

# Вторичная лактазная недостаточность у детей первых месяцев жизни: заместительная терапия лактазой в жидкой форме

В.П.Новикова<sup>1,2</sup>, Н.М.Богданова<sup>1</sup>, С.В.Лапин<sup>2</sup>, Д.А.Кузнецова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Цель.** Оценить эффективность жидкой лактазы для терапии вторичной лактазной недостаточности (ЛН) у младенцев с непереносимостью белка коровьего молока (НБКМ).

**Пациенты и методы.** Обследовано 30 детей в возрасте от 1 до 5 мес, находящихся на грудном или смешанном вскармливании, имеющих ЛН на фоне НБКМ. ЛН подтверждена тестом на остаточную осмолярность стула (ООС). Средний уровень фекального кальпротектина (ФК) в стуле был повышен. Детям назначали препарат жидкой лактазы «Беби-Док» Лактаза капли для детей, в дозе 10 капель в каждое кормление 2 нед и дополнительно 2 нед по 7–10 капель на фоне диеты матери.

**Результаты.** Лечение было эффективным у 80% детей. Плач, связанный с коликами, исчезал в среднем к 5–6-му дню, стул значительно улучшался к 8-му дню, метеоризм исчезал к 7-му дню. ООС после месяца лечения значительно уменьшилась (до лечения –  $204,94 \pm 23,56$  Осмоль/кг; через 1 мес –  $152,00 \pm 42,72$  Осмоль/кг;  $p < 0,01$ ). Средний уровень ФК у обследованных детей в процессе лечения не изменялся.

**Заключение.** Детям с вторичной ЛН рекомендовано назначение 10 капель «Беби-Док» Лактаза на кормление в течение 2 недель и продолжение до 1 месяца по 7 капель на кормление на фоне безмолочной диеты матери.

**Ключевые слова:** вторичная лактазная недостаточность, кальпротектин, младенцы, остаточная осмолярность стула

**Для цитирования:** Новикова В.П., Богданова Н.М., Лапин С.В., Кузнецова Д.А. Вторичная лактазная недостаточность у детей первых месяцев жизни: заместительная терапия лактазой в жидкой форме. Вопросы практической педиатрии. 2019; 14(1): 26–32. DOI: 10.20953/1817-7646-2019-1-26-32

## Secondary lactase deficiency in infants: replacement therapy with liquid lactase

V.P.Novikova<sup>1,2</sup>, N.M.Bogdanova<sup>1</sup>, S.V.Lapin<sup>2</sup>, D.A.Kuznetsova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation;

<sup>2</sup>I.P.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

**Objective:** to assess the efficacy of liquid lactase for the treatment of secondary lactase deficiency (LD) in infants with cow's milk protein intolerance (CMPI).

**Patients and methods.** We examined 30 breastfed and mixed-fed infants with LD and CMPI. The diagnosis of LD was confirmed by the assessment of stool osmotic gap (SOG). The mean fecal calprotectin (FC) level was above the upper reference limit. Infants received liquid lactase («Baby-Dok» Lactase drops), 10 drops per feeding during 2 weeks and then 7–10 drops per feeding during the next 2 weeks. Mothers were recommended to follow a diet.

**Results.** Treatment was effective in 80% of infants. Crying associated with colic disappeared after 5–6 days; stool improved by day 8; flatulence disappeared by day 7. After one month of treatment, SOG significantly decreased ( $204.94 \pm 23.56$  Osmol/kg vs  $152.00 \pm 42.72$  Osmol/kg;  $p < 0.01$ ). The mean FC level did not change during the treatment.

**Conclusion.** We recommend «Baby-Dok» Lactase drops (10 drops per feeding during the first 2 weeks and 7 drops per feeding during the next 2 weeks) and milk-free diet for mothers to treat infants with secondary LD.

**Key words:** secondary lactase deficiency, calprotectin, infants, stool osmotic gap

**For citation:** Novikova V.P., Bogdanova N.M., Lapin S.V., Kuznetsova D.A. Secondary lactase deficiency in infants: replacement therapy with liquid lactase. *Vopr. prakt. pediatr.* (Clinical Practice in Pediatrics). 2019; 14(1): 26–32. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2019-1-26-32

### Для корреспонденции:

Новикова Валерия Павловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, профессор кафедры детских болезней с курсом неонатологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

Телефон: (812) 338-7083

E-mail: novikova-vp@mail.ru

Статья поступила 21.01.2019 г., принята к печати 20.02.2019 г.

### For correspondence:

Valeriya P. Novikova, MD, PhD, DSc, professor, head of the laboratory of medical and social problems in Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, professor of the department of children's diseases with a course of neonatology, I.P.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Address: 6-8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

Phone: (812) 338-7083

E-mail: novikova-vp@mail.ru

The article was received 21.01.2019, accepted for publication 20.02.2019

**Р**абочий протокол по диагностике и лечению лактазной недостаточности (ЛН) у детей, принятый обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов, нутрициологов России, определяет ее как врожденное или приобретенное состояние, характеризующееся снижением активности расщепляющего молочный сахар лактозу фермента лактазы в тонкой кишке и протекающее скрыто или манифестно [1]. Лактазная недостаточность наблюдается почти у 4 млрд человек во всем мире [1, 2]. Наибольшую значимость проблема имеет для новорожденных и детей раннего возраста, поскольку молочные продукты на первом году жизни являются основным продуктом питания [3].

Согласно классификации, выделяют лактазную недостаточность (МКБ 10: E73) частичную (гиполактазия – снижение количества лактазы (менее 17–20 МЕ/г), экспрессированной на щеточной кайме энтероцита) или полную (алактазия).

Первичная ЛН – врожденное снижение активности лактазы при морфологически сохранном энтероците. Первичная ЛН может быть:

1. Врожденная (генетически обусловленная, семейная) ЛН (МКБ: E73.0);
2. Транзиторная ЛН недоношенных и незрелых к моменту рождения детей (МКБ: E73.8);
3. ЛН взрослого типа (конституциональная ЛН).

Вторичная ЛН связана с повреждением энтероцита, приводящим к снижению активности лактозы (МКБ 10: E73.1) [1, 2].

У новорожденных и детей раннего возраста встречаются все варианты лактазной недостаточности [3].

Транзиторная ЛН недоношенных и незрелых к моменту рождения детей связана с особенностями антенатального созревания ферментативной активности [4]. Вторичная ЛН у новорожденных и детей раннего возраста возможна при кишечных инфекциях, гастроинтестинальных формах аллергии (непереносимость белка коровьего молока), воспалительном процессе в кишечнике, фототерапии неонатальных желтух, атрофических изменениях (после тяжелых операций, приводящих к ишемии кишечника) и др. [1, 2].

Лактаза – единственный в организме человека фермент, расщепляющий лактозу. В норме большинство поступающей в тонкую кишку лактозы расщепляется лактазой на глюкозу и галактозу, которые всасываются кишечной стенкой. Однако даже у здоровых новорожденных, имеющих максимальную активность лактазы, небольшая часть лактозы в неизменном виде поступает в толстую кишку, где является питательным субстратом для бактерий и создает уровень рН, необходимый для жизнедеятельности нормальной микрофлоры [1, 2, 5].

В условиях дефицита лактазы вся неферментированная лактоза создает повышенное осмотическое давление в просвете тонкой кишки и, как следствие, в просвет кишечника секреторируется избыточное количество воды. В дальнейшем при поступлении дисахарида в толстую кишку под действием  $\beta$ -галактозидаз молочнокислых бактерий часть избыточного его количества ферментируется до неразветвленных короткоцепочечных жирных кислот (ацетата, пропионата, бутирата), углекислого газа, метана, водорода и воды. Данные процессы приводят к снижению рН кала менее 5,5, развитию водянистой диареи, метеоризму и другим симптомам лактазной недостаточности. Нерасщепленная лактоза выводится в не-

изменном виде. Клиника ЛН у новорожденных и детей раннего возраста проявляется срыгиванием или рвотами, абдоминальной болью, обусловленной метеоризмом и повышением внутрибрюшного давления, флаттуленцией, урчанием в животе, водянистой пенистой диареей с кислым запахом (рН кала 5,5 при норме 6,8); в редких случаях могут наблюдаться запоры [1, 2, 5].

Кроме случаев врожденной лактазной недостаточности, когда симптомы появляются сразу после рождения, клиническая картина обычно проявляется к 2–4-й неделе жизни, на фоне кормления «зрелым» молоком с высоким содержанием лактозы. Типично беспокойство во время кормления на фоне хорошего аппетита. При длительном сохранении симптомов появляется дегидратация, снижается аппетит, развиваются гипотрофия, анемия, гиповитаминоз, появляются неврологические нарушения (гипервозбудимость, раздражительность, плаксивость, нарушения сна, синдром вегетовисцеральных дисфункций) и задержка психомоторного развития [6]. Нарушение расщепления лактозы приводит к развитию синдрома избыточного бактериального роста, который может инициировать развитие гистологических изменений в слизистой оболочке кишечника [7]. Иммунологические нарушения и патологический рост золотистого стафилококка, выделяющего суперантиген (триггер атопического дерматита), способствуют развитию атопии у детей с ЛН после периода новорожденности [8].

Диагноз «Лактазная недостаточность» ставится на основании характерной клинической картины, в т.ч. уменьшения диспепсических симптомов при снижении количества лактозы в питании ребенка, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования. Для диагностики лактазной недостаточности предлагаются различные методы: водородный дыхательный тест, нагрузочный (провокационный) тест с лактозой, генетическое определение полиморфизма гена лактазы и лактазная активность в биопсийном материале тонкой кишки [1, 3, 9, 10]. В клинической практике у грудных детей чаще используются неинвазивные методы, обладающие более низкой диагностической значимостью: определение общего или фракционного количества углеводов в кале (в грудном возрасте их количество не должно превышать 0,25%, у детей старше 1 года их не должно быть вовсе); определение экскреции короткоцепочечных жирных кислот и реакции кала (рН менее 5,5); определение соотношения лактозы и лактулозы в моче после нагрузки дисахаридами, мечеными изотопами углерода [9, 10]. Наиболее точным методом диагностики ЛН является определение активности лактазы в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки, однако инвазивный характер метода ограничивает его использование у новорожденных и детей раннего возраста. У них оптимально использование теста остаточной осмолярности стула (ООС) [11–13]. Значения ООС более 100 Осмоль/кг указывают на осмотический тип диареи, которая, в свою очередь, может быть обусловлена присутствием большого количества молекул углеводов (фруктоза, лактоза и др.), нерасщепленных полисахаридов и полиолов (маннитол, ксилитол, сорбитол). Чаще всего причиной избытка свободных сахаров является первичная или вторичная лактазная недостаточность, другие ферментатив-

ные нарушения, нарушение пристеночного пищеварения в тонкой кишке (целиакия, лямблиоз, последствия химиотерапии и т.д.). Другой причиной высокой остаточной осмолярности является нарушение функции поджелудочной железы, с нарушением расщепления сложных жиров. Наконец, высокая осмолярность стула отмечается при злоупотреблении осмотическими слабительными и магний-, фосфат-, сульфат- и сорбитол-содержащими препаратами, а также антацидными средствами. У новорожденных и младенцев, находящихся на грудном вскармливании осмотический тип диареи связан с лактазной недостаточностью [11, 12].

Согласованная конвенция по непереносимости лактозы (2010) выдвинула настоятельный призыв к проведению дополнительных исследований, стимулирующих потребление молочной пищи, ограничивая при этом симптомы непереносимости [14]. Доказано, что исключение грудного вскармливания и перевод на без- и низколактозные смеси имеет неблагоприятные последствия для здоровья ребенка [1, 15, 16]. При появлении признаков гиполактазии у новорожденных детей с нормальным сроком гестации нецелесообразно сразу же переводить ребенка на строго безлактозный рацион, так как наличие в питании даже небольших доз лактозы важно для нормального развития ребенка [17]. Лактоза является главным и легко усваиваемым источником энергии, она способствует поддержанию адекватного транспорта в кишечнике таких важных микроэлементов, как кальций, магний и марганец. Полное исключение лактозы неблагоприятно сказывается на биоценозе кишечника, так как лактоза – субстрат для молочнокислых бактерий. Лактоза также является бифидогенным фактором. Неусвоенная лактоза ферментируется в толстой кишке, снижая pH в ее полости и препятствуя тем самым росту гнилостной микрофлоры. Кроме того, лактоза является источником галактозы, которая необходима для синтеза галактоцереброзидов в центральной нервной системе и сетчатке глаза [17]. Заместительная терапия предусматривает использование экзогенных видов фермента лактазы ( $\beta$ -галактозидаз), синтезируемых дрожжевидными и плесневыми грибами *Aspergillus Orizae* (AOL) и *Penicillinae multicolor* (PML). Назначение «преинкубированного» молока с растворенным в нем ферментом снижает количество выделяемого водорода в дыхательном тесте и симптомы лактазной недостаточности, исключает перевод ребенка на искусственное вскармливание [18–20]. Обычно используются сухие ферментные препараты, данные о использовании жидких препаратов лактозы в отечественной литературе отсутствуют.

**Цель исследования** – оценить эффективность препарата жидкой лактазы для терапии вторичной ЛН у младенцев с непереносимостью белка коровьего молока (НБКМ).

### Пациенты и методы

Обследовано 30 детей в возрасте от 1 до 5 мес (средний возраст –  $3,02 \pm 1,09$  мес), родившихся доношенными, находящихся на грудном или смешанном вскармливании без введения прикорма, страдающих младенческими коликами и нарушениями в работе желудочно-кишечного тракта, обусловленными лактазной недостаточностью, подтвержденной

тестом ООС на фоне НБКМ. Среди обследованных 53,33% составили мальчики и 46,67% – девочки. 63,33% детей получали грудное молоко, 36,67% – находились на смешанном вскармливании, причем эти дети получали в качестве докорма лечебные смеси. 80% обследованных детей имели нормальные показатели массы тела для возраста и роста, 1 пациент (3,33%) имел паратрофию и 13,33% – гипотрофию первой степени. Аллергия к белку коровьего молока (АБКМ) определялась на основании соответствующих клинических рекомендаций по оказанию медицинской помощи детям с АБКМ (2015), рекомендаций ESPGAN (2012) и EAACI (2014) [21–23]. Использовалась шкала CoMiSS; диагностическая сумма баллов, оценивающих клинические симптомы, большая или равная 12, позволяла диагностировать АБКМ [24]. Кожные проявления у детей оценивались с помощью индекса SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) [25]. Определение остаточной осмолярности стула проводилось спектрофотометрическим измерением концентрации ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  с последующим расчетом ионного дефицита в стуле по формуле  $290 \text{ мОсмоль/кг} - 2 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+)$ , определение содержания фекального кальпротектина (ФК) в стуле – методом количественного иммуноферментного анализа (Buhlmann Calprotectin, Швейцария) до начала лечения, через 2 нед и через 1 мес после лечения. Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма  $-13910 \text{ T} > \text{C}$  гена *LCT* проводилось методом полимеразной цепной реакции с использованием набора реагентов «Генетика метаболизма лактозы» («НПО ДНК-Технология», Россия) и детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени (амплификатор ДТ-96, «НПО ДНК-Технология», Россия).

Детям назначали жидкую лактазу «Беби-Док (Baby-Dok)» Лактаза капли для детей, изготовитель «Stericon Pharma Private Limited» (Стерикон Фарма Пвт. Лтд., Индия). Свидетельство о государственной регистрации: RU.77.99.11.003. E.000725.02.17 от 15.02.2017. В соответствии с инструкцией назначалась полная доза (10 капель, или 300 ЕД лактазы, на прием) в течение 2 нед. Находящимся на грудном и смешанном вскармливании младенцам препарат добавляли в небольшое количество сцеженного молока перед каждым кормлением. Контрольный осмотр проводили через 2 нед после начала приема «Беби-Док» Лактаза, с анализом дневника родительского контроля и результатов повторных анализов кала на ООС и ФК. Детям с хорошим клиническим эффектом и отсутствием осмотической диареи было рекомендовано ступенчатое снижение дозы до минимальной эффективной на фоне ведения дневника родительского контроля. Детям с недостаточным эффектом препарат давался в прежней дозе на фоне ведения дневника родительского контроля сроком еще 2 нед. Контрольный осмотр проводили через 4 нед после начала лечения с анализом дневника родительского контроля и результатов повторных анализов кала на ООС и ФК.

Исследование соответствовало Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000) и «Правилам клинической практики в Российской Федерации» (2003). Все родители младенцев были осведомлены об участии в исследовании и добровольно подписали информированное согласие.

Результаты исследования обработаны методами параметрической и непараметрической статистики, с использованием пакетов прикладных программ IBM SPSS Statistics 23. При статистическом анализе результатов анализов по каждому из анализируемых признаков была проведена проверка на нормальность распределения признака в выборке тестом Шапиро-Уилка. Для оценки среднего арифметического ( $M$ ), ошибки среднего значения ( $m$ ) и среднеквадратичного отклонения ( $\sigma$ ) для признаков, имеющих нормальное распределение, нами применялись методы описательной статистики. По критерию Стьюдента ( $t$ ) в случае нормального распределения оценивалась достоверность различий между группами. Дополнительно использовался Wilcoxon Signed Rank test. Критерий Пирсона  $\chi^2$  применялся при сравнении частотных величин. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ , что принято в биологии и медицине.

### Результаты исследования и их обсуждение

До начала лечения 86,67% детей имели колики, 56,67% – срыгивания, 83,33% – жидкий стул со слизью, 46,67% – дисхезию, 13,33% – запор, у 13,33% отмечали прожилки крови в стуле. У всех наблюдалось сочетание двух или нескольких гастроинтестинальных расстройств. Проявления атопического дерматита имели 73,33% детей. Среднее значение по

шкале scorad –  $17,87 \pm 9,9$ ; по шкале CoMiSS –  $12,17 \pm 3,56$ . Матерям детей с атопией была рекомендована гипоаллергенная диета с исключением белка коровьего молока, при гипогалактии докорм осуществлялся смесями глубокого гидролиза. Объем докорма не превышал 1/3 суточного объема питания.

У всех обследованных отмечалась повышенная осмолярность стула. Средние значения составили  $204,94 \pm 23,56$  Осмоль/кг. Лактазная недостаточность у всех детей расценена как вторичная, на фоне аллергического воспаления слизистой оболочки кишечника. Средний уровень кальпротектина у обследованных был выше нормы и составил  $434,25 \pm 375,00$  мкг/г. 23,33% детей имели повышенный уровень фекального кальпротектина, причем у 2 пациентов (9,67%) уровень кальпротектина был более 2000 мкг/г.

Лечение было эффективным у 80% детей, у 20% лечение не сопровождалось отчетливой положительной динамикой. Плач, связанный с коликами, исчезал в среднем к  $5,56 \pm 2,96$  дню, стул нормализовался или значительно улучшался к  $8,07 \pm 3,04$  дню, метеоризм исчезал к  $7,07 \pm 3,72$  дню. Проявления атопического дерматита купировались в среднем к  $10,7 \pm 4,55$  дню, перианальный дерматит исчезал в среднем к  $8,0 \pm 2,0$  дню. Через 2 нед лечения плач существенно уменьшился или исчез у 66,67% детей, без динамики был у 16,67%. Усиления плача не отмечено ни у одного ребенка. У 16,67%

Таблица. Максимальные и минимальные дозировки препарата «Беби-Док» Лактаза, купирующие симптомы  
 Table. Maximum and minimum dosages of «Baby-Dok» Lactase drops for improving the symptoms

Дозы / Doses	n	Минимальная доза, капли, $M \pm m$ Minimum dose, drops, $M \pm m$	Максимальная доза, капли, $M \pm m$ Maximum dose, drops, $M \pm m$
Для купирования плача / To stop crying	28	6,79 ± 2,55	10,14 ± 0,52
Для нормализации стула / To improve stool	28	6,96 ± 2,53	10,07 ± 0,37
Для купирования метеоризма / To stop flatulence	28	6,96 ± 2,72	10,14 ± 0,52

детей отмечалось исчезновение колик и плача к 5-му дню, однако на второй неделе лечения колики вновь появлялись. Через 2 нед лечения метеоризм существенно уменьшился или исчез у 70% детей, без динамики был у 13,33%. Усиления метеоризма не отмечено ни у одного ребенка. У 16,67% детей отмечалось существенное снижение или полное исчезновение метеоризма к 5-му дню, однако на второй неделе лечения метеоризм вновь появлялся. У двух пациентов (6,66%) плач и сохранение метеоризма потребовали увеличения дозы «Беби-Док» Лактаза до 12 капель на прием, а у 16,67% детей с отсутствием динамики плача родители самостоятельно прекратили давать препарат через 2 нед.

Динамика состояния стула была схожей с динамикой плача и метеоризма. Через 2 нед лечения частота стула существенно уменьшилась и характер его нормализовался у 73,33% детей, без динамики был у 16,67%. Ухудшения характера стула по сравнению с исходным не отмечено ни у одного ребенка, однако у 10% детей на фоне нормализации стула к 7–8-му дню на второй неделе лечения отмечались эпизоды разжижения стула, часто связанные с усилением метеоризма, колик и появлением кожных высыпаний. Эти эпизоды мы связываем с аллергической реакцией на продукты, которые принимала кормящая мать, нарушая предписанную врачом диету. Периодическое появление слизи в стуле у большинства детей с атопией на фоне нормальной его частоты и консистенции подтверждает эти предположения. Частота обострения атопического дерматита до лечения составляла 66,67%, через 2 нед – 50%, через 1 мес – 40%; частота перианального дерматита до лечения составляла 23,33%, через 2 нед – 13,33%, через 1 мес – 13,33%. Таким образом число детей, имеющих проявления атопического дерматита и перианального дерматита, имело тенденцию к уменьшению в процессе лечения, хотя статистически значимых различий получено не было.

Средняя осмолярность стула через месяц после лечения была значимо меньше, чем до лечения и через 2 нед после лечения (до лечения (1) – 204,94 ± 23,56 Осмоль/кг; через 2 нед (2) – 188,49 ± 58,38 Осмоль/кг; через 4 нед (3) – 152,00 ± 42,72 Осмоль/кг;  $p_{1,2} > 0,05$ ;  $p_{2,3} < 0,05$ ;  $p_{1,3} < 0,05$ ), т.е. достоверное снижение осмотической диареи отмечено через 1 мес после начала лечения. Средний уровень кальпротектина у обследованных детей в процессе лечения не изменялся: до лечения – 434,25 ± 375,00 мкг/гр; через 2 нед – 384,17 ± 267,40 мкг/гр и через 4 нед – 408,91 ± 232,81 мкг/гр;  $p > 0,05$ . Это свидетельствует о стойкости аллергического воспаления в слизистой оболочке кишечника и подтверждает предположение, что положительный эффект лечения связан, в первую очередь, с купированием лактазной недостаточности за счет фермента (снижение осмотической диареи), а не за счет уменьшения аллергиче-

ского воспаления на фоне диеты (отсутствие динамики уровня кальпротектина). Для дополнительного подтверждения этого необходимы исследования маркеров аллергического воспаления в стуле [26].

Максимальные и минимальные дозировки, купирующие симптомы, представлены в таблице.

Таким образом, минимальные дозы для купирования симптомов составляли 7 капель, максимальные – 10. Прибавка массы тела пациентов за время исследования составляла в среднем 655,71 ± 224,02 г.

Известно, что лактазу кодирует ген *LCT* (*MIM603202NG\_008104*), обладающий размером около 50 кб и состоящий из 17 экзонов, расположенный на длинном плече 2-й хромосомы (2q21-22) [27]. Было также продемонстрировано, что у взрослых с генотипом T-13910/A-22018 уровень транскрипции лактазной мРНК на порядок выше, чем у лиц с генотипом C-13910/G-22018 [28–30]. Средний уровень активности лактазы с генотипом C/C составлял 6,5 Ед/г, в то же время активность лактазы при генотипе C/T была равна 29,9 Ед/г, а при генотипе T/T – 50 Ед/г [29]. Генотипы C/C-13910 или G/G-22018 коррелируют с практически абсолютным отсутствием активности лактазы. Генотип C/C-13910 обеспечивает низкий уровень лактазной активности, отвечает за наибольшую предрасположенность к развитию вторичной лактазной недостаточности. В нашем исследовании обнаружено, что генотип C/C, связанный с лактазной недостаточностью взрослых, отмечен у 36% детей, генотип C/T – у 44%, а генотип T/T, типичный для лактазной устойчивости, отмечен только у 20%. Корреляционной зависимости между изученными генотипами и показателями осмолярности стула у младенцев не обнаружено, что свидетельствует в пользу вторичной лактазной недостаточности у обследованных детей.

## Выводы

1. Применение «Беби-Док» Лактаза у детей с аллергией к белку коровьего молока и вторичной лактазной недостаточностью на фоне диетотерапии было эффективным у 80%, у 20% – лечение не сопровождалось отчетливой положительной динамикой. Плач, связанный с коликами, исчезал в среднем к 5,56 ± 2,96 дню, стул нормализовался или значительно улучшался к 8,07 ± 3,04 дню, метеоризм исчезал к 7,07 ± 3,72 дню. Проявления атопического дерматита купировались в среднем к 10,7 ± 4,55 дню, перианальный дерматит исчезал в среднем к 8,0 ± 2,0 дню.

2. У всех обследованных отмечалась повышенная осмолярность стула. Средние значения составили 204,94 ± 23,56 Осмоль/кг. Средний уровень кальпротектина у обследованных составил 434,25 ± 375,00 мкг/гр. Достоверное снижение частоты осмотической диареи отмечено через

1 мес после лечения. Средний уровень кальпротектина у обследованных детей в процессе лечения не изменялся.

3. На основании эмпирических данных, считаем возможным у детей первых месяцев жизни, имеющих вторичную ЛН назначать 10 капель «Беби-Док» Лактаза в каждое кормление в течение 2 нед и продолжение лечения до 1 мес в дозе 7 капель на каждое кормление на фоне безмолочной диеты матери. Отработка схемы лечения требует большего числа наблюдений и использования группы сравнения.

4. Необходимы дальнейшие исследования причин отсутствия ответа на заместительную терапию и более тщательное лечение основного заболевания, вызвавшего вторичную ЛН.

## Литература

1. Бельмер СВ. Лактазная недостаточность: происхождение и пути коррекции. Лечащий врач. 2018;2:41.
2. Heyman MB. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. Pediatrics. 2006 Sep;118(3):1279-86. DOI: 10.1542/peds.2006-1721
3. Иванов ДО, Новикова ВП. Диагностика лактазной недостаточности у новорожденных. Медицина: теория и практика. Приложение. 2018;3:124-30.
4. Гурова ММ, Новикова ВП. Эволюционные аспекты неонатальной гастроэнтерологии (часть 1). Вопросы детской диетологии. 2017;15(4):37-44. DOI: 10.20953/1727-5784-2017-4-37-44
5. Щербак ВА, Щербак НМ. Лактазная недостаточность у детей. Педиатрическая фармакология. 2011;8(3):90-3.
6. Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice—myths and realities. Aliment Pharmacol Ther. 2008 Jan 15;27(2):93-103. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03557.x
7. Mitra S, Ashisha S, Udupa V, Sheshadri S. Histological changes in intestine in semichronic diarrhea induced lactose enriched diet in rats: effect of Diarex Vet. Indian J Exp Biol. 2003 Mar;41(3):211-5.
8. Делягин ВМ, Каграманова КГ, Шугурина ЕГ, Сичинава ИВ, Соколова МВ, Боринская СА, Янковский НГ. Полиморфизм гена лактазы у детей с атопическими заболеваниями. Педиатрия. 2008;87(4):15-7.
9. Новикова ВП. Методы исследования органов пищеварения. В кн.: Гастроэнтерология. Авалуева ЕБ, и др. Руководство для врачей. СПб., 2013, с. 16-84.
10. Абатуров АЕ, Никулина АА, Петренко ЛЛ. Лактазная недостаточность у детей. Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. 2015;7(2):51-63.
11. Steffer KJ, Santa Ana CA, Cole JA, Fordtran JS. The practical value of comprehensive stool analysis in detecting the cause of idiopathic chronic diarrhea. Gastroenterol Clin North Am. 2012 Sep;41(3):539-60. DOI: 10.1016/j.gtc.2012.06.001
12. Sweetser S. Evaluating the patient with diarrhea: A case-based approach. Mayo Clin Proc. 2012 Jun;87(6):596-602. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.02.015
13. Кузнецова ДА, Лапин СВ, Новикова ВП, Богданова НМ. Определение остаточной осмолярности стула и фекального кальпротектина в диагностике лактазной недостаточности у детей раннего возраста. Медицина: теория и практика. Приложение. 2018;3:193.
14. Misselwitz B, Pohl D, Frhauf H, Fried M, Vavricka SR, Fox M. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. United European Gastroenterol J. 2013 Jun;1(3):151-9. DOI: 10.1177/2050640613484463
15. Savaiano DA, Ritter AJ, Klaenhammer TR, James GM, Longcore AT, Chandler JR, Walker WA, Foyt HL. Improving lactose digestion and symptoms of lactose intolerance with a novel galacto-oligosaccharide (RP-G28): a randomized, double-blind clinical trial. Nutr J. 2013 Dec 13;12:160. DOI: 10.1186/1475-2891-12-160
16. Ладодо КС. Руководство по лечебному питанию детей. М.: Медицина; 2000, 384 с.
17. Методическое письмо «Новые технологии питания детей, больных целиакией и лактазной недостаточностью». М., 2005.
18. Мухина ЮГ, Шумилов ПВ, Дубровская МИ. Лактазная недостаточность у детей: опыт применения фермента лактазы. Вопросы практической педиатрии. 2010;5(5):77-84.
19. Абрамова ТВ, Конь ИЯ. Лечение лактазной недостаточности у детей раннего возраста с использованием препарата лактазы. Педиатрия. Consilium Medicum. 2009;2:25-8.
20. De Vrese M, Laue C, Offick B, Soeth E, Repenning F, Thob A, Schrezenmeier J. A combination of acid lactase from *Aspergillus oryzae* and yogurt bacteria improves lactose digestion in lactose maldigesters synergistically: a randomized, controlled, double-blind crossover trial. Clin Nutr. 2015 Jun;34(3):394-9. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.06.012
21. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста: практические рекомендации. Под ред. А.А.Баранова, Л.С.Намазовой-Барановой, Т.Э.Боровик, С.Г.Макаровой. М.: Педиатр; 2014, 48 с.
22. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. EAACI, 2014. 278 p. 10.
23. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, Mearin ML, Papadopoulou A, Ruemmele FM, Staiano A, Schäppi MG, Vandenplas Y; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow's milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI committee practical guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Aug;55(2):221-9. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482
24. CoMiSS — инструмент, позволяющий повысить осведомленность о симптомах аллергии на белок коровьего молока и оценить их эволюцию. Вопросы современной педиатрии. 2016;15(1):112.
25. Шуматова ТА, Шишацкая СН, Зернова ЕС, Ни АН, Катенкова ЭЮ, Приходченко НГ, Григорян ЛА, Егорова СВ. Совершенствование диагностики аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного возраста. Тихоокеанский медицинский журнал. 2016;4(66):19-22. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.19-22
26. Brand PL, Dubois AE. Diagnosis of food allergies in children. Ned Tijdschr Geneesk. 2006 Oct 7;150(40):2188-90.
27. Behrendt M, Keiser M, Hoch M, Naim HY. Impaired trafficking and subcellular localization of a mutant lactase associated with congenital lactase deficiency. Gastroenterology. 2009 Jun;136(7):2295-303. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.01.041
28. Kuokkanen M, Enattah NS, Oksanen A, Savilahti E, Orpana A, Jrvel I. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia. Gut. 2003 May;52(5):647-52.
29. Matthews SB, Waud JP, Roberts AG, Campbell AK. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. Postgrad Med J. 2005 Mar;81(953):167-73. DOI: 10.1136/pgmj.2004.025551
30. Герасимов АП, Богданова НМ, Кадурин ТИ. Клинический полиморфизм лактазной недостаточности с позиций молекулярной и популяционной генетики. В сборнике: Воронцовские чтения. Санкт-Петербург – 2018. Материалы XI Российской научно-практической конференции. 2018, с. 14-15.

## References

1. Bel'mer SV. Laktaznaya nedostatochnost': proiskhozhdenie i puti korrektsii. Lechaschi Vrach Journal. 2018;2:41. (In Russian).
2. Heyman MB. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. Pediatrics. 2006 Sep;118(3):1279-86. DOI: 10.1542/peds.2006-1721
3. Ivanov DO, Novikova VP. Diagnosis of lactase deficiency in newborns. Medicine: theory and practice. 2018;3S:124-30. (In Russian).

4. Gurova MM, Novikova VP. Evolutional aspects of neonatal gastroenterology (part 1). *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2017;15(4):37-44. DOI: 10.20953/1727-5784-2017-4-37-44 (In Russian).
5. Sherbak VA, Sherbak NM. Lactase deficiency in children. *Pediatric Pharmacology*. 2011;8(3):90-3. (In Russian).
6. Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice-myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jan 15;27(2):93-103. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03557.x
7. Mitra S, Ashisha S, Udupa V, Sheshadri S. Histological changes in intestine in semichronic diarrhea induced lactose enriched diet in rats: effect of Diarex Vet. *Indian J Exp Biol*. 2003 Mar;41(3):211-5.
8. Delyagin VM, Kagramanova KG, Shugurina EG, Sichinava IV, Sokolova MV, Borinskaya SA, Yankovskii NG. Polimorfizm gena laktazy u detei s atopichesкими заболеваниями. *Pediatrica. Journal named after G.N.Speransky*. 2008;87(4):15-7. (In Russian).
9. Novikova VP. Metody issledovaniya organov pishchevareniya. In: *Gastroenterologiya [Gastroenterology]*. Avalueva EB, et al. Saint Petersburg, 2013, pp. 16-84. (In Russian).
10. Abaturov AE, Nikulina AA, Petrenko LL. Lactase deficiency in children. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2015;7(2):51-63. (In Russian).
11. Steffer KJ, Santa Ana CA, Cole JA, Fordtran JS. The practical value of comprehensive stool analysis in detecting the cause of idiopathic chronic diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012 Sep;41(3):539-60. DOI: 10.1016/j.gtc.2012.06.001
12. Sweetser S. Evaluating the patient with diarrhea: A case-based approach. *Mayo Clin Proc*. 2012 Jun;87(6):596-602. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.02.015
13. Kuznetsova DA, Lapin SV, Novikova VP, Bogdanova NM. Opredelenie ostatochnoi osmolyarnosti stula i fekal'nogo kal'protektina v diagnostike laktaznoi nedostatochnosti u detei rannego vozrasta. *Medicine: theory and practice*. 2018;3S:193. (In Russian).
14. Misselwitz B, Pohl D, Frhauf H, Fried M, Vavricka SR, Fox M. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterol J*. 2013 Jun;1(3):151-9. DOI: 10.1177/2050640613484463
15. Savaiano DA, Ritter AJ, Klaenhammer TR, James GM, Longcore AT, Chandler JR, Walker WA, Foyt HL. Improving lactose digestion and symptoms of lactose intolerance with a novel galacto-oligosaccharide (RP-G28): a randomized, double-blind clinical trial. *Nutr J*. 2013 Dec 13;12:160. DOI: 10.1186/1475-2891-12-160
16. Ladodo KS. Rukovodstvo po lechenomnu pitaniyu detei [Guide to therapeutic nutrition of children]. Moscow: "Meditsina" Publ.; 2000, 384 p. (In Russian).
17. Methodical letter "New technologies of nutrition of children with celiac disease and lactase deficiency". Moscow, 2005. (In Russian).
18. Mukhina YuG, Shumilov PV, Dubrovskaya MI. Lactase insufficiency in children: an experience of using enzyme lactase. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2010;5(5):77-84. (In Russian).
19. Abramova TV, Kon' IYa. Lechenie laktaznoi nedostatochnosti u detei rannego vozrasta s ispol'zovaniem preparata laktazy. *Pediatrica.Consilium Medicum*. 2009;2:25-8. (In Russian).
20. De Vrese M, Laue C, Offick B, Soeth E, Repenning F, Thob A, Schrezenmeir J. A combination of acid lactase from *Aspergillus oryzae* and yogurt bacteria improves lactose digestion in lactose maldigesters synergistically: a randomized, controlled, double-blind crossover trial. *Clin Nutr*. 2015 Jun;34(3):394-9. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.06.012
21. Diagnostika i lechenie allergii k belkam korov'ego moloka u detei grudnogo i rannego vozrasta: prakticheskie rekomendatsii. Edited by A.A.Baranov, L.S.Namazova-Baranova, T.E.Borovik, S.G.Makarova. Moscow: "Pediatr" Publ.; 2014, 48 p. (In Russian).
22. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. EAACI, 2014. 278 p. 10.
23. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, Mearin ML, Papadopoulou A, Ruemmele FM, Staiano A, Schäppi MG, Vandenplas Y; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow's milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Aug;55(2):221-9. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482
24. SoMiSS – instrument, pozvolyayushchii povysit' osvedomlennost' o simptomakh allergii na belok korov'ego moloka i otsenit' ikh evolyutsiyu. *Current Pediatrics*. 2016;15(1):112. (In Russian).
25. Shumatova TA, Shishatskaya SN, Zernova ES, Ni AN, Katenkova EYu, Prikhodchenko NG, Grigoryan LA, Egorova SV. Improving the diagnosis of cow's milk protein allergy in infants. *Pacific Medical Journal*. 2016;4(66):19-22. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.19–22 (In Russian).
26. Brand PL, Dubois AE. Diagnosis of food allergies in children. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006 Oct 7;150(40):2188-90.
27. Behrendt M, Keiser M, Hoch M, Naim HY. Impaired trafficking and subcellular localization of a mutant lactase associated with congenital lactase deficiency. *Gastroenterology*. 2009 Jun;136(7):2295-303. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.01.041
28. Kuokkanen M, Enattah NS, Oksanen A, Savilahti E, Orpana A, Jrvell I. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia. *Gut*. 2003 May;52(5):647-52.
29. Matthews SB, Waud JP, Roberts AG, Campbell AK. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgrad Med J*. 2005 Mar;81(953):167-73. DOI: 10.1136/pgmj.2004.025551
30. Gerasimov AP, Bogdanova NM, Kadurina TI. Klinicheskii polimorfizm laktaznoi nedostatochnosti s pozitsii molekulyarnoi i populyatsionnoi genetiki. In: *Vorontsovskie chteniya. Saint Petersburg – 2018. Proceedings XI Russian scientific-practical conference*. 2018, pp. 14-15. (In Russian).

#### Информация о соавторах:

Богданова Наталья Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета  
Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2  
Телефон: (812) 295-0646  
E-mail: spb@gpma.ru

Лapин Сергей Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ по молекулярной медицине МЗ РФ Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова  
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, корп. 28  
Телефон: (812) 338-7194  
E-mail: autoimmun@mail.ru

Кузнецова Дарья Александровна, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ по молекулярной медицине МЗ РФ Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова  
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, корп. 28  
Телефон: (812) 338-7194  
E-mail: lariwar@mail.ru

#### Information about co-authors:

Natal'ya M. Bogdanova, MD, PhD, associate professor of the Department of Propaedeutics Pediatric Diseases Saint Petersburg State Pediatric Medical University  
Address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation  
Phone: (812) 295-0646  
E-mail: spb@gpma.ru

Sergey V. Lapin, MD, PhD, head of the Laboratory for the diagnosis of autoimmune diseases, Research and Methodological Center for Molecular Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation I.P.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University  
Address: 6-8/28 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation  
Phone: (812) 338-7194  
E-mail: autoimmun@mail.ru

Darya A. Kuznetsova, specialist of clinical laboratory diagnostics, Laboratory for the diagnosis of autoimmune diseases, Research and Methodological Center for Molecular Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation I.P.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University  
Address: 6-8/28 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation  
Phone: (812) 338-7194  
E-mail: lariwar@mail.ru