

В.Г. Передерій, К.С. Пучков, В.В. Чернявський, Н.М. Чулаєвська

Клінічне значення лактозної непереносимості у пацієнтів з синдромом подразненої кишки

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Ключові слова: синдром подразненої кишки, діагностика, лактазна недостатність, ¹³C-лактозний дихальний тест.

Лактозна непереносимість може імітувати та обтяжувати клініку синдрому подразненої кишки, одного з найбільш поширених діагнозів серед гастроентерологічних пацієнтів. Тому призначення безлактозної дієти може бути ефективним засобом лікування таких пацієнтів. В цьому дослідженні ми встановили що дефіцит лактази є розповсюдженим станом серед пацієнтів з СПК, призначення безлактозної дієти серед них дає добрий клінічний ефект, найбільш точним предикативним показником якого є дані ¹³C-лактозного дихального тесту.

Клиническое значение лактозной непереносимости у пациентов с синдромом раздраженного кишечника.

В.Г.Передерий, К.С. Пучков, В.В. Чернявский, Н.М. Чулаевская

Лактозная непереносимость может имитировать и утяжелять клиническую картину синдрома раздраженного кишечника, одного из самых распространенных диагнозов среди гастроэнтерологических пациентов. Поэтому назначение безлактозной диеты может быть эффективным методом лечения таких пациентов. В данном исследовании мы установили, что дефицит лактазы среди пациентов с СПК является распространенным состоянием, назначение безлактозной диеты у них дает хороший клинический эффект, наиболее точным предикативным показателем которого являются данные ¹³C-лактозного дыхательного теста.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, диагностика, лактазная недостаточность, ¹³C-лактозный дыхательный тест.

Патология. – 2009. – Т.6, №2. – С. 107-110

Clinical implication of lactose intolerance on patients with irritable bowel syndrome

V.G. Perederiy, K.S. Puchkov, V.V. Cherniavskiy, N.M. Chulaevska

Lactose intolerance can imitate and impair clinical signs of irritable bowel syndrome, which is one of widespread illness among gastroenterological patients. That's why using of lactose free diet may be efficient treatment for such kind of patients. In that particular study we found that lactase deficit is common condition among such patients and lactose free diet gives good clinical effect and that result of ¹³C-lactase breath test is the most precise predicative constant of its clinical efficiency.

Key words: irritable bowel syndrome, diagnostics, lactose deficit, ¹³C- lactose breath test.

Pathologia. 2009; 6(2): 107-110

На сьогодні синдром подразненої кишки (СПК) є одним з найбільш поширених діагнозів серед пацієнтів, які звертаються до гастроентеролога. Значні труднощі в лікуванні цього патологічного стану зумовлені неоднорідністю когорти хворих з симптомами СПК. Однією з потенційних причин недостатньої ефективності лікування цих пацієнтів може бути дисахаридазна недостатність, коли симптоми СПК є наслідком мальдигестії та мальабсорбції дисахаридів. Найбільш поширеним в клінічній практиці прикладом такого стану є непереносимість молочного цукру – лактози.

Лактозна непереносимість це патологічний стан, який проявляється виникненням здуття живота, абдомінального болю та діареї після вживання лактозовмісних продуктів [18]. Лактозна непереносимість є клінічним проявом лактозної мальабсорбції яка виникає коли людина з дефіцитом ферменту лактази вживає продукти з лактозою [9]. Лактаза – фермент який синтезується ентероцитами тонкої кишки всіх ссавців і розщеплює лактозу на молекули глюкози та галактози, які потім безпосередньо адсорбуються слизовою тонкої кишки. У дорослих дефіцит лактази (ДЛ) частіше за все є первинним станом, який розвивається як генетично детермінована природна частина процесу дорослішання людини [17], значно рідше виникає вторинний ДЛ пов'язаний з ураженням

слизової тонкої кишки (целиакія, лямбліоз, неспецифічні запальні захворювання кишківника). Дефіцит лактази і відповідно лактозна непереносимість не мають специфічних макро- або мікроскопічних морфологічних ознак [8]. Таким чином, ЛН дуже подібна до клінічного варіанта СПК з переважанням діареї, для якого також характерні гастроінтестинальні клінічні симптоми за відсутності морфологічних змін. Зважаючи на велику розповсюдженість первинного ДЛ (від 10% серед північно-європейських народів до 60%-90% серед народів Азії та Африки) [15] та наявність прихованих джерел лактози (кондитерські, м'ясні вироби, деякі ліки) [12], що утруднює ідентифікацію лактози як фактора провокації, є обґрунтованим припустити наявність великої кількості пацієнтів з ЛН яким помилково встановлено СПК, а також пацієнтів з одночасною наявністю СПК та ЛН, у яких ЛН обтяжує клінічні прояви СПК, та знижує ефективність лікування. Такі пацієнти повинні отримати клінічний ефект від призначення безлактозної дієти, як найбільш ефективного методу лікування ЛН. Дані світової літератури щодо можливості призначення безлактозної дієти (БЛД) у пацієнтів з СПК та її ефективності суперечливі. Декілька досліджень знайшли більшу розповсюдженість дефіциту лактази у пацієнтів з СПК ніж серед здорових осіб, та показали

ефективність БЛД у таких пацієнтів [4]. З іншого боку Pena, Truelove [11] Newcomer з McGill [10] та інші дослідники [16] не знайшли статистично значимої різниці у розповсюдженості ДЛ серед здорових та різних груп хворих, такі розбіжності в першу чергу пов'язані з використанням різних методів діагностики дефіциту лактази. Ми дослідили діагностичні якості ¹³C-лактозного дихального тесту (ЛДТ), і, враховуючи отримані докази високої чутливості та специфічності цього тесту, вирішили з його використанням розглянути клінічну ефективність призначення БЛД серед пацієнтів з діарейним варіантом СПК та можливі предиктори цієї ефективності.

Пацієнти та методи дослідження

В дослідження ми включали пацієнтів клініки кафедри внутрішньої медицини №1 НМУ ім. О.О. Богомольця, яким в період з 2006 по 2008 рік було встановлено діагноз СПК з переважанням діареї. Діагноз СПК встановлювали у відповідності до III Римських критеріїв, якщо біль турбував пацієнтів три або більше днів на місяць протягом останніх трьох місяців [5].

Критеріями виключення були важкі або нестабільні захворювання серцево-судинної системи (стабільна

стенокардія напруги 3-4 функціонального класу, нестабільна стенокардія, шлуночкові екстрасистоли, серцева недостатність, гіпертонічна хвороба 3 ст.), клінічно значимі ураження нирок, ХОЗЛ або бронхіальна астма, цукровий діабет; вагітність; нещодавній прийом антибактеріальних ліків, глюкокортикостероїдів, блокаторів H₂-рецепторів гістаміну. Всього, таким чином, ми набрали 68 осіб (чоловіків 26, жінок 42, середній вік 34,2±6,04 роки), яких ми потім за допомогою таблиць випадкових чисел поділили на контрольну і дослідну групу (дані щодо вікового, статевого розподілу наведені в *таблицях 1, 2*).

Таким чином, групи були подібні за основними антропометричними показниками – віку та статі, а також за відсутністю важких супутніх хвороб. В дослідній групі пацієнтам було призначено БЛД, а в контрольній – дієту №5 за Певзнером. Всі учасники надали свою згоду на участь у дослідженні.

Перед включенням в дослідження кожному пацієнту провели УЗД ОЧП (ALOKA SSD 5000 з кольоровим доплером за загальноприйнятою методикою), верхню та нижню ендоскопію за допомогою ендоскопів (Olympus, Hamburg, Germany).

Таблиця 1

Розподіл хворих дослідної та контрольної групи за статтю

Група	Дослідна		Контрольна		Всього	
	Абс.ч.	Відн.%	Абс.ч.	Відн.%	Абс.ч.	Відн.%
Чоловіки	14	42	12	34	26	38
Жінки	19	58	23	66	42	62
Всього	33	100	35	100	68	100

Таблиця 2

Розподіл хворих дослідної та контрольної групи за віком

Група	Дослідна		Контрольна		Всього	
	Абс.ч.	Відн.%	Абс.ч.	Відн.%	Абс.ч.	Відн.%
20-29 років	8	24	8	23	16	23
30-39 років	18	55	22	63	40	59
40-49	7	21	5	14	12	18
Всього	33	100	35	100	68	100

Таблиця 3

Бали гастроінтестинальних симптомів та частота стулу у пацієнтів дослідної та контрольної груп до та після дієти

	Дослідна		Контрольна	
	До дієти	Після	До дієти	Після
Бали симптомів	14,5±1,1	10,7±0,9	15,4±1,2	14,5±0,9
Різниця	3,8		0,9	
Частота стулу	4,1±0,2	3,1±0,3	3,9±0,3	3,5±0,4
Різниця	1,0		0,4	

Також у всіх пацієнтів отримали венозну кров в якій визначали загальний аналіз крові, глюкозу крові, біохімічні показники функції печінки, нирок та анілазу крові. За допомогою іммуно-ферментного методу (ELISA) у відповідності до протоколу Dieterich [2] у кожного дослідного також було визначено концентрацію IgG антитіл до тканинної трансглутамінази з метою виключення целиакії. Кожному пацієнту були проведені копрограма з визначенням найпростіших та яєць гельмінтів, а також дослідження стулу на ентеропатогенні бактерії. Крім того всім хворим провели визначення фекальної еластази-1 калу за допомогою імуноферментного методу ELISA (SheBo-Tech, Gissen, Germany).

Пацієнтам, які потрапили в дослідну групу, також було проведено ^{13}C -лактозний дихальний тест. Він проводиться натще, пацієнт випивав 100 мл. води з розчиненими 25 грамами лактози міченої ізотопом вуглецю ^{13}C [13]. Після цього через кожні 30 хвилин протягом трьох годин у пацієнта отримували проби дихання, які аналізували за допомогою інфрачервоного аналізатору, з отриманих даних о кумулятивній дозі кожної проби ("cum.dose" кумулятивна доза відзеркалює кількість ферментованої лактози) будували криву концентрації у вигляді графіка (рис. 1)

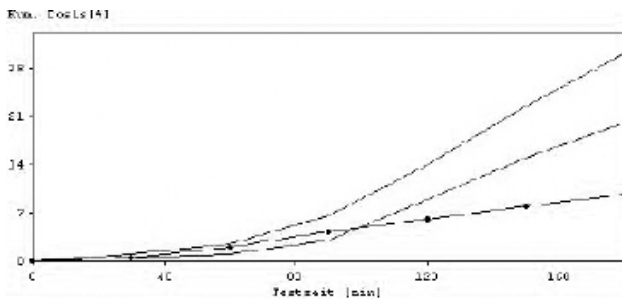


Рис. 1. Результат ^{13}C -ЛДТ у пацієнта з дефіцитом лактази

Методика клінічної оцінки пацієнтів

Для того, щоб об'єктивізувати виразність скарг та динаміку її зміни кожен пацієнт також проходив клінічну оцінку за допомогою запитника, в якому визначалась частота стулу, як середня частота за останні 4 тижні до обстеження, а також за допомогою модифікованої шкали симптомів, розробленої та доведеної Veldhuyzen van Zanten [17] визначалась клінічна виразність таких 5 гастроінтестинальних симптомів як: абдомінальний біль, відчуття здуття, переповнення, буркотіння в животі, збільшення відходження газів. Кожен симптом оцінювався окремо за допомогою 6-бальної шкали оцінок Likert, де найнижча оцінка - 0 свідчить про те, що симптом пацієнта ніколи не турбує, а найвища - 5 - що симптом турбує пацієнта протягом всього часу. Загальну кількість балів отримували сумарністю балів, отриманих за кожен симптом. Опитування проводилося два рази: перший раз перед призначенням дієти, другий - через 4 тижні її дотримання.

Статистика

Для порівняння симптомів до та після дієти ми використали критерій Уїлкоксона, а для порівняння початкових та кінцевих параметрів між групами було

використано U критерій Манна-Уїтні і, де можливо, χ^2 тест. Статистично значущий рівень був 5%. Кореляції визначали тестом Пірсона. Значимим вважали Р значення $<0,05$. Предиктивні значення були підраховані з с 95% довірчими межами.

Результати

Бали гастроінтестинальних симптомів та частота стулу перед дієтою та через 1 місяць після її дотримання наведені в таблиці 3.

Виразність симптомів та частота стулу на початку дослідження статистично в групах не відрізнялися. Через місяць після дієти клінічне покращення було відзначено в обох групах. Зменшення балів та частоти стулу відбулося і в групі з дотриманням БЛД і в контрольній групі (на 3,8 бали, $P<0,01$; та 1,0 $P<0,01$ відповідно). З усіх досліджуваних 6 (8,8%) пацієнтів досягли повної нормалізації частоти та консистенції стулу а також відсутності гастроінтестинальних симптомів, з них 5 пацієнтів були з дослідної групи, та 1 з контрольної.

^{13}C -ЛДТ був проведений всім пацієнтам, середнє значення отриманого результату було $22,9\pm 4,5$. Дефіцит лактази за даними тесту (результат <20 ppm) був зареєстрований у 23 осіб (33,8%).

Кореляційним аналізом встановлено один коефіцієнт кореляції сильного ступеня: між ефективністю дієти та результатом ^{13}C ЛДТ (-0,73); коефіцієнти кореляції між ефективністю дієти та віком, статтю людини або кількістю балів гастроінтестинальних симптомів, частотою актів дефекації були слабкого ступеня.

Обговорення

Дефіцит лактози вже довгий час вважається станом, що може бути помилково сприйнятий як СПК, а також який при одночасному протіканні може підсилювати клінічні прояви СПК та знижувати ефективність його лікування [14]. Але літературні дані щодо необхідності та ефективності призначення БЛД, яка є найбільш ефективним методом лікування ЛН, суперечливі. Крім того, сліпе призначення такої дієти всім пацієнтам з клінічним варіантом СПК з діареєю не бажане тому, що її дотримання призводить до зменшення вживання кальцію з їжею, може зменшити якість життя, прихильність пацієнта до лікування [14]. Для покращення лікування таких хворих ми вирішили дослідити розповсюдженість ДЛ у пацієнтів з клінічним варіантом СПК з переважанням діареї, ефективність впливу БЛД та можливі предиктори такої ефективності.

За даними ^{13}C -ЛДТ дефіцит лактази виявили - у 23 осіб (33,8%), що більше літературних даних про середню розповсюдженість ДЛ серед європейських народів. Але оскільки популяційних досліджень не проводилося, ступінь цього підвищення та його статистична достовірність потребують уточнення. Значна розповсюдженість ДЛ серед пацієнтів з діарейним варіантом СПК доводить обґрунтованість призначення серед них БЛД. Але ефективність дієти важко довести у зв'язку з можливістю плацебо-ефекту. Тому в контрольній групі ми призначили дієту №5 за Певзнером яка не має теоретичних посилок для

зниження симптоматики у таких хворих за рахунок специфічних механізмів[15]. Призначення дієти в дослідній групі було високоефективним, призвело до зниження частоти актів дефекації з $4,1 \pm 0,2$ до $3,1 \pm 0,3$ в день ($P < 0,01$), балів гастроінтестинальних симптомів з $14,5 \pm 1,1$ до $10,7 \pm 0,9$ ($P < 0,01$), 5 з 33 (15%) пацієнтів досягли нормальної консистенції стугу з нормальною частотою актів дефекації. В контрольній групі після 1 місяця дотримання дієти №5 за Певзнером, частота стугу знизилася з $3,9 \pm 0,3$ до $3,5 \pm 0,2$ актів дефекації в день ($P > 0,05$), бали гастроінтестинальних симптомів з $15,4 \pm 1,2$ до $14,5 \pm 0,9$ ($P > 0,05$), лише одна особа з 35 пацієнтів досягла нормалізації стугу (3%). Це дозволяє зробити висновок, що БЛД більш ефективно ніж дієта №5 за Певзнером зменшує виразність клінічної симптоматики у пацієнтів з клінічним варіантом СПК з переважанням діареї. Зважаючи на те що це нетоксичний, дешевий, ефективний метод лікування його використання може бути достатньо широким у таких пацієнтів. Але, беручи до уваги можливість зменшення добового потрапляння кальцію, та можливий негативний вплив додаткових дієтичних обмежень на якість життя, а також прихильність пацієнта до лікування, призначати БЛД треба помірковано, орієнтуючись на предикативні показники. Наше дослідження знайшло зв'язок з сильним коефіцієнтом кореляції між чисельним результатом ^{13}C -ЛДТ та ефективністю дієти (-0,73), тобто чим менший результат тесту, тим більша вірогідність ефективності призначеної БЛД. Коефіцієнти кореляції між ефективністю дієти та віком, статтю людини, кількістю балів гастроінтестинальних симптомів, частотою актів дефекації були слабкого ступеня.

Висновки

Вторинний дефіцит лактази є розповсюдженим станом серед пацієнтів з клінічним варіантом СПК з переважанням діареї.

Призначення безлактозної дієти є ефективним методом лікування таких пацієнтів, але зважаючи на негативний вплив допоміжних дієтичних обмежень на комплайєнс пацієнта, якість життя та нутріативний статус, призначати дієту потрібно, ґрунтуючись на об'єктивних предикативних показниках.

Найбільш точним предикативним показником є чисельний результат ^{13}C -ЛДТ, який, в свою чергу, є високоточним методом діагностики дефіциту лактази і повинен широко застосовуватись в клінічній практиці у пацієнтів з симптомами СПК.

Відомості про авторів:

В.Г. Передерій, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішніх хвороб №1 НМУ ім. О.О. Богомольця.

К.С. Пучков, асистент кафедри внутрішніх хвороб №1 НМУ ім. О.О. Богомольця.

В.В. Чернявський, кандидат медичних наук, асистент кафедри внутрішніх хвороб №1 НМУ ім. О.О. Богомольця.

Н.М. Чулаєвська, студентка медико-профілактичного факультету 4 курсу НМУ ім. О.О. Богомольця.

Адреса для листування:

Пучков К.С., 01030, Київ, бульвар Шевченка, 17, ГКЛ № 18.

E-mail: dagli@mail.ru

Література

1. Bohmer CJM, Tuynman HARE. The effect of a lactose-restricted diet in patients with a positive lactose tolerance test, earlier diagnosed as irritable bowel syndrome: a 5-year follow-up study. // Eur J Gastroenterol Hepatol – 2001. - №13. – P. 941–944.
2. Dieterich W, Laag E, Schopper H, et al Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease // Gastroenterology. - 1998. - № 115. - P. 1317-1321.
3. Dunlop MG. Guidance on large bowel surveillance for people with two first degree relatives with colorectal cancer or one first degree relative diagnosed with colorectal cancer under 45 years. Gut 2002;51(suppl 5):V17–20
4. Enck P, Kremer A, Kuhlbusch R, Niederau C, Erckenbrecht JF, Berges W. Prevalence of lactose malabsorption among patients with functional bowel disorders. // Z Gastroenterol. – 1990. - № 28. – P. 239–241.
5. Farup PG, Monsbakken KW, Vandvik PO. Lactose malabsorption in a population with irritable bowel syndrome: prevalence and symptoms. A case–control study. // Scand J Gastroenterol. – 2004. - № 39. – P. 645–649.
6. Goldstein R, Braverman D, Stankiewicz H. Carbohydrate malabsorption and the effect of dietary restriction on symptoms of irritable bowel syndrome and functional bowel complaints. // Isr Med Assoc J. – 2000. - №2. – P.583–587.
7. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. Gastroenterology 2006;130:1480–1491
8. Maiuri L., Ciacci C, Raia, V., Vacca L, Ricciardelli I, Raimondi F, Auricchio, S., Quaratio S, and Londei M. FAS engagement drives apoptosis of enterocytes of coeliac patients // Gut. - 2001. - №48. - P.418 -424.
9. Melvin B. Heyman, MD, MPH, for the Committee on Nutrition Lactose Intolerance in Infants, Children, and Adolescents // Pediatrics. – 2006. - №118(3). - P. 1279-1286
10. Newcomer AD, McGill DB. Irritable bowel syndrome: role of lactase deficiency // Mayo Clin Proc – 1983. №58. – P. 339–341.
11. Pena AS, Truelove SC. Hypolactasia and the irritable colon syndrome. // Scand J Gastroenterol. – 1972. №7. P. 433–438.
12. Sommer D. Zarbock, PharmD; Barbara Magnuson, PharmD; Lora Hoskins, RD; Kenneth E. Record, Lactose: The Hidden Culprit in Medication Intolerance? // Ortopedics. - 2007. - №30(8). - P. 615-617.
13. Spiller R, Q Aziz, F Creed, A Emmanuel, L Houghton, P Hungin, R Jones Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management Gut 2007;56:1770-1798
14. Stefano M., Veneto G., Malservisi S., Cecchetti L., Minguzzi L., Strocchi A., Corazza G.R. Lactose malabsorption and intolerance and peak bone mass // Gastroenterology. - 2002. - №122. - P. 17ав93-1799.
15. Swagerty DL JR, Walling AD, Klein RM. Lactose intolerance // Am. Fam. Physician. - 2002. - №65. - P. 1845-1850.
16. Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A, Voight BF, Babbitt CC, Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe // Nat. Genet. - 2007. - №39. - P. 31-40. (26)
17. Veldhuyzen van Zanten SJ, Tytgat KM, Pollak PT, et al Can severity of symptoms be used as an outcome measure in trials of non-ulcer dyspepsia and Helicobacter pylori associated gastritis? // J Clin Epidemiol. - 1993. - № 46. - P. 273-279.
18. Vesa T.H., Marteau P., Korpela R., Lactose intolerance // J. Am. Coll. Nutr. - 2000. - №19. - Suppl.2. - P. 165S-175S.
19. Vesa TH, LM Seppo, PR Marteau, T Sahi and R Korpela Role of irritable bowel syndrome in subjective lactose intolerance // American Journal of Clinical Nutrition. – 1998 - № 67. – P.710-715.