

СИНДРОМ МАЛЬАБСОРБЦИИ У ДЕТЕЙ (ЧАСТЬ 3)

Тина Бордий

Лактазная недостаточность является одним из вариантов недостаточности дисахаридаз, т. е. нарушений всасывания углеводов. Мальабсорбция углеводов проявляется диареей с обильным водянистым калом, повышенным газообразованием, вздутием живота и абдоминальной болью. Степень выраженности клинических симптомов зависит от количества потребляемого углевода, степени дефицита фермента, расщепляющего данный углевод, а также формы, в которой углевод поступает в организм. Дисахаридазы локализованы в щеточной кайме энтероцитов в тонкой кишке. Дефицит дисахаридаз может быть вызван генетическим дефектом или же быть вторичным, связанным с повреждением эпителия тонкой кишки.

Невсосавшиеся углеводы попадают в толстую кишку, где ферментируются кишечными бактериями, в результате чего выделяются органические кислоты и газы, такие как метан и водород. Газы могут вызывать дискомфорт, а неабсорбированные углеводы и органические кислоты – осмотическую диарею, характеризующуюся кислым pH и присутствием редуцирующих или нередуцирующих сахаров в кале. Обнаружение повышенного содержания водорода в выдыхаемом воздухе является признаком толстокишечной ферментации невсасываемых углеводов и составляет основу диагностических тестов, которые применяются в настоящее время для диагностики недостаточности дисахаридаз [1].

Лактазная недостаточность (ЛН) – достаточно широко распространенная проблема у взрослых, но у детей она встречается гораздо реже [2]. За последние десятилетия представления о механизмах развития, подходах к диагностике и лечению ЛН претерпели существенные изменения, но тем не менее количество мифов и спекуляций вокруг этой проблемы не уменьшается, а растет. У нас наблюдается просто чудовищная гипердиагностика лактазной недостаточности, особенно у детей раннего возраста, что связано как с активным маркетингом безлактозных смесей и препаратов лактазы, так и с использованием для диагностики ЛН абсолютно непригодных для этого тестов (за исключением иных). Гипердиагностика ЛН приводит к необоснованным отказам от грудного вскармливания, ограничению количества молочных продуктов в рационе ребенка, а это, в свою очередь, не только серьезно «бьет» по бюджету семьи, но также может негативно сказаться на развитии и состоянии здоровья ребенка в будущем. А та кишечная проблема (если она вообще была у ребенка), которую связали с ЛН, остается нерешенной и ребенок продолжает страдать от нее.

Различают несколько видов ЛН [3]:

1) Первичная ЛН:

1. врожденная лактазная недостаточность (congenital lactase deficiency) или врожденная алактазия;
2. гиполактазия взрослого типа (primary adult type-hypolactasia);
3. транзиторная гиполактазия недоношенных;

2) вторичная непереносимость лактозы (secondary lactose intolerance) или вторичная ЛН.

Лактоза – дисахарид, содержащийся только в молоке млекопитающих, расщепляется на моносахариды глюкозу и галактозу в щеточной кайме энтероцитов под действием фермента лактазы (бета-D-галактозидаза, известная также как лактазафлоризингидролаза). Считается, что лактоза усиливает всасывание некоторых минералов, включая кальций, магний и цинк. Основным местом абсорбции является тонкая кишка. Та часть лактозы, которая в неизмененном виде поступает в толстую кишку, способствует росту кишечных бифидобактерий. Продукт гидролиза лактозы – галактоза является важным нутриентом, необходимым для образования мозговых галактолипидов [2].

В щеточной кайме энтероцитов плода уровень лактазы низок, ее активность повышается в последние недели беременности, достигает пика в первые месяцы жизни и остается высокой в течение первых 3 лет, пока ребенок вскармливается молоком. В дальнейшем, по мере перехода на твердую пищу, уровень лактазы в щеточной кайме постепенно снижается.

Ген лактазы (LCT) локализован на 2-й хромосоме. Мутации в этом гене приводят к врожденной ЛН, т. е. полной неспособности продуцировать лактазу (алактазии) в любом возрасте. Это очень редкое аутосомно-рецессивное заболевание. Всего в мире описано около 50 случаев. У пациентов с врожденной лактазной недостаточностью было выявлено 5 различных мутаций в кодирующей области

гена LCT. Большинство из них (84%) были гомозиготными по нонсенс-мутации 4170TA (Y1390X, OMIM 223000), названной Fin (major).

В той же 2-й хромосоме расположен ген, влияющий на экспрессию гена LCT и отвечающий за физиологическое угасание активности фермента. Мутации в этом гене могут приводить к тому, что активность лактазы остается высокой на протяжении всей жизни (персистенция лактазы), что обеспечивает удовлетворительную переносимость молока в любом возрасте. Считается, что такая мутация у человека произошла в периоде неолита. В европейской популяции обнаруживают полиморфизм С/Т (-13910). Это означает, что в 13910-м положении нуклеотидной последовательности может находиться цитизиновый нуклеотид (С) или тимидиновый (Т).

У индивидуумов, имеющих генотип С/Т или Т/Т, отмечается персистенция лактазы. Нормальным же является генотип С/С, при котором происходит уменьшение экспрессии гена LCT с возрастом. Это и называют первичной гиполактазией взрослого типа. Снижение экспрессии гена LCT начинается не раньше 2 лет, симптомы, связанные с гиполактазией, очень редко появляются ранее шестилетнего возраста. Более того, среди людей с низкой активностью фермента, лишь половина отмечает какие-либо симптомы. На наличие симптомов влияет как скорость снижения активности лактазы, так и количество лактозы в пище. Существует сильная корреляция между активностью лактазы и возрастом, но не с наличием симптомов.

Среди жителей Европы частота выявления С/С генотипа увеличивается в направлении с севера на юг. Так, первичная гиполактазия встречается у 1–7% популяции в Швеции, 10–18% – в Германии, 20–25% – в Австрии, 20–40% – в Швейцарии, 50–60% – у Греции, Испании и Италии, более 75% – в Турции [4]. Среди русского населения России у 30–40% выявляется С/С вариант полиморфизма [5]. У жителей Африки персистенция лактазы обусловлена другими мутациями. В частности, у танзанийцев, кенийцев и суданцев выявлены однонуклеотидные полиморфизмы G/C (-14010), T/G (-13915) и C/G (-13907)[1].

Помимо генетических факторов, на экспрессию лактазы в детском возрасте могут влиять и другие модуляторы. Так, тироксин может способствовать снижению экспрессии фермента, а гидрокортизон – увеличивать.

У недоношенных детей, имеющих транзиторную недостаточность лактазы вследствие незрелости кишечника, экспрессия этого фермента может быть индуцирована приемом лактозы. Это единственный вариант ЛН, при котором активность фермента увеличивается по мере увеличения количества лактозы в пище. Во всех остальных случаях улучшение переваривания лактозы у ранее непереносившего ее ребенка или взрослого может быть вызвано ростом бактерий, ферментирующих лактозу, но не увеличением синтеза лактазы, так как лактаза – неиндуцируемый фермент [2].

Вторичная или приобретенная ЛН обусловлена повреждением слизистой оболочки кишечника вследствие инфекционного, аллергического или другого воспалительного процесса. При этом клинические проявления непереносимости лактозы зависят от степени поражения кишечника и уменьшаются или проходят по мере восстановления слизистой оболочки. Дети раннего возраста более склонны к развитию вторичной ЛН, чем старшие, но чаще всего самостоятельного клинического значения она не имеет.

Клинически для ЛН характерно появление вздутия живота, дискомфорта или боли в животе, метеоризма, жидкого стула через один или несколько часов после приема молока или лактозосодержащего продукта [3]. Однако эти симптомы неспецифичны и могут возникать и при других нарушениях, таких как аллергия на белок коровьего молока, аллергические реакции на другие вещества в пище, непереносимость других углеводов.

При врожденной лактазной недостаточности симптомы появляются с первых дней жизни, если ребенок вскармливается грудным молоком или лактозосодержащими смесями. Профузная водянистая диарея и рвота быстро приводят к обезвоживанию и потере электролитов, ребенок в принципе не способен набрать вес, и без экстренного вмешательства шансов на выживание у него нет. Экстремально низкая частота врожденной ЛН в популяции, скорее всего, и обусловлена тем, что до 20-го века ни один ребенок с этой патологией не выживал.

При первичной гиполактазии взрослого типа возраст начала появления симптомов и степень их выраженности сильно варьируют в зависимости от этнической принадлежности, количества

потребляемых лактозосодержащих продуктов, их вида, а также субъективного восприятия. Поскольку первичная гиполактазия – это генетически запрограммированное возрастное снижение активности лактазы, ее симптомы НИКОГДА не появляются раньше 2–3 лет жизни, т. е. того периода, когда ребенок должен получать грудное молоко. Это касается всех этнических групп. У белых детей признаки непереносимости молока не отмечаются раньше 5 лет, да и в более старшем возрасте они могут отсутствовать – недавние исследования показали, что у лиц с С/С вариантом С/Т полиморфизма (–13910) активность лактазы в тонкой кишке может оставаться высокой и в возрасте 10–20 лет [6].

Жалобы пациентов на дискомфорт и вздутие живота после употребления молока не считаются надежным диагностическим критерием. В одном слепом исследовании одним пациентам с гиполактазией взрослого типа давали выпить 2 стакана цельного молока, а другим – 2 стакана безлактозного молока. Разницы в частоте жалоб выявлено не было [7]. Точно так же отмечено, что и люди с нормальной активностью лактазы могут испытывать какие-то неприятные ощущения, если употребят лишний стакан молока.

В целом взрослые и подростки, у которых диагностирована мальабсорбция лактозы, могут переносить до 12 г лактозы в разовой дозе (что эквивалентно содержанию лактозы в 1 стакане молока). Если же молоко употребляется с другой пищей и несколько раз в день, то и большие количества лактозы переносятся без каких-либо симптомов. Характер пищи тоже имеет значение. Чем дольше принятая с молоком пища будет находиться в желудке, тем менее вероятно появление симптомов. Жиры уменьшают скорость опорожнения желудка, тогда как углеводы, особенно простые – увеличивают. Тем не менее, если взрослый с гиполактазией примет 50 г лактозы (почти 1 литр молока) за один раз вне приемов пищи, то признаки мальабсорбции лактозы будут налицо [4]. Лактоза, содержащаяся в пероральных лекарственных средствах, не вызывает симптомов у пациентов с гиполактазией [8].

Симптомы непереносимости лактозы не коррелируют с уровнем активности лактазы в кишечнике. У детей с функциональной рецидивирующей абдоминальной болью, также как и с другими функциональными гастро-интестинальными расстройствами, роль непереносимости лактозы (а также фруктозы) в развитии симптомов убедительно не доказана [9, 10].

Вторичная непереносимость лактозы развивается при различных заболеваниях, сопровождающихся повреждением слизистой оболочки тонкой кишки. Например, при остром гастроэнтерите происходит потеря эпителиальных клеток, содержащих лактазу в щеточной кайме, а заменяющие их незрелые эпителиоциты продуцируют этот фермент в меньшем количестве. Тем не менее, исследования показывают, что у подавляющего большинства детей с острым гастроэнтеритом мальабсорбция лактозы не является клинически значимой. Доказано, что в отсутствие обезвоживания или при умеренном обезвоживании дети с инфекционной диареей могут безопасно продолжать вскармливаться грудью или стандартной (лактозосодержащей) смесью без какого-либо значительного влияния на статус гидратации, статус питания, продолжительность симптомов или эффективность лечения [11].

Во всех современных рекомендациях (включая отечественные) указывается, что при остром гастроэнтерите у детей нет необходимости ограничивать грудное вскармливание или прием лактозосодержащих продуктов. Исключение могут составлять лишь дети с тяжелой дегидратацией, находящиеся в отделениях интенсивной терапии, и дети с белково-энергетической недостаточностью. Им при инфекционной диарее может понадобиться кратковременная (на несколько дней) безлактозная диета.

Вторичный дефицит лактазы с клиническими признаками непереносимости лактозы можно наблюдать при целиакии, болезни Крона и других иммуноопосредованных энтеропатиях. Эти заболевания стоит исключить в ситуациях, когда подозревается вторичная ЛН, а данных за кишечную инфекцию нет.

Кроме того, вторичная гиполактазия может наблюдаться у младенцев с тяжелыми формами недоедания вследствие атрофии слизистой оболочки тонкой кишки. Тем не менее, временное исключение лактозы из рациона таких детей ВОЗ рекомендует лишь при наличии длительной (более 14 дней) постинфекционной диареи, когда дети явно плохо переносят молоко или йогурт [12].

Транзиторная ЛН может отмечаться у недоношенных детей. До 34-й недели гестации активность кишечной лактазы снижена. Коррекция этого вида дефицита лактазы все еще является предметом активного изучения. Поскольку у недоношенных детей экспрессия лактазы увеличивается в зависимости от количества потребляемой лактозы, изучается, с какой скоростью можно увеличивать

нагрузку лактозой, чтобы это не сопровождалось симптомами мальабсорбции. При этом необходимо учитывать, что у детей первых месяцев жизни, по меньшей мере, 20% лактозы должно попадать в толстую кишку в нерасщепленном виде, чтобы стимулировать там развитие нормальной микрофлоры и обеспечивать рН в пределах 5,5–5,0. В любом случае, было показано, что вскармливание недоношенных детей молоком их матерей не имеет каких-либо непосредственных или долгосрочных неблагоприятных эффектов [13].

Для диагностики лактазной недостаточности используются следующие тесты:

1. **Определение рН кала и уровня редуцирующих веществ в кале.** Снижение рН менее 5,5 в сочетании с повышением количества редуцирующих веществ, к которым относят глюкозу, галактозу, лактозу, фруктозу, мальтозу (но не сахарозу и крахмал), указывает на нарушение расщепления или всасывания углеводов. При этом рН кала является более чувствительным методом. Распространенной ошибкой при использовании этого метода у маленьких детей является сбор кала с поверхности впитывающего подгузника (т. е. сбор только плотной части кала, но не жидкой). Этот тест – неспецифический, он используется исключительно как скрининг на мальабсорбцию углеводов. И нужно помнить, что у детей первых месяцев жизни на грудном вскармливании рН кала в пределах 5,0–5,5 считается нормальным.
2. **Дыхательные тесты с нагрузкой лактозой.** Наиболее распространенной разновидностью таких тестов является водородный тест. Этот тест проводится после ночного восьмичасового голодания путем измерения уровня водорода в выдыхаемом воздухе натошак и в течение 2–3 часов после нагрузки лактозой (2 г/кг, максимум 25 г).

Повышение концентрации водорода больше, чем на 20 ppm (1 ppm – 1 миллионная часть), регистрируемое обычно приблизительно через 60 минут после нагрузки, указывает на мальабсорбцию лактозы. Однако тест может давать как ложноотрицательные результаты – при недавнем приеме антибиотиков, отсутствии в кишечнике водородообразующих бактерий, недавней колоноскопии, так и ложноположительные – при приеме перед исследованием пищи, содержащей большое количество клетчатки, синдроме избыточного бактериального роста в тонком кишечнике, расстройствах моторики в виде ускорения пассажа пищи по кишечнику. У части людей в кишечнике присутствуют бактерии, которые вырабатывают не водород, а метан (до 30% населения). Поэтому с целью повышения специфичности нагрузочных дыхательных тестов в последнее время измеряют концентрацию не только водорода, но и метана. Диагностически значимым приростом для метана считают 12 ppm и более, а для суммы концентраций водорода и метана – 15 ppm и более [14, 15].

3. **Сывороточные тесты с нагрузкой лактозой** основаны на измерении уровня глюкозы в крови натошак и после введения лактозы (2 г/кг, но не более 25 г). После употребления лактозы уровень гликемии определяют через 15, 30, 60 и 90 минут. Отсутствие прироста гликемии или прирост менее 1,1 ммоль/л свидетельствует в пользу мальабсорбции лактозы. Однако этот тест тоже не является достаточно чувствительным и специфичным – уровень гликемии сильно зависит от активности инсулина.
4. **Определение полиморфизма С/Т (-13910) гена LCT** позволяет исключить первичную гиполактазию взрослого типа как причину симптомов мальабсорбции углеводов.

Т. е., если пациент имеет генотипы С/Т или Т/Т, то кишечные симптомы у него не связаны с гиполактазией взрослого типа (но это не исключает наличия вторичной ЛН). Если же пациент имеет генотип С/С, то это означает, что в определенный период жизни у него может развиться непереносимость лактозы, но не означает, что она имеет место в данный момент. Этот тест абсолютно бесполезен для диагностики лактазной недостаточности у детей раннего возраста.

5. **Биопсия тонкой кишки.** Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки может понадобиться для выявления заболевания, которое могло привести к развитию вторичной ЛН, например, целиакии или болезни Крона. Кроме того, в биоптатах можно непосредственно измерить активность лактазы или других дисахаридаз. Но поскольку активность лактазы плохо коррелирует с симптомами непереносимости лактозы, для диагностики именно этого состояния биопсию не применяют.
6. **Элиминационная диета.** При подозрении на непереносимость лактозы может быть полезным полное исключение продуктов, содержащих лактозу, на 2 недели. Если на безлактозной диете симптомы проходят, а при возврате к употреблению лактозы – возобновляются, это свидетельствует в пользу ЛН, но для окончательного диагноза требуется ее лабораторное подтверждение. Как самостоятельный метод диагностики элиминационная диета не рекомендуется в связи с низкой чувствительностью и низкой специфичностью.

Таким образом, основной методологической проблемой диагностики лактазной недостаточности является отсутствие «золотого стандарта». Тонкокишечная биопсия является ненадежным методом для оценки активности лактазы из-за неравномерного распространения последней в кишечнике и плохой корреляции активности лактазы с клиникой; довольно доступный генетический тест не обнаруживает всех вариантов полиморфизма, связанных с гиполактазией, не позволяет выявлять вторичную ЛН, и более-менее ценен, в основном, для взрослых; дыхательные тесты сильно зависят от кишечной микрофлоры, а динамика гликемии зависит от активности инсулина и метаболизма. Поэтому, основным

направлением улучшения диагностики ЛН сегодня является изучение чувствительности и специфичности комбинированных нагрузочных дыхательных тестов с одновременным определением концентраций водорода, метана и углекислого газа, меченого ^{13}C .

Диагностическая тактика при подозрении на ЛН зависит от возраста ребенка. У детей старше 3 лет с кишечными симптомами, связанными с употреблением лактозосодержащих продуктов, начать обследование стоит с определения рН кала. При низких его значениях следующим шагом может быть двухнедельная элиминационная диета. При исключении лактозы из рациона следует учитывать, что она содержится не только в молочных продуктах, но и в хлебе, выпечке, кондитерских изделиях, хлопьях для быстрых завтраков, маргарине, растворимых смесях, соусах, конфетах, снеках, что обычно указывается на их упаковках. При улучшении состояния на безлактозной диете нужно дифференцировать первичную гиполактазию взрослого типа и вторичную ЛН (водородные дыхательные тесты, генетическое обследование). Чем старше ребенок, тем больше вероятность первичной гиполактазии.

Если кишечные симптомы появляются после употребления молока (грудного, коровьего, смесей) у ребенка раннего возраста, то в первую очередь следует подумать об аллергии на белок коровьего молока.

Лактазная недостаточность и непереносимость белка коровьего молока – это совершенно разные состояния.

ЛН – сугубо кишечная проблема, которая для пациента ничем, кроме дискомфорта, не опасна, тогда как аллергия на белок коровьего молока – иммуноопосредованное расстройство, при котором могут затрагиваться и другие органы (в первую очередь, – кожа).

Аллергия на белок коровьего молока встречается у 2–5% детей первого года жизни (в последующем толерантность к молочным белкам восстанавливается). Для диагностики этого состояния рекомендуется тест с исключением на 2 недели из рациона кормящей матери продуктов, содержащих белок коровьего молока, или с переводом ребенка, находящегося на искусственном вскармливании, на гипоаллергенные смеси. Следует также помнить о возможности аллергии на сою, пшеницу, яйца и др. пищевые ингредиенты.

Даже если у ребенка есть явные признаки ЛН, подтвержденные лабораторно, то в раннем возрасте она может быть только вторичной. Поэтому необходимо выявить ее возможные причины – недавно перенесенный гастроэнтерит, лямблиоз, криптоспориديаз, целиакию, аллергию, иммунодефициты, тяжелое недоедание и др.

Кроме того, нужно помнить, что симптомы, характерные для ЛН, встречаются также и при первичной недостаточности других дисахаридаз, по сравнению с врожденной алактазией в раннем возрасте они встречаются гораздо чаще.

Мальабсорбция фруктозы наблюдается у 5% населения и проявляется диареей, вздутием живота, замедленными прибавками веса, связанными с употреблением фруктов, фруктовых соков и прочих продуктов, содержащих фруктозу.

Недостаточность сахаразы-изомальтазы является редким аутосомно-рецессивным расстройством с полным отсутствием сахаразы и снижением активности мальтазы. Около 2% европейцев и американцев являются мутантными гетерозиготами. Симптомы обычно появляются, когда ребенку начинают давать подслащенную и/или крахмалистую пищу. Иногда пациенты начинают жаловаться в позднем детстве или даже в пожилом возрасте, но тщательный анамнез выявляет, что проблемы существовали и раньше.

Мальабсорбция глюкозы-галактозы – редкое аутосомно-рецессивное расстройство, связанное с нарушениями кишечной ко-транспортной системы глюкозы-галактозы/ Na^+ , приводящими к осмотической диарее после употребления глюкозы, грудного молока или обычных лактозосодержащих смесей. Обезвоживание и ацидоз могут быть очень серьезными.

Характерны низкие значения рН кала, присутствие сахаров в кале и периодическая или постоянная глюкозурия при нормальном или низком уровне глюкозы в крови (транспортный дефект имеется и в почках). Пациенты способны усваивать только фруктозу.

Дифференциальная диагностика недостаточности дисахаридаз, так же, как и при ЛН, строится на оценке элиминационных диет и нагрузочных водородных тестах. Иногда проводится биопсия тонкой кишки.

И еще: вопреки устойчивому мнению, младенческие колики никак не связаны с лактазной недостаточностью [16]!

Лечение ЛН зависит от ее вида. При первичной гиполактазии взрослого типа рекомендуют употреблять такое количество лактозосодержащих продуктов, которое не вызывает дискомфорта. Молочные продукты являются ценным источником кальция и витамина D. В твердых сырах и кисломолочных продуктах лактозы меньше, чем в цельном молоке. Доступными являются низколактозное и безлактозное молоко. Наконец, можно использовать соевое и миндальное молоко.

Постепенное увеличение количества лактозы способствует стимулированию роста лактобактерий в толстой кишке, которые, ферментируя лактозу, улучшают ее переносимость. С этой же целью предлагается применение высокоочищенного короткоцепочечного галактоолигосахарида (GOS/RP-G28)[17].

Можно использовать добавки лактазы, полученной из дрожжей, но исследования показывают различный успех этого вмешательства. Переваривающая способность добавок лактазы, по-видимому, ограничена.

При вторичной ЛН, как указывалось выше, лишь в редких случаях требуется ограничение количества лактозы, принципиальным является лечение основного заболевания. Несмотря на бытующее мнение, даже дети с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона способны переносить лактозу [18].

Все современные руководства по диагностике и лечению ЛН подчеркивают недопустимость полного отказа от молочных продуктов и важность сохранения их в рационе пациентов с целью профилактики дефицита кальция, остеопороза, артериальной гипертензии и диабета [19].

Полный перечень литературы находится в редакции.