

НАУЧНЫЕ ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

М.С. Саввина, В.Г. Часнык, Т.Е. Бурцева

**ЛАКТАЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
(обзор литературы)**

УДК 637.05

Ключевые слова: лактоза, лактаза, лактазная недостаточность, гиполактазия.**Key words:** lactose, lactase, lactase deficiency, hipolactasia.

Питание ребенка относится к важнейшим факторам формирования его здоровья и обеспечения оптимального уровня физического и интеллектуального развития, улучшения качества и продолжительности жизни. Грудное молоко является уникальным продуктом, содержащим почти полный набор природных веществ, необходимых для питания ребенка [1,4].

Рациональное вскармливание детей раннего возраста и качественный состав грудного молока оказывают существенное влияние на нервно-психическое и физическое развитие детей. Развитие ребенка может зависеть как от качества потребляемого молока, так и от факторов, обуславливающих усвояемость молочных продуктов, в частности генетических. Одной из актуальных гастроэнтерологических проблем у детей разных возрастных групп являются нарушения переваривания и всасывания углеводов, среди которых наиболее распространенной и изученной является лактазная недостаточность (ЛН).

В конце XIX в. немецкий географ Эдуард Хан (Hahn E., 1896) обратил внимание на неравномерность распространения традиций молочного животноводства в различных регионах мира. Своеобразие отношения к молоку у представителей разных рас, народов и культур сохраняется и в наше время. Например, в 1959-60 гг. разница в среднесуточном потреблении молока достигала десятикратной величины в пределах одного континента, и очевидно, что причина различий заключалась не в экономическом достатке жителей разных государств. Комплекс элементов культуры питания, связанных с характерным только для человека пищевым продуктом – молоком домашних животных – настолько своеобразен, что в этнологии даже возник специфический термин: «молочное поведение». Особенности молочного

поведения – результат сложного переплетения физиологических, генетических, культурных, экологических факторов. Они включают отношение к молоку как пищевому продукту, определяют приемы его кулинарной обработки, традиции и особенности молочного животноводства. Совместными исследованиями медиков, физиологов, генетиков, этнологов и антропологов было установлено, что отношение человека к молочным продуктам, и в первую очередь к цельному молоку, во многом определяется активностью фермента лактазы, расщепляющего молочный сахар – лактозу. Снижение уровня продукции или активности лактазы («лактазная недостаточность», «гиполактазия») приводит к неусвояемости молочного сахара («малабсорбции лактозы»). Со временем стало ясно, что существует несколько вариантов гиполактазии, причем основную роль в географическом, культурном и медико-антропологическом плане играет один из них – первичная гиполактазия. Особенности молочных рационов представителей различных этнических групп и их связь с гиполактазией стали объектом пристального внимания исследователей, начиная с 50-х гг. XX в. К сожалению, в нашей стране уделялось и по-прежнему уделяется недостаточное внимание как проблемам «молочного поведения», так и лежащим в их основе физиологическим, генетическим и клиническим вопросам. В ряде медицинских монографий лактаза упоминалась среди других пищеварительных ферментов. Но низкая активность фермента, расщепляющего молочный сахар, рассматривалась медиками и физиологами преимущественно как патологическое состояние [1,2,10,12].

За полувековой период с момента первого описания A.Holzel и соавт. «алактазии» взгляды ученых и клиницистов на проблему ЛН претерпели существенные изменения. В 1960-70-е гг. ключевым компонентом терапевтической тактики при данном состоянии считалось полное исключение содержащих лактозу продуктов из рациона питания. Оценка последствий данных ограничений была проведена в

1980-е гг. и учитывала важнейшую роль молочных продуктов как источника кальция, легко усваиваемого белка и других минорных компонентов. Данные об участии лактозы в процессе всасывания кальция и питании нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта, а также результаты сравнительных исследований переносимости лактозы у лиц с ЛН заставили пересмотреть диетологическую тактику и рекомендовать индивидуальный подход к ведению таких детей [4].

В мире примерно у 75% населения наблюдается гиполактазия. В основном этой патологией страдают жители стран Азии, Африки (90% населения), Южной Европы (70% жителей) и Южной Америки. В Австралии, странах Северной Европы и Северной Америки первичная врожденная лактазная недостаточность с поздним началом регистрируется с частотой от 5% (в Великобритании) до 17% (в Финляндии и северных районах Франции), в странах Центральной Европы – с частотой 30%, Южной Европы – 70%. В США заболеваемость среди белого населения (преимущественно потомки переселенцев из стран Южной Европы) достигает 25%; среди коренных жителей страны, а также выходцев из стран Азии – 75-90% [5]. Широкое распространение первичной гиполактазии характерно для подавляющего большинства коренных народов Субарктики и Арктики, в том числе и нашей страны. От 48 до 96% саамов, ненцев, хантов, манси, эскимосов не способны усваивать молочный сахар, а следовательно – употреблять в пищу цельное молоко. У детей эвенов 7-14 лет гиполактазия диагностирована в 56-60%, тогда как среди инуитов (эскимосов) Канады гиполактазия обнаружена у 90% детей старше 4 лет. Характерная и нормальная черта физиологии пищеварения коренных северян – быстрое снижение активности фермента в раннем возрасте, уже к 4-6 годам. По данным Lomer M., у некоторых представителей народов Северной Европы низкая активность лактазы проявляется в течение всей жизни [6,8,11,12].

Лактоза содержится только в моло-

САВВИНА Майя Семеновна – м.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН, maya_savvina@mail.ru;
ЧАСНЫК Вячеслав Григорьевич – д.м.н., зав. кафедрой СПбГМА; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – к.м.н., зам. директора по науке ЯНЦ КМП СО РАМН.

ке млекопитающих и человека. Лактоза является основным углеводом, содержащимся в молоке. Энергетическая ценность лактозы в грудном молоке составляет около 40%. Расщепление лактозы до глюкозы и галактозы происходит в тонкой кишке под воздействием фермента лактазы щеточной каемки. Лактоза, гидролизуясь на галактозу и глюкозу, является основным источником поступления галактозы в организм ребенка. Галактоза входит в состав цереброзидов белого вещества мозга. Кроме того, лактоза увеличивает всасывание в организме кальция и других минеральных веществ, является субстратом для роста молочнокислых бактерий кишечника.

Процесс расщепления молочного сахара связан с активностью фермента лактаза-флоризингидролаза (лактаза или β -D галактозидгидролаза). Лактаза-флоризингидролаза кодируется единственным геном, локализованным на 2-й хромосоме (13). Переносимость лактозы прежде всего определяется наличием гена персистирования активности. Основными генотипами, определяющими активность лактазы, являются:

гомозиготы по гену персистирования активности лактазы (доминантный признак);

гомозиготы по гену отсутствия персистирования (рецессивный признак);

гетерозиготы – лица с этим генотипом имеют вариабельный уровень лактазной активности, обусловленный генетическим полиморфизмом, у них чаще развивается вторичная лактазная недостаточность.

Переносимость лактозы в первую очередь определяется наличием гена персистирования активности (LCT*P), частота встречаемости которого у людей варьирует в больших пределах в зависимости от популяции. В европейской популяции наиболее высокая частота гена LCT*P отмечается у жителей Северной Европы (Швеция, Дания, Ирландия). Частота дефицита лактазы у русских наблюдается у 16% популяции. Распространенность непереносимости лактозы в Латвии – 24%, Литве – 37, Мари-Эл – 81, Карелии – 11,5%. Учитывая высокую активность миграционных процессов в мире, необходимо знать происхождение пациентов и их близких родственников из того или иного региона мира. Наиболее часто дефицит лактазы и низкая частота гена персистирования (LCT*P) отмечается в странах Ближнего Востока, Юго-Восточной Азии и Африки, хотя даже в этих странах отмечается

неоднородность популяции по гену LCT*P. Народы, исторически ведущие кочевой образ жизни и занимающиеся животноводством, имеют существенно более высокую частоту гена персистирования лактазной активности и отличаются хорошей переносимостью молока [14].

Выявлен ген, отвечающий за лактазную активность, находящийся на 2-й хромосоме – 13,910T аллель. Процесс синтеза и активации лактазы достаточно сложен и состоит из нескольких этапов, нарушение на любом из них может привести к развитию патологии. Ген LCT состоит из 17 экзонов, кодирует мРНК, копирующую 6274 нуклеотида (Genbank X07994), и препропротеин, состоящий из 1927 аминокислотных остатков. Этот препропротеин состоит из сигнального пептида (19 аминокислотных остатков), большой про-части (849 аминокислотных остатков), зрелого белка, содержащего два каталитических центра, и С-терминального сегмента, состоящего из мембраносвязывающего домена и короткого цитоплазматического домена. Ген LCT проявляет четырехкратную гомологичность, то есть про-энзим состоит из четырех доменов с совершенно идентичным аминокислотным строением. Два гомологичных домена (домен I и домен II) образуют про-часть, которая не обладает каталитической активностью, но играет важную роль в транспортировке энзима к поверхности клеточной мембраны. Два других гомологичных домена (домен III и домен IV) составляют неактивный предшественник лактазы, имеющий два каталитических центра Glu1273 в домене III, катализирующий гидролиз β -гликозидов, и Glu1749 в домене IV, катализирующий гидролиз β -галактозидов. Высвободившийся в результате протеолиза про-энзима предшественник лактазы во время его транспортировки в цитоплазме подвергается серии О- и N-гликозилирования, в результате чего и образуется активный энзим – лактаза [13,14].

Активность лактазы в кишечнике плода повышается с 12-14 недель, прогрессивно увеличиваясь в III триместре беременности и достигая максимальных величин к 39-40-й неделе. У недоношенных новорожденных 28 недель гестации эти показатели составляют 40% от значений активности лактазы детей, родившихся на 34-й неделе [2]. У недоношенных детей поступление в организм лактозы может сопровождаться развитием метаболического ацидоза. Начиная с 2 лет активность

лактазы снижается, достигая минимума к 6 годам. При врожденных формах лактазной недостаточности симптомы заболевания появляются сразу после рождения после начала кормления ребенка молоком. Вторичная недостаточность лактазы возникает при повреждении слизистой оболочки тонкой кишки и может манифестировать в любом возрасте. Дефицит лактазы в тонкой кишке приводит к недостаточному расщеплению лактозы на глюкозу и галактозу. Наличие и выраженность клинических проявлений непереносимости лактозы часто не коррелирует со степенью снижения активности фермента, так как связана не только с уровнем и активностью фермента, но и с количеством ферментирующих лактозу бактерий. Большое влияние на активность лактазы оказывают инсулин, тиреоидные гормоны, глюкокортикоиды, состояние вегетативной нервной системы. Появление клинических симптомов лактазной недостаточности также зависит от состава диеты. Лактазная недостаточность сочетается с проявлениями дисбиоза кишечника, что оказывает влияние на клиническую симптоматику, длительность клинических проявлений. Отсутствие лактазы в тонкой кишке приводит к тому, что неусваиваемая лактоза достигает толстой кишки, где под действием анаэробных бактерий расщепляется с образованием короткоцепочечных жирных кислот, углекислого газа и водорода. Осмотическое давление в просвете кишки значительно повышается за счет больших количеств лактозы и жирных кислот, находящихся в ней. Вследствие этого вода по осмотическому градиенту устремляется в просвет кишки, что приводит к развитию осмотической диареи и снижению pH каловых масс [3,7].

Все здоровые дети до полугодовалого возраста сохраняют высокую способность к расщеплению лактозы. У старших детей интенсивность выделения фермента может снижаться. Уровень продукции лактазы, который в норме сохраняется в последующие годы, формируется между 2 и 21 годом [9].

По данным литературы, клиницисты выделяют три основных варианта гиполактазии: при врожденном дефиците фермента лактазы (врожденная гиполактазия), при генетически детерминированном возрастном ограничении продукции лактазы у здоровых взрослых людей (первичная гиполактазия), в случае приобретенной недостаточности фермента (вторичная, приобретенная гиполактазия), которая

встречается при некоторых желудочно-кишечных заболеваниях.

Общепризнано разделение лактазной недостаточности на первичную и вторичную.

Первичная характеризуется снижением активности лактазы при сохранении энтероцита и может протекать в 3 вариантах: как транзиторная лактазная недостаточность недоношенных, врожденная (генетически обусловленная, наследственная) лактазная недостаточность, лактазная недостаточность взрослого типа (конституциональная).

Вторичная лактазная недостаточность – снижение активности лактазы, обусловленное повреждением энтероцитов в результате инфекционного процесса, атрофических изменений (при длительном парентеральном питании) или недостатка трофических факторов. В клинической практике педиатры чаще всего сталкиваются именно с вторичной лактазной недостаточностью. Наиболее часто она может развиваться у больных острыми энтеритами бактериальной и вирусной этиологии [4]. При этом повреждение слизистой оболочки сопровождается снижением активности лактазы в значительно большей степени, чем других ферментов. Если морфологическое состояние кишки полностью нормализуется, активность всех ферментов постепенно восстанавливается. W. James (1971 г.) наблюдал у младенцев и детей, страдающих квашиоркором, атрофию ворсинок разной степени тяжести и скопление жира в цитоплазме энтероцитов. Морфологические изменения сопровождались множественной недостаточностью функций слизистой оболочки тонкой кишки, что приводило к нарушению всасывания многих компонентов пищи, в том числе и лактозы. Причиной вторичной лактазной недостаточности могут выступать паразитарные инвазии, в частности лямблиоз, который иногда сочетается с атрофией ворсинок, нарушениями всасывания и мембранного пищеварения. Данные о частоте лактазной недостаточности при язвенном колите противоречивы. B. Kirschner и соавт. (1981 г.) выявляли гиполактазию при этом заболевании в 15–50% случаев. Исключение молока из рациона питания больных язвенным колитом вдвое чаще приводило к ремиссии, чем лечение с сохранением молока в диете. С другой стороны, ни у детей, ни у взрослых с язвенным колитом не наблюдалось увеличения частоты лактазной недостаточности по сравнению со здоровыми лицами ана-

логичной этнической группы. Не исключено, что непереносимость молока при язвенном колите связана и с аллергической непереносимостью его белков. При болезни Крона также нередко развивается лактазная недостаточность [9,10]. Однако эту точку зрения поддерживают не все. Так, B. Lembeke и соавт. (1989 г.) при анализе еюнальных биопсий у пациентов с болезнью Крона и тестов на толерантность к лактозе пришли к выводу, что лактазная недостаточность не характерна для этого заболевания. Различия в результатах можно объяснить разными вариантами поражения тонкой кишки при этом заболевании [цит. по 2].

С точки зрения патогенеза клинических проявлений, первичная и вторичная гиполактазии не различаются [7]. В условиях дефицита фермента происходит накопление лактозы в просвете тонкой кишки, что создает повышенное осмотическое давление, приводящее к избыточному поступлению воды в ее просвет. В норме незначительные количества лактозы утилизируются микрофлорой толстой кишки с образованием органических кислот и углекислого газа. Накопление нерасщепленной лактозы в просвете кишечника сопровождается повышенным ростом условно-патогенных микроорганизмов, развитием метаболического дисбаланса микрофлоры толстой кишки с образованием большого количества органических кислот.

Помимо типичных клинических проявлений гиполактазии, включающих повышенное газообразование в кишечнике (метеоризм, боли в животе, у детей грудного возраста – срыгивания, связанные с повышением внутрибрюшного давления), осмотическую («бродильную») диарею после приема молока или содержащих лактозу молочных продуктов (частый, жидкий, желтый, пенистый, с кислым запахом стул), беспокойство детей после приема молока (при сохранении хорошего аппетита), недостаточную прибавку массы тела у детей раннего возраста или развитие симптомов дегидратации, нередко отмечаются и другие симптомы (головные боли, запоры, и т.д.). Выраженность клинической симптоматики при гиполактазии широко варьирует, так как она обусловлена степенью снижения уровня фермента, особенностями биоценоза кишечника, количеством поступающей с пищей лактозы, а также другими индивидуальными особенностями кишечника и организма в целом [12].

При умеренной выраженности гипо-

лактазии и сохраненной микрофлоре небольшое количество лактозы, поступающее в толстую кишку, полностью ферментируется лактобактериями без заметных клинических проявлений. Поэтому при употреблении небольшого количества молока симптомы лактазной недостаточности могут долгое время отсутствовать. Увеличение дозы лактозы в рационе питания вызывает появление метеоризма вследствие образования большого количества газов при ферментации. У детей раннего возраста метеоризм может стать причиной срыгиваний, но это малохарактерный симптом для изолированной лактазной недостаточности. Наконец, когда количество поступившей лактозы превышает потребности бактерий, развивается диарея. По данным Ю.Г.Мухиной, именно такую динамику во времени имеют симптомы первичной лактазной недостаточности при отсутствии дисбактериоза кишечника: при небольшом количестве лактозы в диете появляется вздутие живота, а при увеличении количества потребляемой лактозы (для людей с гиполактазией взрослого типа это количество обычно соответствует 200–250 г молока, или 14–21 г лактозы) развивается диарея [5]. Среди субъективных проявлений гиполактазии можно выделить болевой синдром, выраженность которого в большей степени определяется индивидуальной чувствительностью к растяжению кишки при скоплении газов, чем количеством непереваренной лактозы и скоростью пассажа по кишечнику. Для грудных детей характерно беспокойство через несколько минут после начала кормления при сохранении хорошего аппетита. На фоне проведения терапии, направленной на ограничение поступления лактозы с пищей, наблюдается регресс клинических проявлений в порядке, обратном появлению: сначала исчезновение диареи, затем болевого синдрома и далее – метеоризма.

Иная клиническая картина имеет место при дефиците молочно-кислой флоры, т.е. при дисбактериозе кишечника. В этом случае компенсаторные возможности микрофлоры по перевариванию лактозы снижены, диарея возникает при меньших количествах непереваренной лактозы, pH в кишечнике сдвигается в щелочную сторону, что еще больше ухудшает состояние бифидо- и лактобактерий и усугубляет дисбактериоз. Такая ситуация имеет место при сочетании первичной лактазной недостаточности с дисбактериозом кишечника (например, у глубоко-

недоношенных детей) и при вторичной лактазной недостаточности на фоне кишечных инфекций. В этих случаях стул может иметь патологические примеси: слизь, зелень. Кроме того, при поздней диагностике первичной лактазной недостаточности также могут присоединиться симптомы дисбактериоза кишечника, поскольку оставшаяся лактоза может стать субстратом для гнилостных бактерий и они начинают постепенно угнетать нормальную микрофлору [1,7].

Выраженность клинических симптомов лактазной недостаточности не имеет корреляции с уровнем активности лактазы в биопсийных тканях, а также с уровнем водорода в выдыхаемом воздухе. Гораздо большее влияние на яркость проявлений лактазной недостаточности оказывает количество поступившей с пищей лактозы.

Сегодня во многих государствах к оценке активности лактазы у представителей различных групп населения относятся очень серьезно.

Таким образом, распространенность первичной гиполактазии велика, а игнорирование этого состояния приводит к серьезным последствиям, причем не только медицинского, но и социального (гуманитарного) плана. Как

известно, в последние годы появилась возможность исследовать молекулярно-генетические основы эволюции лактазной недостаточности, что может дать информацию для установления эволюционных связей между различными группами населения планеты. Кроме того, молекулярно-генетические подходы открывают перспективы для разработки методов прямой генетической диагностики первичной гиполактазии.

Литература

1. Козлов А.И. Медицинская антропология коренного населения Севера России / А.И. Козлов, Г.Г. Вершубская. – М.: Изд-во МНЭПУ, 1999.
2. Козлов А.И. Лактазная недостаточность (первичная гиполактазия) в различных группах населения Евразии: автореф. дис. д-ра биол. наук / А.И. Козлов. – 2004.
3. Корниенко Е.А. Лактазная недостаточность у детей раннего возраста / Е.А. Корниенко, Н.И. Митрофанова, Л.В. Ларченкова // *Вопр. совр. педиатр.* – 2006. – 5 (4). – 82–86.
4. Мухина Ю.Г. Современные аспекты проблемы лактазной недостаточности у детей раннего возраста / Ю.Г. Мухина, А.И. Чубарова, В.П. Гераськина // *Вопр. дет. диетол.* – 2003. – 1 (1). – 50–6.
5. Национальная стратегия вскармливания детей первого года жизни / Боровик Т.Э. [и др.] // *Практика педиатра.* – 2009. – 2. – 10–16.

6. Руководство по лечебному питанию детей / Под ред. К.С. Ладодо. – М.: Медицина, 2000. – 384 с.

7. Современные подходы к диагностике и терапии дисахаридазной недостаточности у детей / Мухина Ю.Г. [и др.] // *Трудный пациент. Педиатрия.* – 2006. – №10.

8. Эффективность применения ферментотерапии и диетотерапии при лактазной недостаточности у новорожденных / Чубарова А.И. [и др.] // *Вопросы детской диетологии.* – 2003. – Т. 1, № 4. – С. 21–24.

9. Health care strategies to promote breastfeeding: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation / Chung M. [et al.] // *Ann. of Internal medicine.* – 2008. – P.17–20.

10. Hollox E. Evolutionary Genetics: Genetics of lactase persistence-fresh lessons in the history of milk drinking / E. Hollox // *European journal of human genetics.* – 2004. – P.15–16.

11. Lactose and lactase – who is lactase intolerant and why? / R.K. Montgomery [et al.] // *J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* – 2007.

12. Lomer M.C. Review article: lactose intolerance in clinical practice-myths and realities / M.C. Lomer, G.C. Parkes, J.D. Sanderson // *Alim. Pharmacol. And Therap.* – 2007.

13. Naim H.Y. Molecular and cellular aspects and regulation of intestinal lactose – phlorizin hydrolase / H.Y. Naim // *Histol Histopatol.* – 2001. – P.61

14. Swallow D.M. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance / D.M. Swallow // *Annu.Rev.Genet.* – 2003. – Vol.37. – P.147–219.

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

УДК 340.66: 616.897-07

С.В. Козлов

СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА ЯТРОГЕННЫХ СОСТОЯНИЙ

В статье приводится определение ятрогенных состояний, автором предлагается судебно-медицинская модель ятрогенных состояний, основанная на кластерном анализе причин их развития, обосновывается возможность ее использования в судебной медицине.

Ключевые слова: ятрогенные состояния, комиссионные судебно-медицинские экспертизы, кластерный анализ.

The article provides a definition of iatrogenic conditions, the author proposes a model of forensic medical iatrogenic conditions, based on cluster analysis of their development causes, justified by the possibility of its use in forensic medicine.

Key words: iatrogenic state commission forensic examination of cluster analysis.

Введение. В течение последних лет в медицинской литературе большое количество публикаций посвящено дискуссии о целесообразности применения термина «ятрогения», «ятрогенные болезни» как группового обозначения не ошибок и осложнений вообще, а неблагоприятных воздействий на больного [3]. По данным Ю.Д. Сергеева и соавт., в заключениях судебно-медицинских экспертных комиссий термины «ятрогения», «врачебная ошибка» встречались в

6,71% случаев, однако в протоколах клинично-анатомических конференций данные дефиниции оказались более распространены и отмечены авторами в 47,43% случаев [4]. Это вызывает тревогу некоторых патологоанатомов, так как, по их мнению, с расширением понятия «ятрогения» увеличилось число жалоб и так называемых «врачебных дел», что связывают с частным употреблением термина «ятрогения» [3]. Однако, по данным А. Шнур (1992), рост числа жалоб, связанных с «ятрогенией», наблюдается независимо от нашего представления о ней и связан с требовательностью больных и пропагандой консюмеризма в средствах массовой информации [8].

В настоящее время существует большое количество отличающихся друг от друга определений и классификаций ятрогений. Так, например, по мнению А.В. Шапошникова, ятрогении – это негативные прямые и косвенные последствия действий, а также высказываний медицинских работников, повлекшие за собой изменения психического и физического состояния больного независимо от времени их наступления [7]. В то же время И.В. Тимофеев и О.В. Леонтьев считают, что к ятрогениям следует отнести случаи, в которых возникновение нового патологического процесса обязательно обусловлено медицинским действием (или бездействием) и