

Исследование лактазы при терапии младенческих колик

П. Дж. Кирни (P. J. Kearney), А. Дж. Малон (A. J. Malone), Т. Хейс (T. Hayes), М. Коул (M. Cole)* и М. Хайлэнд (M. Hyland)

Факультеты педиатрии и *статистики, Ирландский национальный университет в Корке

Цель: исследовать транзиторную непереносимость лактозы как этиологического фактора возникновения младенческих колик.

Дизайн: мы провели рандомизированное, двойное слепое, перекрёстное исследование капель лактазы и плацебо, которые добавлялись в молочную смесь, с целью определения влияния данного метода уменьшения уровня лактозы на возникновение младенческих колик.

Участники исследования: младенцы, страдавшие от колик, направлялись из клиник в соответствии с модифицированными критериями Весселя (Wessel).

Мероприятия: Младенцы были в случайном порядке поделены на группы, которым в молочное питание добавлялись капли лактазы или капли плацебо в течение 1 недели, после чего следовал период «очищения» продолжительностью 2 дня. На вторую неделю схема добавления была изменена, с тем, чтобы можно было проконтролировать действие по самим участникам исследования. Перед приёмом молочные смеси охлаждались в течение 24 часов. Родители вели дневник плача своих детей.

Результаты: Исследование проводилось на тринадцати младенцах, из которых девять были мальчиками. Средний вес детей при рождении составил 3,7 кг (8,2 фунта). Симптомы колик появились у 12 детей менее чем через 1 месяц. Лактаза позволила уменьшить время плача на 1,14 часа в день (доверительный интервал 0,23 – 2,05). Уменьшение времени плача было существенным ($t=2,75$, $d.f.=11$, $P=0,019$).

Выводы: Транзиторная непереносимость лактозы может играть определённую роль в возникновении младенческих колик. Для обеспечения эффективности капли лактазы должны предварительно инкубироваться вместе с молочной смесью. Реакция на лактазу, наблюдавшаяся в рамках данного исследования, которая является причиной возникновения «колик», т.е. спазм в толстом кишечнике, является фактором, доставляющим дискомфорт младенцам.

Ключевые слова: молочное питание, младенческие колики, лактаза, непереносимость лактозы.

Введение

Причина возникновения младенческих колик остается неясной, но некоторые авторы склоняются к тому, что важным этиологическим фактором является чрезмерная выработка кишечных газов (Miller & Barr, 1991). Клинические наблюдения за растяжением брюшной полости, сопровождающимся надрывным плачем, которое облегчается при выходе скопившихся газов, подтверждают данную теорию (Illingworth, 1985). Транзиторная непереносимость лактозы является наиболее вероятной причиной чрезмерного скопления кишечных газов (Barr et al., 1984). Неполное поглощение лактозы тонкой кишкой обеспечивает углеводную основу для кишечных бактерий; бактерии расщепляют лактозу, в результате чего образуется водород (Levitt, 1969). Непереносимость лактозы изучалась у младенцев с первичным чрезмерным плачем с помощью показателя pH стула и клинитеста (Lieberman, 1981), а также анализа на содержание водорода в выдыхаемом воздухе (Moore et al., 1988; Numas et al., 1989), но результаты этих исследований были противоречивы (Treem, 1944). Существуют неофициальные данные о том, что младенческие колики чаще всего

проходят, если инкубировать молочную смесь с лактазой (Clonmel Health Care, графство Типперэри). Мы провели двойное слепое, перекрёстное исследование лактазы и плацебо, которые добавлялись в молочную смесь, с целью определить влияние данного способа уменьшения уровня лактозы на возникновение младенческих коликов.

Для связи: Профессор П. Дж. Кирни, факультет педиатрии, Клиническое исследовательское подразделение, Университетская больница Корка, Уилтон, Корк, Ирландия.

Методы

В исследование были включены наблюдаемые семейными врачами и педиатрами младенцы, у которых в анамнезе были отмечены колики, при этом во всех других отношениях младенцы были здоровыми. Мы применяли критерии Вессела (Wessel et al., 1954) для определения младенческих коликов, за исключением продолжительности симптомов в течение 3 недель. Дети были включены в исследование при наличии надрывного плача на протяжении 3 и более часов в день в течение трех или более дней в неделю. Согласие родителей было получено после полного объяснения цели и характера испытания. Бета-галактозидаза (лактаза) производится коммерчески из дрожжей *kluveromyces lactis* и доступна в виде препарата, отпускаемого без рецепта. Мы получили безрецептурный препарат и плацебо от производителей. Исследование было утверждено этическим комитетом больницы.

Младенцы были распределены на группы, которые получали (А) вначале лактазу, затем плацебо либо (В) вначале плацебо, затем лактазу; чтобы количество детей, получающих лечение в указанном порядке, было приблизительно равным, использовалось случайное сочетание блоков по 4 человека в каждом. В каждом таком блоке из 4-х участников двое детей получали лечение по схеме А, двое – по схеме В. Всего было шесть сочетаний блоков по четыре человека (ААВВ, ВВАА, АВАВ, ВАВА, ВААВ и АВВА), и эти шесть группировок были рандомизированы. Итоговая последовательность представляла собой метод, используемый для назначения детям, участвующим в исследовании, порядка приема препарата. Препарат выдавался в бутылках с пометкой «неделя 1» и «неделя 2» для обеспечения двойного слепого характера исследования. Матери должны были добавлять три капли лактазы или плацебо при каждом кормлении, выдерживая смесь в холодильнике в течение 24 ч перед кормлением ребенка. Лактаза или плацебо добавлялись к молочной смеси в течение 1 недели, после чего следовал 2-дневный период «выведения». На второй неделе применяемый препарат менялся, чтобы каждый участник исследования выступал для себя контролем.

Все дети проходили клинический осмотр до начала исследования, чтобы исключить другие причины расстройства. Родителей просили вести дневник, фиксируя в нем информацию о продолжительности плача ребенка, характере и частоте стула и подробные данные об объеме, концентрации и типе молочной смеси. Детей взвешивали в начале и конце испытания, а стул проверялся на редуцирующие вещества с помощью таблеток клинитеста (Ames Division, Дублин).

Для обобщения зафиксированной информации использовались стандартные описательные статистические данные. Анализ продолжительности плача был основан на модели перекрестного исследования с двумя этапами с помощью независимой переменной (Jones & Kenward, 1989).

Результаты

Исследование проводилось на тринадцати младенцах, девять из которых были мальчиками. На момент включения в испытание возраст детей составлял от 23 до 112 дней (в среднем 53,5 дня, стандартное отклонение 26,2). Средний вес при рождении составлял 3,7 кг (8,21 фунта) и колебался от 2,9 до 4,7 кг (6,3 - 10,31 фунта). Все дети продолжали принимать смесь,

выбранную родителями: четверо – Cow & Gate (Cow & Gate Ltd, Дублин), четверо – Milmill (Milmill, Дублин) четверо – S.M.A. (S.M.A. Nutrition, Дублин), один – Ostermilk (H J. Heinz Co. Ltd, Мидлсекс). Симптомы колик появились у 12 детей менее чем через 1 месяц и у 1 ребенка через 6 недель. У трех детей симптомы появились в возрасте менее 1 недели. У одиннадцати из 13 детей стул проверялся на редуцирующие вещества с помощью клинитеста. У двоих детей были обнаружены остаточные вещества до одной четверти процента, у остальных результат был отрицательным. Результаты клинитеста не зависели от того, применялся ли безрецептурный препарат или плацебо.

Продолжительность плача

Семеро детей получали лечение в следующем порядке: безрецептурный препарат, затем плацебо (группа ЛП), к остальным шести детям применялся обратный порядок (группа ПЛ). Продолжительность плача в день определялась для первого и второго периода.

Группа ЛП и группа ПЛ сравнивались при ковариационном анализе с «общей продолжительностью плача на протяжении двух периодов» в качестве зависимой переменной и возраста в качестве независимой переменной. Независимая переменная «возраст» была несущественной ($F_{1,10}=3,00$, $P=0,114$). Групповой эффект также был несущественным ($F_{1,10}=0,82$, $P=0,387$), что не свидетельствует о лечении путем взаимодействия периодов.

Затем группа ЛП и группа ПЛ сравнивались при ковариационном анализе с «разницей в продолжительности плача на протяжении двух периодов (период 1 минус период 2)» в качестве зависимой переменной и возраста в качестве независимой переменной. Независимая переменная возраст была несущественной ($F_{1,10}=0,02$, $P=0,886$). Групповой эффект был существенным ($F_{1,10}=5,67$, $P=0,038$). Эффект безрецептурного препарата (без учета возраста) проявлялся путем сокращения продолжительности плача на 1,14 ч в день (95% доверительный интервал 0,23-2,05), таблица 1.

Обсуждение

Miller и соавторы (1990) сообщали, что капли лактазы не оказывают существенного эффекта на продолжительность плача у детей на грудном вскармливании при введении лактазы напрямую через рот ребенка во время кормления грудью. В исследовании Миллера (Miller) выделение водорода в экспериментальной группе не снижалось, что свидетельствует о том, что лактаза инактивировалась в желудке. Мидоу и соавторы (Medow et al., 1990), наоборот, показали, что таблетки лактазы являются эффективными у более старших детей с непереносимостью лактозы при добавлении их в пищу. Таблетки лактазы существенно снижали клинические симптомы и выделение выдыхаемого водорода после лактозной нагрузки. Капли лактазы получают из дрожжей и действуют лучше всего при нейтральном pH, в то время как таблетки лактазы получают из аспергилла и имеют оптимальное значение pH 4,4 (Rosado et al., 1984). Наши результаты показывают, что капли лактазы, добавленные в молочную смесь за 24 часа до кормления, приводят к существенному сокращению продолжительности плача у ребенка с младенческими коликами. Для обеспечения эффективности при лечении младенческих колик может потребоваться предварительная инкубация капель лактазы с молоком. Предыдущее двойное слепое перекрестное исследование лактазы (Stahlberg & Savilahti, 1986) показало отсутствие разницы в продолжительности плача между четырьмя приемами молока с лактазой и без нее. Эти дети были старше, чем дети, участвующие в настоящем исследовании классических ранних младенческих колик. Отсутствие реакции может объясняться более старшим возрастом, поскольку известно о практическом отсутствии взаимосвязи между коликами в течение первых трех месяцев и плачем в более позднем младенчестве (James-Roberts, 1991).

Симптомы колик предполагают, что транзиторная непереносимость лактозы является

вероятным этиологическим фактором, но исследования поглощения углеводов у детей с младенческими коликами противоречивы. Либман (Liebman, 1981) не обнаружил связи между детьми с коликами и непереносимостью лактозы при измерении pH стула и редуцирующих веществ. Исследование содержания водорода в выдыхаемом воздухе является более чувствительным показателем неполного поглощения лактозы в тонкой кишке (Levitt, 1969). Этот метод показал, что у детей с коликами выделяется большее количество водорода по сравнению с контрольной группой (Moore et al., 1988). Барр и соавторы (Barr et al., 1984) обнаружил, что существует диапазон повышенного содержания водорода в выдыхаемом воздухе у нормальных детей и что выделение водорода имеет аналогичную месячную временную закономерность у детей с младенческими коликами. Умеренная функциональная лактазная недостаточность, по предположению Барр и соавторов (1984), может объяснять модель плача в раннем младенчестве. Их предположения сходятся с результатами данного исследования, свидетельствуя о том, что молочная смесь, предварительно обработанная лактазой, сократит продолжительность плача при младенческих коликах. Гиамс и соавторы (Huymes et al., 1989) не обнаружили существенной разницы в выделении выдыхаемого водорода и транзитного времени между детьми с коликами и контрольной группой после введения стандартной дозы лактулозы. В этом последнем отчете не рассматривается непереносимость лактозы, но в нем содержатся доказательства того, что перистальтика кишечника и бактериальный метаболизм лактулозы в кишечнике аналогичен у детей, страдающих и не страдающих коликами. Барр и соавторы (1984) также сообщали об интересных 24-часовых исследованиях, при которых выделение водорода находилось в обратной зависимости от состояния возбуждения. Кроме того, они наблюдали резкое снижение количества водорода после опорожнения кишечника. По всей видимости, эти отдельные исследования противоречат известной взаимосвязи между выделением водорода и младенческими коликами. Однако, данная последовательность предполагает, что выделение водорода усиливается, когда ребенок ведет себя тихо, постепенно стимулируя перистальтику и дефекацию, что у некоторых детей вызывает колики. Трим (Trem, 1994) указал, что симптомы колик соответствуют выделению газов, что является их причиной, включая вечерний пик симптомов из-за накопления мальабсорбированных углеводов после дневного кормления.

Плач можно уменьшить, заменив молочную смесь на гидролизат казеина или соевую смесь (Forsyth, 1991). В этих смесях содержится меньше лактозы. Во многих исследованиях, в ходе которых сообщалось, что изменение содержания белков влияет на колики, не проводился контроль сопутствующего снижения лактозы (Campbell, 1989); Lohie & Lindberg, 1989). Оценка при замене смеси часто осложняется в результате изменения как содержания белков, так и содержания углеводов. Преимуществом данного исследования является то, что детская смесь не заменялась. Единственной переменной было добавление лактазы или плацебо в молоко. Наблюдаемое сокращение продолжительности плача может объясняться только влиянием лактазы на молочную смесь. Исследование Малон и соавторов (Malone et al., 1995) показало, что лактаза эффективна *in vitro*, если она используется при обстоятельствах, аналогичных данному исследованию.

Было продемонстрировано, что гидрохлорид дицикломина устраняет колики в контролируемых испытаниях (Hillingworth, 1958; Hwang & Danielsson, 1985). Эффект препарата подтверждает предположение о том, что кишечник является источником детского расстройства, поскольку дицикломин является неизменным антиспастическим средством. Реакция на лактазу в этом исследовании подтверждает транзитную непереносимость лактозы, выступающую важным фактором дискомфорта у этих детей. Выводы подтверждают диагноз «колика» у таких детей, поскольку дискомфорт в желудке при транзитной непереносимости лактозы чаще всего вызван спазмом большой кишки.

Джеймс-Робертс (James-Roberts, 1991) рассматривал постоянный плач во младенчестве в различных сообществах. В различных сообществах его модель была аналогична, и около

трети детей продолжительно плачут в возрасте 6-8 недель. Менее одного из 10 детей постоянно плачут после достижения 3-месячного возраста. Маловероятно, что плач после достижения 3-месячного возраста вызван непереносимостью лактозы, поскольку через три месяца содержание водорода в выдыхаемом воздухе не является чрезмерным, а связь между плачем в течение первых трех месяцев и в течение более позднего периода первого года жизни незначительна (James-Roberts, 1991). Могут играть роль другие факторы, такие как аллергия на молоко и созревание желудочно-кишечного тракта. Другие состояния могут имитировать колики; один ребенок, направленный на данное исследование, не был включен в него, поскольку у него были обнаружены младенческие спазмы.

Барр и соавторы (1992) тщательно описали модели плача в раннем младенчестве. В этом исследовании была отмечена подгруппа детей с коликами, отвечающая критериям Вессела, при этом их плач отличался от обычного плача в раннем младенчестве. Мы предполагаем, что подгруппа Вессела – это дети, склонные к гиперперистальтике толстой кишки в результате ее расширения под воздействием газов. Гиперчувствительная толстая кишка может быть подвержена другим расстройствам, исследование содержания водорода в выдыхаемом воздухе показало, что метеоризм является наиболее важным фактором в течение первых нескольких месяцев жизни. Это исследование показывает, что смеси, обработанные лактазой, снижают ранние младенческие колики. Испытание с дополнительной информацией, полученной на основании исследования содержания водорода в выдыхаемом воздухе, имело бы высокую значимость.

Благодарность

А.Л.М благодарит Мэри Бакли (Medi-plan) и Myplan (Великобритания) за предоставление препарата «Колиф» и плацебо, а также за их поддержку.