

Ослабление симптомов младенческих колик после уменьшения лактозной нагрузки путем добавления лактазы

Д. Канабар (D. Kanabar),* М. Рандхава (M. Randhawa)* и П. Клейтон (P. Claytont) †

•Отделение педиатрии, Больница Гая, Лондон, Соединённое Королевство; † «Кросскэр Лтд» (Crosscare Ltd), Дублин, Ирландия

Для связи:

П. Клейтон
«Кросскэр Лтд»
Дублин,
Ирландия

Эл. адрес: paul@adrenalin.co.uk

Ключевые слова:

содержание водорода в
выдыхаемом воздухе,
гиполактазия, младенческие
колики, непереносимость
лактозы

Утверждено:

июнь 2001 г.

Отрывок

Было установлено, что транзиторная непереносимость лактозы может быть причиной возникновения младенческих колик. Для изучения этого вопроса было проведено рандомизированное, двойное слепое, перекрёстное исследование с плацебо контролем на 53 младенцах с симптомами колик. В результате предварительной инкубации питания с лактазой показатели уровня содержания водорода в выдыхаемом воздухе и времени плача снизились не менее чем на 45 % по сравнению с показателями при лечении плацебо, у 26 % всей исследуемой группы (95 %, доверительный интервал 12,9 % - 44,4 %) и у 38 % пациентов, соблюдавших требования протокола (95 %, доверительный интервал 18,8 % - 59,4 %). У остальных же не было зафиксировано такой реакции. Эти результаты позволяют сделать предположение о том, что младенческие колики могут иметь различную этиологию и что в значительном числе случаев транзиторная непереносимость лактозы является их непосредственной причиной. В этих случаях предварительная подготовка питания с лактазой может принести существенную симптоматическую пользу.

Введение

Младенческими коликами страдают от 10% до 30% детей в возрасте от 3 до 13 недель (James-Roberts, 1991; Weisbult, 1994) вне зависимости от того, находятся они на грудном или искусственном вскармливании (Adams & Davidson, 1987; Thomas et al., 1987). Хотя, как правило, такое состояние не считается серьезным заболеванием, колики могут замедлить развитие, а в чрезвычайных случаях привести к дегидратации и дисбалансу электролитов. Чаще всего они могут способствовать ухудшению связи между родителями и ребенком и повышают риск жестокого обращения с детьми (Sumpter, 1987). Этиология данного состояния неясна, что приводит к появлению множества стратегий лечения, ни одно из которых не является вполне успешным. В действительности, в ходе двух двойных слепых перекрестных исследований одно из наиболее распространенных средств (диметикон) показало не лучшие результаты, чем плацебо (Metcalf et al., 1994; Danielson & Hwang, 1996).

Согласно одной из существующих теорий колики могут быть вызваны транзиторной относительной лактазной недостаточностью вследствие недоразвитости пищеварительной системы (Levitt, 1969; Barr et al., 1984; Miller et al., 1990). В связи с неспособностью расщепить всю лактозу, содержащуюся в питании, значительное количество лактозы из грудного молока или детской смеси попадает в толстую кишку. Такая лактоза становится основой для развития лактобактерий и бифидобактерий в кишечнике, которые разрушают ее путем ферментации, в результате чего образуется молочная кислота и водород. Последующее увеличение содержания водорода в выдыхаемом воздухе является признанным косвенным биомаркером гиполактазии (Levitt, 1969) и было отмечено у младенцев, страдающих коликами (Moore et al., 1988; Miller et al., 1989; Barr, 1990). Быстрое

образование водорода в нижней части кишечника приводит к растяжению толстой кишки, что вызывает боль. Осмотическое давление, вызванное лактозой и молочной кислотой в толстой кишке, провоцирует приток воды, что приводит к дальнейшему растяжению и кислотной диарее.

Эта модель колик подразумевает, что симптомы можно устранить, снизив содержание лактозы в детском питании. Данная гипотеза уже была протестирована в ходе небольшого двойного слепого исследования, в рамках которого питание для детей, страдающих коликами, подвергалось предварительной инкубации с лактазой (Kearney et al., 1998). Были получены положительные результаты, но размер выборки ($n = 13$) исключает какие-либо официальные доказательства.

Мы организовали более крупное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное рандомизированное исследование. Младенцы, удовлетворяющие критериям испытания, оценивались по обеим шкалам исследования с учетом симптомов колик и содержания водорода в выдыхаемом воздухе.

Порядок проведения эксперимента

Участники исследования

В исследование были включены пятьдесят три младенца возрастом от 3 до 13 недель. В послеродовых палатах их матерям была выдана литература, связанная с исследованием, а также им было рассказано о нашем интересе к детям, страдающим коликами. Первым этапом наблюдения являлся телефонный обзвон участвующей в исследовании акушеркой всех матерей из нашего списка с напоминанием о том, что мы бы хотели узнать, если у ребенка появятся симптомы колик. В течение последующих недель матери детей, страдающих коликами, которые позвонили нам, чтобы сообщить об этом, пришли на второй этап последующего наблюдения. Последующее наблюдение проводилось акушеркой, посещавшей пациентов на дому, которая определяла соответствие критериям испытания. К ним относился сильный плач на протяжении более чем 3 ч в день в течение 3 или более дней в неделю, а также спазмы, изгиб нижних конечностей и диарея, согласно описанию Вессела и соавторов (Wessel et al., 1954), при этом были приемлемы симптомы, имеющие несколько меньшую продолжительность (14 дней). Согласие родителей было получено после полного объяснения цели и характера испытания, исследование было утверждено Этическим комитетом больницы Гая и Св. Томаса.

План эксперимента

План эксперимента предусматривал рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование в двух периодах. Испытуемые были разделены случайным образом с помощью заранее определенного компьютерного графика рандомизации на подгруппы с применением действующего лекарственного вещества или плацебо в первоначальном периоде, составляющем 10 дней, а затем, спустя 5-дневную фазу выведения, в течение которой не применялось ни действующее вещество, ни плацебо, переводились в альтернативную группу еще на 10 дней. Тяжесть симптомов колик оценивалась родителями, которые вели ежедневные записи с указанием полной продолжительности плача ребенка в течение периода лечения и периода выведения, а также подробную информацию о питании на протяжении всего периода исследования. Исследование на содержание водорода в выдыхаемом воздухе проводилось до и после одного кормления в течение последних двух дней в конце каждого этапа испытания (рис. 1).

Препараты выдавались в бутылках с указанием кода ребенка, присвоенного при включении в испытание, и буквы «А» или «В» для обеспечения двойной анонимности. Все бутылки были возвращены по окончании обоих курсов для подтверждения соблюдения требований. Первоначально бутылки содержали 7 мл активного вещества или плацебо;

предполагалось, что условия исследования не соблюдались, если объем препарата в возвращенных бутылках превышал 3,5 мл.

Инкубация лактазы

Если дети находились на искусственном вскармливании, матери должны были добавлять по две капли лактазы или плацебо в каждую смесь для кормления (охлажденную или имеющую температуру тела), слегка встряхнуть, поставить в холодильник приблизительно на 4 ч, затем снова подогреть и давать обычным образом. Было продемонстрировано, что аналогичная процедура является эффективной при увеличении осмоляльности молока *in vitro* (Malone et al., 1995).

При грудном вскармливании матери должны были выдавить первую порцию молока (с наибольшим содержанием лактозы) в чайную ложку или другую стерильную тару и добавить к нему четыре капли лактазы или плацебо. Затем они должны были кормить грудью обычным образом, а в конце кормления дать ребенку предварительно обработанную первую порцию молока. Стандартная кинетика ферментов предполагает, что относительно небольшой инкубационный период будет, по крайней мере, частично компенсирован более высокой концентрацией лактазы, содержащейся в небольшом объеме первой порции молока. Это подтверждается анализом *in vitro*, в ходе которого мы показали, что четыре капли фермента лактазы, добавленные к 15 мл образца молочной смеси «Аптамил», достигали 50-70% конверсии лактозы в течение 5 минут, и фактически этот метод использования лактазы успешно применялся в Ирландии (М. Бакли (M. Buckley), личное общение). Некоторая активность лактазы может продолжаться в желудке после кормления, поскольку относительно высокий уровень pH в желудке младенца не сразу разрушит естественные свойства фермента, но это не поддается количественному измерению. Целью обоих методов было снизить лактозную нагрузку, а не полностью устранить ее.

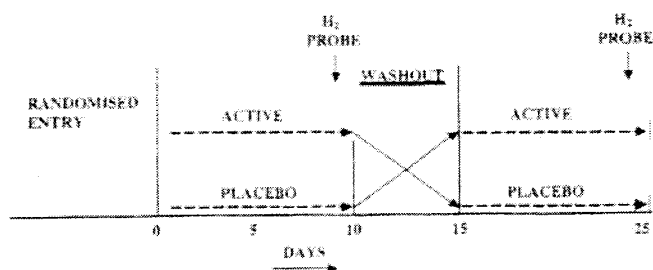


Рисунок 1. План эксперимента

Randomised entry	Рандомизированное включение
H2 probe	Анализ на содержание H2
Active	Активное вещество
Placebo	Плацебо
Washout	Период выведения
Days	Дни

Материалы

Бета-галактозидаза (лактаза) коммерчески производится из аспергилла и доступна в виде бактериологически стерильного препарата, отпускаемого без рецепта. Лактазу и инактивированное нагреванием плацебо получали от производителей. Внешний вид и упаковка активного вещества и плацебо были идентичны.

Определение содержания водорода в выдыхаемом воздухе

Содержание водорода в выдыхаемом воздухе определялось с помощью прибора Micro H₂ (Micro Medical Ltd, Чатем, Великобритания). Это портативный прибор для измерения водорода, предназначенный для простого скрининга мальабсорбции лактозы или сахарозы путем автоматического обнаружения смещения датчиков (Peuhkuri et al., 1998). Образцы брали с помощью лицевых масок с односторонними клапанами перед кормлением и после кормления с 10-минутными интервалами в течение максимум 120 минут или в течение времени, пока содержание водорода в выдыхаемом воздухе не достигнет исходного значения, зафиксированного перед кормлением. Все показатели, превышающие исходное значение, суммировались для получения приблизительного значения площади под фармакокинетической кривой (AUC).

Статистические методы

Поскольку данные о продолжительности плача и уровнях содержания водорода в выдыхаемом воздухе имели довольно необычное распределение даже после трансформации, использовались статистические данные и аналитические методы, не зависящие от распределения. Групповая реакция была обобщена путем медианных значений и межквартильных диапазонов. Анализ данных, полученных в ходе перекрестного исследования с двумя периодами, проводился с использованием непараметрического метода, описанного Кохом (Koch, 1972), с целью изучения эффектов лечения, периода и порядка лечения. Были определены точные биномиальные доверительные интервалы части пациентов, отвечающих на лечение (по определению *a priori*). Анализы проводились с помощью программного обеспечения SAS версии 8.1. Все критерии для проверки гипотезы были двухсторонними и имели порог статистической значимости $P 0,05$.

Результаты

Из 53 младенцев, включенных в испытание, 46 испытуемых были доступны для анализа продолжительности плача, данные о содержании водорода в выдыхаемом воздухе были получены для 34 испытуемых. Причины отсутствия данных включали изменение адреса, а также непонимание инструкций по дозировке. Было обнаружено, что для существенной части детей, по которым были доступны данные (14/46), предусмотренные требования не соблюдались (таблица 1). Это не соответствует общей практике в Ирландии, где лактаза использовалась в течение 5 лет и уровень соблюдения требований был высок (К. Магир (С. Magliire), личное общение). Впоследствии отмечалось, что в исследуемой группе было большое количество людей, не являющихся носителями английского языка, многоязыковой листок-вкладыш сейчас находится на этапе рассмотрения.

Таблица 1. Результаты исследования фермента лактазы

	Активное вещество (медиана)	Плацебо (медиана)	% снижения	P
Общая выборка участников, получающих препарат (n = 46)				
Содержание водорода в выдыхаемом воздухе	6,0 ppm	11,5 ppm	50,0 %	< 0,0001
Продолжительность плача	657,5 мин.	847,5 мин.	22,4%	= 0,09
Количество участников, соблюдающих требования (n = 32)				
Содержание водорода в выдыхаемом воздухе	6,0 ppm	9,5 ppm	36,8%	= 0,0007

Продолжительность плача	520,0 мин.	872,5 мин.	40,4%	= 0,0052
-------------------------	------------	------------	-------	----------

В этом контексте анализ выборки участников, получающих препарат, (проведенный с учетом всех детей, по которым были получены те или иные данные) показал, что предварительная обработка питания лактазой привела к более заметному и статистически значимому снижению содержания водорода в выдыхаемом воздухе, чем при обработке плацебо (медианы 6,0 ppm для активного вещества и 11,5 ppm для плацебо, $P < 0,0001$). Также, как правило, это сопровождалось меньшей продолжительностью плача (медианы: активное вещество – 657,5 мин., плацебо – 847,5 мин.), но данная разница не достигает статистической значимости ($P = 0,09$). Однако, анализ выборки «по протоколу», исключаящий детей, для которых не соблюдались требования, показал, что среди тех, кто выполнял требования, продолжительность плача была существенно меньше в группе, использующей активное вещество, чем в группе плацебо (медианная продолжительность плача 520 мин. и 872,5 мин. соответственно, $P = 0,0052$). Медианное содержание водорода в выдыхаемом воздухе также было существенно ниже (медианы: активное вещество – 6,0 ppm, плацебо – 9,5 ppm, $P = 0,0007$).

С учетом естественного протекания колик важно, что разница между продолжительностью плача в группе, применяющей активное вещество, и в группе плацебо незначительно изменилась в зависимости от того, давалось ли активное вещество до или после плацебо ($P = 0,98$ для продолжительности плача при анализе пациентов, соблюдающих требования). Кроме того, не было существенной разницы ($P = 0,32$ для продолжительности плача при анализе пациентов, соблюдающих требования) между продолжительностью плача и содержанием водорода в выдыхаемом воздухе в течение первого и второго периода лечения.

Предустановленные критерии успешного лечения (сокращение продолжительности плача и содержания водорода в выдыхаемом воздухе на более чем 45%) были достигнуты 26% детей в целом (95% доверительный интервал – от 12,9% до 44,4%) и 38% пациентов, соблюдающих требования (95% доверительный интервал – от 18,8% до 59,4%). Не было заметной разницы в результатах при рассмотрении подгрупп детей на искусственном вскармливании и детей на смешанном вскармливании, но количество детей на грудном вскармливании было недостаточным для рассмотрения данной подгруппы.

Обсуждение

Предполагается, что причиной младенческих коликов является непереносимость лактозы. В одном исследовании продолжительность плача была снижена в половину благодаря переходу от смесей на основе молока к смесям на основе сои с нулевым содержанием лактозы (Campbell, 1989). Позже были выпущены смеси с низким содержанием лактозы, которые, согласно ожиданиям, будут иметь аналогичный эффект.

По крайней мере, в одном исследовании (Miller et al., 1990) не было установлено существенного эффекта лактазы, которую давали детям на грудном вскармливании. Критерии такого исследования не включали измерений продолжительности. Что потенциально имеет более важное значение, лактаза вводилась перорально перед кормлением – эта стратегия усложняет дозировку и существенно снижает способность лактазы действовать превентивно. В более позднем отчете сообщалось, что предварительная инкубация детской смеси с лактазой была эффективной при младенческих коликах (Kearney et al., 1998).

Однако, хотя непереносимость лактозы, вероятно, является причиной коликов, возможно, что это не единственная причина; ранее в ходе исследования не было обнаружено корреляции между коликами и непереносимостью лактозы, которая определялась путем измерения pH стула и редуцирующих веществ (Liebman, 1981). Кроме того, исследования, в которых измерялось содержание водорода в выдыхаемом воздухе у младенцев с коликами, дали противоречивые результаты (Barr et al., 1984; Moore et al., 1988; Nyams et al., 1989).

В нашем исследовании лишь некоторые испытуемые отреагировали на лактазу, но в группе, в которой была отмечена такая реакция, продолжительность плача и/или содержание водорода в выдыхаемом воздухе существенно сократились. Учитывая вышеуказанные отчеты, мы интерпретировали наши результаты следующим образом.

Суть диагностики младенческих колик не включает этиологию, а представляет собой простое описание симптомов. В этой ситуации нет ничего необычного, если обнаружится, что с помощью новых аналитических методов будет установлена неоднородность данного состояния, в основе которого лежат различные патологии. Мы считаем, что именно это демонстрирует настоящее испытание и что различия между пациентами, реагирующими и не реагирующими на лечение, возникают из-за различной этиологии.

Если колики возникают по причине непереносимости лактозы, применение лактазы ожидаемо приведет к улучшению симптомов. Если колики вызваны другими факторами, например, аллергией на бычий сывороточный альбумин (БСА), низкоуровневой инфекцией, нарушениями пищеварения и т.д., лактаза не будет иметь эффекта.

В связи с этим лактаза становится диагностическим веществом. Если она эффективна, можно предположить, что причиной симптомов у младенца является непереносимость лактозы, и, логически, лактаза может быть рекомендована для применения приблизительно в течение 3 месяцев. У детей, которые не испытывают облегчения, отрицательный результат применения лактазы свидетельствует об иной этиологии и может сформировать основу для дальнейшего исследования и принятия иных решений о способах лечения. Эта модель допускает простой алгоритм лечения младенческих колик:

Применение лактазы. При положительном результате – продолжать в течение времени, пока присутствуют симптомы колик. При отрицательном результате – перейти к анизкоаллергенному питанию. При положительной реакции на низкоаллергенное питание – давать низкоаллергенные смеси в течение всего периода вскармливания. При отрицательной реакции может потребоваться дополнительное исследование, т.е. проверка на низкоуровневые инфекции, нарушение пищеварения, возможное жестокое обращение с ребенком и т.д. Наше исследование направлено на определение эффективности снижения лактозной нагрузки при младенческих коликах на уровне первичной медицинской помощи. Результаты исследования вряд ли применимы к младенцам, направленным в подразделения детской гастроэнтерологии, где могут преобладать альтернативные этиологии.

Подобный алгоритм может привести к снижению количества родителей, обращающихся в хирургию, отделения неотложной помощи и т.д., а также, вероятно, поможет сократить количество детей, получающих БСА и другие аллергены.

И наконец, добавки к питанию и последующая инкубация может теоретически повысить риск микробного загрязнения. Однако, четкие инструкции по использованию лактазы (т.е. инкубация в холодильнике, затем подогрев перед кормлением) минимизируют потенциальный риск.

В заключение, мы обнаружили, что предварительная инкубация питания с лактазой связана с существенным различием между группой, использующей активное вещество, и группой плацебо как с точки зрения продолжительности плача, так и содержания водорода в выдыхаемом воздухе у детей, которым показана лактаза.

Благодарность

Данное исследование было профинансировано компанией «Кросскэр Лтд», Дублин.