



RS Global
Journals

Scholarly Publisher
RS Global Sp. z O.O.
ISNI: 0000 0004 8495 2390

Dolna 17, Warsaw, Poland 00-773
Tel: +48 226 0 227 03
Email: editorial_office@rsglobal.pl

JOURNAL	World Science
p-ISSN	2413-1032
e-ISSN	2414-6404
PUBLISHER	RS Global Sp. z O.O., Poland
ARTICLE TITLE	ПОРУШЕННЯ ВСМОКТУВАННЯ ТА НЕПЕРЕНОСИМОСТІ ЛАКТОЗИ: ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ
AUTHOR(S)	Олена Шарикадзе
ARTICLE INFO	Olena Sharikadze. (2022) Malabsorption and Lactose Intolerance: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Pathogenesis. World Science. 3(75). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30042022/7804
DOI	https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30042022/7804
RECEIVED	22 February 2022
ACCEPTED	07 April 2022
PUBLISHED	12 April 2022
LICENSE	 This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License .

© The author(s) 2022. This publication is an open access article.

ПОРУШЕННЯ ВСМОКТУВАННЯ ТА НЕПЕРЕНОСИМОСТІ ЛАКТОЗИ: ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

д.м.н., доцент **Олена Шарикадзе**, кафедра педіатрії №1, Національний Університет Охорони Здоров'я України імені П.Л. Шупика, Україна

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30042022/7804

ARTICLE INFO

Received: 22 February 2022

Accepted: 07 April 2022

Published: 12 April 2022

KEYWORDS

food intolerance; lactose intolerance; lactose malabsorption; lactose maldigestion; Alactase.

ABSTRACT

The problem of lactose metabolism remains relevant from the standpoint of various areas of medical research. Clinicians, anthropologists, physiologists and geneticists are engaged in the study of lactose digestion devices and various types of disorders associated with it, including lactose intolerance. Determination of such mechanisms allows us to understand not only the nutritional causes of the development of functional intestinal symptoms, but also the evolution of man and nutrition, culture and lifestyle. Symptoms of lactose intolerance are abdominal pain, flatulence, nausea, bloating, and diarrhea after drinking milk or dairy products. These symptoms may be caused by malabsorption of lactose, which is the result of low levels of lactase in the small intestine. Symptoms also occur after consumption of lactose or lactose products, with no apparent effect on the human microbiota and overall health. Therefore, of particular concern are the strict dairy-free diets commonly prescribed for patients with such complaints.

This article discusses modern recommendations for the diagnosis and treatment of lactose malabsorption and lactose intolerance, which largely comply with European recommendations.

Citation: Olena Sharikadze. (2022) Malabsorption and Lactose Intolerance: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Pathogenesis. *World Science*. 3(75). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30042022/7804

Copyright: © 2022 **Olena Sharikadze**. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Введення. Проблема метаболізму лактози залишається актуальною з позиції різних напрямків медичних досліджень. Клініцисти, антропологі, фізіологи та генетики займаються вивченням механізмів перетравлення лактози та різноманітних варіантів порушень, пов'язаних з нею, у тому числі і лактозної непереносимості (табл. 1) [1]. Визначення таких механізмів дають змогу розібратися не тільки в харчових причинах розвитку функціональних кишкових симптомів, а також у еволюції людини і харчування, особливостях культури та способу життя. Симптомами непереносимості лактози є біль у животі, метеоризм, нудота, здуття живота та діарея після вживання молока або продуктів, що містять молоко. Ці симптоми можуть бути спричинені порушенням всмоктування лактози, що є результатом низького рівня лактази в тонкому кишечнику. Симптоми також виникають після вживання лактози або продуктів, що містять лактозу, без явного впливу на мікробіоту людини і загальний стан здоров'я [2-3]. Тому особливе занепокоєння викликають жорсткі безмолочні дієти, які зазвичай призначаються пацієнтам із подібними скаргами.

У статті розглянуті сучасні рекомендації по діагностиці та лікуванню мальабсорбції лактози та її непереносимості, які в значній мірі відповідають Європейським рекомендаціям (табл. 2) [1].

Таблиця 1. Патофізіологія мальабсорбції лактози

➤	Порушення всмоктування лактози зазвичай викликано зниженням регуляції лактази з часом (найчастіше по завершенню раннього дитячого віку) через недостатність лактази, яка є у європеїдній раси опосередкована генотипом LCT -13'910:C/C.
➤	Непереносимість лактази є генетично диким типом, а не хворобою. Як лактазна персистенція, так і непереносимість є поширеними фенотипами у здорових людей.
➤	Генетичний регіон, що кодує активність лактази сформований еволюцією людини протягом останніх 10 000 років з формуванням толерантності до лактази та забезпечуючи стійкість до лактози, що забезпечує вибіркочу перевагу до 4-5 % на покоління.
➤	LCT -13'910 – це область в межах геному людини яка також має найсильніші взаємодії з мікробіотою кишечника. LCT -13'910:C/C генотип асоціюється з вищим рівнем біфідобактерій при споживанні лактози (біфідогенний ефект).
➤	Генетичні та фізіологічні дослідження припускають наявність більшої мінеральної щільності кісткової тканини і більший зріст у осіб із стійкістю лактази.

Таблиця 2. Клінічні особливості непереносимості лактози.

➤	Лактозна непереносимість визначається у людей, у яких при вживанні лактози розвивається синдром мальабсорбції
➤	Більшість людей із порушенням всмоктування лактози добре переносять дозу - щонайменше 12 г лактози (що відповідає 250 мл молока). Більші дози вони також можуть переносити при споживанні з їжею або розподіляючи їх на цілий день.
➤	Симптоми непереносимості лактози залежать від сили подразнику (тобто доза лактози) і наявності вісцеральної гіперчутливості, що спостерігається у багатьох пацієнтів із СПК.
➤	Варіанти лікування непереносимості лактози включають дієту з низьким вмістом лактози, вживання ферменту лактази, пребіотики, які виробляють бактеріальну лактазу в товстій кишці і, можливо, пребіотики, які адаптують мікробіоту товстої кишки.
➤	Непереносимість низьких та-помірних доз лактози може свідчити про наявність СПК. Такі пацієнти гіперчутливі до широкого діапазону ферментованих продуктів (FODMAP*).
➤	Ефективним дієтичним лікуванням в цій групі є дієта з низьким вмістом FODMAP.

*FODMAP - ферментований олігосахариди, дисахариди, моносахариди та поліоли

Лактоза - основний молочний цукор. Головною ознакою ссавців є продукція молока молочною залозою та присутність у ньому високого змісту молочного цукру, лактози (β -галактозил-1,4 глюкоза). Лактоза є основним джерелом вуглеводів у грудному молоці та в молоці інших ссавців, крім морських левів і моржів, які виробляють невеликий об'єм в'язкого і жирного безлактозного молока [4].

Діти грудного віку унікально пристосовані до харчування лактозою. У рандомізованому контрольованому дослідженні немовлята, які знаходилися на грудному вигодовуванні або на базових молочних сумішах мали більш високий рівень глюкози та інших поживних речовин (наприклад, амінокислот) у крові у порівнянні з немовлятами, які отримували безлактозні суміші [5]. Крім того, лактоза є єдиним представником серед моно- та дисахаридів, який не підвищує ризик розвитку карієсу зубів [6]. Лактозу можна знайти не тільки в цільному молоці, вона знаходиться також в кисломолочних продуктах та в інших стравах включаючи ковбаси, підливи, маргарини, хліб, соуси і готові страв (рис. 1).

Їжа	Вміст лактози (г) на 100 гр	Вміст лактози при типовому приготуванні (г)
Молоко (цільне)	4.7	15
Молоко (знежирене)	4.8	15
Безлактозне молоко	<0.1	<0.1
Козяче молоко	4.5	13
Пахта	3.0	9.0
Масло	0.5	0.1
Свіжий йогурт	3.0	9.3
Йогурт (бактерій)	4.0	9.5
Крем-сир	3.0	0.9
М'який сир, н-д, камамбер	0.3	0.1
Твердий сир, н-д, гауда, грюнер	0.1	<0.1
Крем	3.6	3.2
М'яке морозиво	6.4	5.7
Латте	4.3	8.6
Лазанья	1.1	2.6
Чизбургер	0.9	1.1
Готовий соус	3.6	4.5
Пудінг/заварний крем	3.6	4.5
Рослинне молоко (соя та інші)	0.0	0.0

*М'ясо та м'ясні продукти містять дуже мало лактози. М'ясні продукти, які можуть містити лактозу приготувані з додаванням молока або молочних продуктів: оброблене м'ясо, ковбаса, паніроване/в клярі м'ясо або риба, комерційні замітники яєць, яєчня, суфле.

Жири та олії містять дуже мало лактози. Продукти, які можуть містити лактозу, – це ті, які готуються з молоком або молочними продуктами, такі як масло або маргарин, виготовлені з молока або сухої сироватки, і салатні заправки.

Готові харчові продукти можуть включати лактозу, якщо вони виготовлені з молоком або молочними продуктами. До них відносяться готові підливи або суміші соусів, овочеві або чіпсові соуси, супи, чіпси або закуски крекери (наприклад, ароматизовані сиром), штучні збиті начинки, порошкоподібні замітники їжі та лікери на основі вершків.

Рис. 1. Вміст лактози в молочних продуктах і продуктах, репрезентативні значення.

Перетравлення та всмоктування лактози. Перетравлення та всмоктування лактози відбувається в тонкому кишечнику (рисунок 2). Лактоза є основним субстратом дії ферменту лактаза-флоризин гідролаза LPH, E.C. 3.2.1.108. Спочатку відбувається синтез пептида-попередника, який під час транспортування до апікальної мембрани клітини перетворюється на зрілий протеїн. За допомогою трипсину підшлункової залози відбуваються остаточні зміни та утворюється активний фермент [7].

Молекула лактази охоплює верхівку мембрани зрілих ентероцитів і складається з двох однакових позаклітинних поліпептидних ланцюгів розміром 160 kDa, а також короткої внутрішньоцитоплазматичної частини. Альфа-глюкозидазна активність цього ферменту розщеплює дисахарид молочного цукру на два моносахариди: глюкозу і галактозу, які потім активно транспортуються в епітеліальні клітини (ентероцити) за допомогою супутнього транспортеру натрію (+)глюкози (галактози) (SGLT1). При більш високих концентраціях залучається другий додатковий транспортер (GLUT2). З ентероцитів глюкоза потрапляє в капіляри шляхом полегшеної дифузії [8-10].

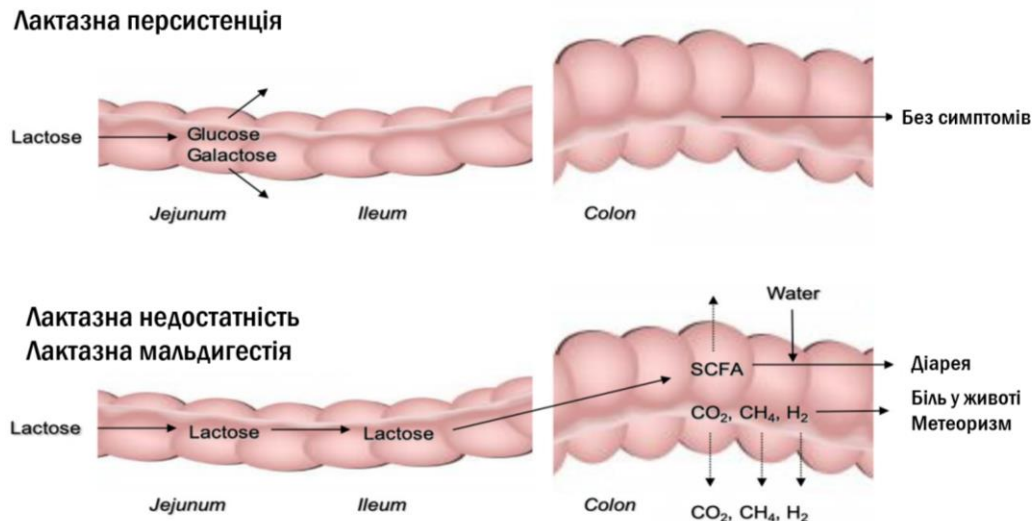


Рис. 2. Фізіологія порушення всмоктування лактози.
*SCFA, коротколанцюгові жирні кислоти

Активність синтезу лактази залежить від впливу деяких біологічно активних речовин (табл. 3) [11].

Таблиця 3. Вплив біологічно активних речовин на обмін лактози

Гормони	Ефект
Глюкокортикостероїди, тироксин, трийодтиронін	Зниження активності транскрипції гена лактази у нелактотрофний період, підвищення швидкості поділу ентероцитів, підвищення активності лактази під час вагітності
Соматотропний гормон	Підвищення кількості зрілих ентероцитів
Інсулін	Підвищення активності лактази під час вагітності
Трансформуючий фактор росту альфа та бета, епідермальний фактор росту	Підвищення швидкості поділу клітин кишечного епітелію, крипт, змінення форми мембрани щіткової кайми та експресію дисахарідаз
Пептидні фактори росту	Підвищення швидкості поділу та дозрівання ентероцитів
Інсуліноподібні фактори росту 1 та 2, нуклеотиди, біогенні аміни, коротколанцюгові жирні кислоти, амінокислоти(орнітин, аргінін, глутамін)	Стимулюють активність лактази

Лактазна недостатність і порушення всмоктування лактози. Незважаючи на достатню кількість інформації, що стосується проблеми недостатності лактази, складними залишаються питання із встановленням діагнозу та визначенням істинної проблеми розвитку симптомів (таблиця 4) [1].

Лактазна недостатність (ЛД) є дефіцитом активності лактази на щітковій каймі тонкого кишечника. Мальабсорбція лактози (ЛМ) відноситься до будь-якої причини нездатності перетравлювати та/або всмоктувати лактозу в тонкому кишечнику. Лактозна непереносимість (ЛН) — це поява таких симптомів, як абдомінальний біль, здуття живота або діарея у пацієнтів з ЛМ після прийому лактози. Вроджена лактазна недостатність є орфанним захворюванням, яке викликає серйозні симптоми та ризик смерті у немовлят [8]. Найпоширеніша причина ЛМ у підлітків та у дорослих – первинна (конституціональна) недостатність лактази (КЛН). Фермент лактаза починає синтезуватися в кишечнику плода з 10-12-ї тижня гестації. Максимальна активність синтезу лактази відповідає 2-4 місяцям грудного періоду. Починаючи з 5-річного

віку, у 75% людей спостерігається зниження лактазної активності. У процесі фізіологічної вікової інгібіції синтезу лактази беруть участь гени, порушення яких пов'язане з початком прорізування зубів та моментом відлучення від грудей [12, 13]. Однак у деяких людей зберігається висока активність лактази, що дозволяє споживати велику кількість лактози також у дорослому віці. Слід підкреслити, що в усьому світі більшість людей мають КЛН з фенотипами ЛН та ЛМ (рис. 2). Таким чином, КЛН, ЛН та ЛМ є не захворюваннями, а нормальними варіантами метаболізму людини [9]. Інші причини ЛМ включають вторинну (набуту) ЛН, швидкий транзит через тонку кишку та надмірний бактеріальний ріст у тонкій кишці. У разі ЛМ (первинної або вторинної) неперетравлена лактоза контактує з мікробіотою кишечника [14,15]. Бактеріальна ферментація лактози призводить до утворення газів, включаючи водень (H₂), вуглекислий газ (CO₂), метан (CH₄), і коротколанцюгові жирні кислоти (SCFA), які впливають на функцію шлунково-кишкового тракту (рис. 2).

Таблиця 4. Термінологія, яка пов'язана з дефіцитом лактази, порушенням всмоктування лактози та непереносимістю лактози

Концепція	Визначення
Вроджена лактазна недостатність	ВЛН Рідкісна генетична хвороба (часто мутація генів), що призводить до зниження експресії лактази та розвитку тяжких симптомів відразу після народження
Конституціональна недостатність лактази	КЛН Зниження активності лактази протягом перших 20 років життя. Найбільш поширений у світі фенотип (біологічно дикий тип)
Персистенція лактази	ЛП Збереження активності ферменту протягом усього життя, домінує у Західних країнах
Недостатність лактази	ЛН Неможливість перетравлення високих рівнів лактази у зв'язку із низькими рівнями ферменту у тонкому кишечнику
Лактозна мальабсорбція	ЛМ Пасаж лактози в товстий кишечник внаслідок дефіциту лактази або іншої патології (наприклад, швидкий транзит)
Первинна	Лактозна мальабсорбція у зв'язку із конституціональною недостатністю лактази
Вторинна	Лактозна мальабсорбція у зв'язку із низьким рівнем лактази внаслідок запального процесу в кишечнику (можливо зворотнього)
Лактозна інтолерантність	ЛІ Виникнення типових симптомів з боку кишечника у вигляді болю у животі, здуття, діареї у окремих пацієнтів з ЛМ після прийому лактози підтверджена відповідними тестами (в ідеалі – сліпим тестуванням)
Функціональна лактозна інтолерантність	ФЛІ Симптоми ЛІ, які виникають при проведенні провокаційної проби з лактозою у осіб без проявів лактозної мальабсорбції
Самостійно виявлена лактозна інтолерантність	СЛІ Анамnestичні данні ЛІ без підтвердження спеціальними методами

Misselwitz B, et al. *Gut* 2019;68:2080–2091. doi:10.1136/gutjnl-2019-31840.

Лактозна інтолерантність. Необхідною передумовою лактозної інтолерантності (ЛІ) є порушення її всмоктування (ЛМ). Однак ці дві причини слід розглядати окремо. Багато людей з ЛМ не мають симптомів після прийому стандартної порції молочних продуктів (рис. 1), тоді як у інших після прийому лактози розвиваються характерні симптоми «непереносимості», такі як біль, бурчання у животі і здуття (рис. 2). Вираженість цих симптомів корелює з підвищенням рівня газоподібного водню під час проведення дихальних тестів у зв'язку з збільшенням його утворення. Лактоза, яка була нерозщеплена в тонкому кишечнику через зниження активності ферменту лактази щіткової кайми ентероцитів, надміру надходить у товстий кишечник, де під дією β-галактозидаз молочнокислих бактерій перетворюється на нерозгалужені коротколанцюгові жирні кислоти (ацетат, пропіонат, бутират), вуглекислий газ, метан, водень та воду. Водень у великій кількості виводиться легкими, на чому і заснований водневий дихальний тест діагностики гіполактазії. В подальшому збільшення продуктів бродіння лактози веде до підвищення осмотичного тиску та підвищеної проникності кишкового епітелію, що призводить до розвитку осмотичної діареї [16-18]. Токсини, які утворюються при ферментації лактози мікрофлорою товстого кишечника стимулюють Ca²⁺- залежні сигнальні канали у бактерій, викликають порушення кишкового мікробіоценозу [10, 19].

Розвиток симптомів після прийому лактози залежить від багатьох факторів (рис. 3 та рис. 4). До зовнішніх факторів відноситься кількість лактози, що споживається, і чи вживаються молочні продукти інші продукти, що впливають на кишковий транзит і рівень лактози доставка в товсту кишку. Внутрішні фактори включають активність лактази на

щіткової каймі тонкої кишки, наявність в анамнезі розладів з боку шлунково-кишкового тракту або операцій на черевній порожнині та склад кишкового мікробіому.

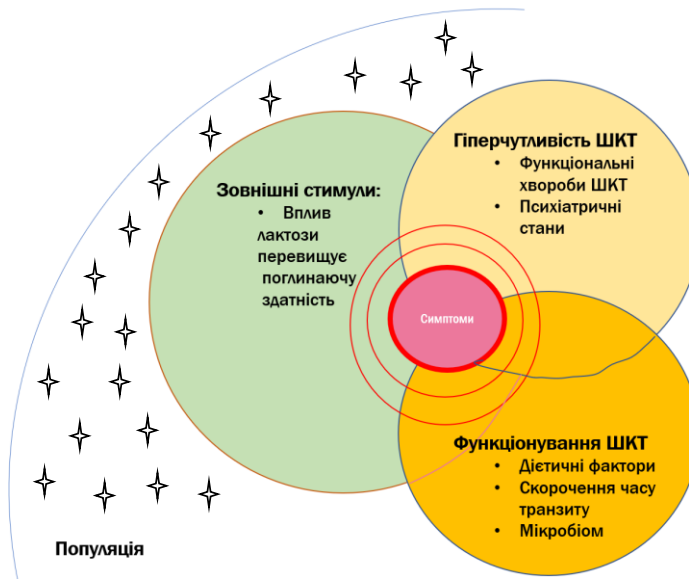


Рис. 3. Схематична модель патогенезу непереносимості лактози

У певній популяції частина людей має порушення функції травлення, що призводить до порушення всмоктування лактози. В середині це група, що представлена особами з тривожними розладами або захворюваннями шлунково-кишкового тракту, які підвищують вісцеральну чутливість та збільшує ризик лактозної непереносимості. У цій моделі ризик розвитку симптомів збільшується в залежності від дози лактози, тяжкості травної дисфункції (мальабсорбція лактози) і вісцеральної чутливості.

Продукти бродіння лактози також можуть викликати позакишечні симптоми. Недавній огляд результатів >2000 пацієнтів з клінічним діагнозом функціональних розладів ШКТ, показав високу частоту неврологічних симптомів, таких як втома і головний біль після прийому лактози або фруктози. Однак це невідомо, чи було поява неврологічних симптомів викликані ЛМ, оскільки у цих пацієнтів спостерігалась висока поширеність неспецифічних соматичних скарг та був відсутній плацебо-контроль [20].

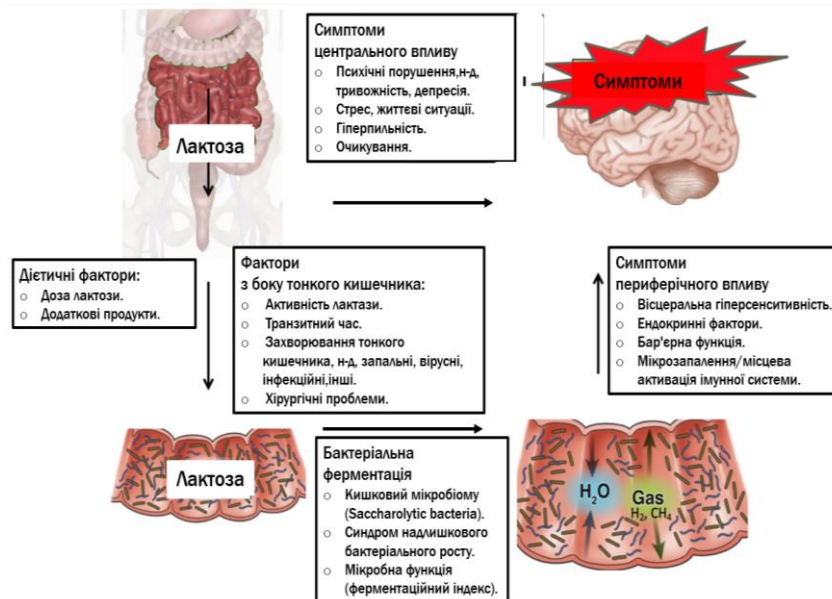


Рис. 4. Механістична модель перетравлення лактози у пацієнтів із персистенцією лактази та лактазною недостатністю, що ілюструє зв'язок між порушенням всмоктування лактози, вісцеральною гіперчутливістю та іншими симптомами.

Епідеміологія. За результатами нещодавнього метааналізу поширеність ЛМ за даними переважно генетичних тестів у всьому світі дорівнює 68% (рисунок 4) [21]. Поширеність ЛМ має найнижчі показники у скандинавських країнах (<5% у Данії) і найвищі у популяції корейців та ханьців (~100%). Тестування на лактозну інтолерантність (ЛІ) є більш складним і вимагає стандартизації тестування за дихальних тестів із визначенням водню у великих, ретельно відібраних популяціях. Тому на сьогодні у зв'язку відсутністю подібних досліджень поширеність ЛІ невідома.

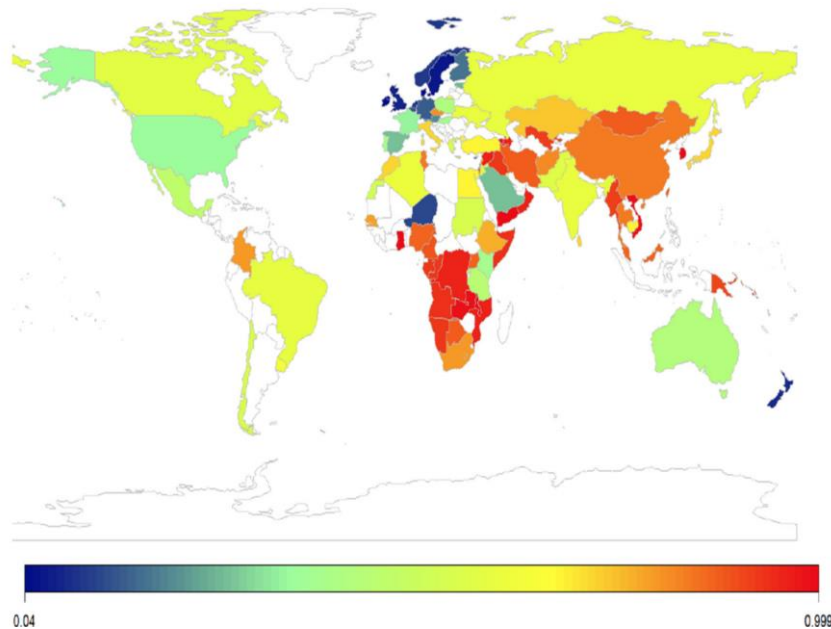


Рис. 5. Поширеність мальабсорбції лактози у всьому світі.

Вторинна мальабсорбція лактози. Вторинна ЛМ відноситься до розвитку ЛМ у індивідів які потенційно здатні перетравлювати лактозу (тобто люди з лактазною персистенцією) [22-23]. Враховуючи, що фермент лактаза представлений в апікальній частині ворсин ентероцитів, будь-який патологічний процес слизової оболонки кишечника може супроводжуватися її розвитком. Як наслідок, вторинна ЛМ відзначається на тлі гострих кишкових інфекцій, синдрому роздратованого кишечника (36,5%) [24], неспецифічного виразкового коліту (44,2%) [25], хвороби Крона (83,3%) [26], целиакії (70%) [27], резекції тонкої кишки, лімфомах, тривалому прийомі цитостатиків (метотрексату), антибіотиків (ампіциліну, стрептоміцину, канаміцину), контрацептивів, анаболічних стероїдів, парентеральному харчуванні та найчастіше – при вірусному ентероколіті (53,3-88,7%), паразитарних інвазіях [28]. Імунне ушкодження ентероциту з формуванням ЛН відзначається при алергії до білків коров'ячого молока (55%) [29].

Проведений у 2013 році систематичний огляд дійшов висновку, що виключення лактози зменшує тривалість гострої діареї у дітей до доби та підвищує ефективність лікування (OR: 0,5, 95% ДІ: 0,4–0,7) [30].

Порушення всмоктування лактози та кишечний мікробіом.

В організмі людини міститься близько 40 трильйонів бактерій, з яких ~ 99% мікробіому міститься всередині товстої кишки людини. Ферментація лактози за допомогою цукролітичних бактерії у людей з ЛМ викликає характерні клінічні симптоми з боку ШКТ (рисунки 2 і 4). У той же час даний процес також має певні переваги за рахунок дії коротколанцюгових жирних кислот та інших продуктів бродіння, необхідних для здоров'я товстої кишки та вивільнення додаткових калорій. Крім того, мікробіота кишечника має можливості до адаптації, щоб полегшити споживання молочних продуктів. В результаті, незважаючи на знижену активність лактази, з часом при регулярному прийомі лактози патологічні симптоми зникають. Таким чином, споживання лактози зменшує вміст водню при проведенні дихального тесту та зменшує симптоми непереносимості лактози [31]. Дослідження

in vitro та *in vivo* демонструють збільшення біфідобактерій та/або лактобактерій, які вважаються корисними компонентами мікробіома [32-33]. Останні дані вказують на взаємодію між генами людини і мікробіотою. Найбільш послідовно описані асоціації між LCT-13'910:С/Т SNP і підвищеною кількістю біфідобактерій [50,51]. Такі взаємодії можуть мати практичні наслідки, оскільки коротколанцюгові ЖК виробляються шляхом мікробного бродіння лактози та беруть участь в імунній регуляції, гомеостазі глюкози та ліпідів, диференціації колоноцитів з наслідками для гомеостазу та модуляції кишкового мозку [34-37]. У сукупності деякі експерти припускають, що суб'єкти з лактазною недостатністю можуть «більше отримати, ніж втратити» від споживання невеликої кількості продуктів, що містять лактозу [38].

Непереносимість лактози та якість життя. Головні клінічні прояви лактазної недостатності поділяються на місцеві диспепсичні та системні (таблиця 5 і 6). Як і інші функціональні розлади ШКТ, ЛІ негативно впливає на якість життя та харчування. Тривога підвищує ризик появи симптомів («непереносимості») після вживання лактози, але страх, що їжа буде причиною здуття живота, болю і діареї, також є причиною занепокоєння. Дослідження підтверджують, що пацієнти з підтвердженою та самостійно встановленою ЛІ описують нижчу якість життя, у порівнянні з тими, у кого відсутня харчова непереносимість. [39-40]. Часто тривога узагальнюється та поширюється на інші харчові продукти, і пацієнти з ЛІ часто описують непереносимість ряду продуктів, особливо тих, які викликають здуття живота (наприклад, бобові та сухофрукти). В результаті люди використовують обмежувальну дієту, яка може вплинути на здоров'я різними способами [41]. У важких випадках таку форму поведінки називають згідно класифікації DSM-5 розладом уникнення/обмеження споживання їжі, яка пов'язана із втратою ваги [42].

Таблиця 5. Диспепсичні прояви лактозної інтолерантності

Симптом	Частота зустрічаємості, %
Абдомінальний біль	100
Метеоризм	100
Урчання (борборигми)	100
Коліки	100
Діарея	70
Закреп	30
Нудота	78
Блювання	78

Таблиця 6. Системні прояви лактозної інтолерантності

Симптом	Частота ознаки, %
Головний біль, запаморочення	86
Втрата концентрації уваги та зниження короткочасної пам'яті	82
Втомлюваність	63
Міалгії	71
Артралгії (остеоартрити)	71
Алергічні прояви (астма, екзема, риніт)	30
Аритмії серця	24
Стоматити	30
Підвищення частоти сечовиділення	<20
Біль у горлі	<20

Варіанти діагностики мальабсорбції та інтолерантності лактози. Доступні п'ять тестів перетравлення лактози, кожен з яких досліджує різні аспекти процесу та має певні переваги. і недоліки (таблиця 7).

Таблиця 7. Характеристика можливих варіантів тестування для визначення мальабсорбції лактози

Провокація лактозою	Так	Так	Ні	Так (гаксилроза)	Ні
Оцінка клінічних симптомів	Так/можливо	Так/можливо	Ні/не можливо	Ні/не можливо	Ні/не можливо
Принцип тестування	Визначення H_2 у видихаємому повітрі	Підвищення глюкози у крові після прийому лактози	Ферментативна активність лактази у дуоденальному біопаті	Визначення D-ксилози у сироватці крові або галактози у сечі після призначення 4-галактосидксилози	Визначення 13910 C/T поліморфізму
Визначення вторинної ЛМ	Так	Так	Так	Так	Ні
Вартість	Низька	Найнижча	Висока (враховуючи необхідність ендоскопічного дослідження)	Середня	Висока
Обмеження	Ризик хибно-негативних та хибно-позитивних тестів	Порушення метаболізму глюкози/змінена анатомія кишечника	Нерівномірна активність лактази	Ризик хибно позитивних результатів	Хибно негативний при наявності атипичної мутації
Найкраще використання	Тест вибору для оцінки ЛМ та ЛІ	Обмежені діагностичні можливості/епідеміологічні дослідження ЛМ	Якщо ендоскопія призначається з інших причин	Вивчається	Епідеміологічні дослідження геному

Основне обмеження генетичних, ферментативних і гаксилрозних тестів полягає в тому, що ЛМ часто зустрічається у здорових людей і позитивний тест не підтверджує, що симптоми викликані цим станом. З цієї причини за думкою деяких експертів водний дихальний тест є методом вибору оскільки результат дає достовірну інформацію про функцію травлення і оцінюється на основі симптомів, які з'являються у пацієнта. Діагноз ЛІ вимагає відповідного тестування симптомів використовуючи підтвержені анкети, розроблені для цієї мети [43].

Терапевтичні можливості. У лікуванні ЛН розглядають наступні напрямки. Кожен з цих варіантів має певні недоліки та переваги:

1. Елімінаційна дієта передбачає зменшення, але не виключення молочних продуктів. Однак у пацієнтів з вираженою клінічною симптоматикою протягом перших 4-6 тижнів лікування рекомендується повністю безлактозна дієта. Виключення грудного вигодовування та переведення дитини на без- та низьколактозні суміші несе несприятливі наслідки для здоров'я дитини [44].

2. Застосування пробіотиків, що нормалізують склад кишкової мікрофлори. Цікавий той факт, що стимуляція зростання біфідобактерій під дією споживаної лактози більш виражена у осіб з генотипом C/C13910, ніж у осіб з генотипом C/T-13910 та T/T-13910 [45].

3. Застосування галактоолігосахаридів. У 2013 році у ході рандомізованого, подвійного сліпого, паралельних групах плацебо-контрольованого дослідження у США було вивчено вплив нового галактоолігосахариду RP-G28, покликаною покращувати функцію молочнокислої мікрофлори товстого кишечника В протягом 35 днів 85 пацієнтам з лактазною недостатністю щодня давали RP-G28, інша ідентична група одержувала плацебо. У 50% пацієнтів, які отримували RP-G28, зник абдомінальний біль у перші дні лікування ($p = 0,0190$) і в 6 разів частіше спостерігалось бажання вживати молочні продукти ($p = 0,0389$) [46].

4. Одним із найбільш ефективних та досліджених варіантів лікування є призначення замісної терапії, що передбачає використання екзогенних видів ферменту лактази [47-49].

Серед ферментів, які існують можна виділити **Алактазу** - дієтичну добавку до звичайного раціону харчування у вигляді перорального розчину перорального та капсул. До складу обох варіантів входить фермент лактаза. У 1 ml (мл) розчину міститься 30 mg (мг) лактази (відповідає активності 3000 ALU) та допоміжні речовини: дистильована вода, гліцерин,

ацетат натрію, оцтова кислота. Важливо, що продукт не містить цукру та ГМО. **Алактаза** може бути рекомендована в якості дієтичної добавки для збагачення раціону харчування дітей від народження як додаткове джерело ферменту лактази при несприйнятливості до молока, яка обумовлена дефіцитом лактази, (при годуванні немовлят з моменту народження до 4 місяців), або з метою покращення функціонального стану шлунково-кишкового тракту (усунення скарг на здуття, прояви диспепсії (бурчання), пронос, кишкові коліки), або при непереносимості лактози (молочного цукру), або іншими причинами: заковтування повітря малюком під час годування; споживання матір'ю деяких видів харчових продуктів, що можуть спровокувати виникнення кишкових кольок (а саме кетчуп, майонез, гірчиця, чорний хліб, сочевиця, кукурудза, квасоля, горох, сирі овочі і фрукти, солодоші, газовані напої).

Завдяки зручному способу вживання, можливості поєднання із грудним вигодовуванням, звичайним молоком чи штучною сумішшю та безпечної поступової відміни препарату з часом у випадку покращення ситуації Алактаза може бути призначена не тільки у випадках ЛМ або ЛІ, а і при споживанні матір'ю годувальницею деяких видів харчових продуктів, що можуть спровокувати виникнення кишкових кольок (а саме кетчуп, майонез, гірчиця, чорний хліб, сочевиця, кукурудза, квасоля, горох, сирі овочі і фрукти, солодоші, газовані напої).

Алактаза сприяє якісному засвоєнню молока, усуває коліки та здуття як у дітей, так і у дорослих. При грудному вигодовуванні, а також змішаному або штучному варто дотримуватися доз, вказаних у таблиці 5. Краплі Алактаза приймаються перед кожним годуванням.

Таблиця 5. Дозування Алактази в залежності від віку

Вік	Кількість молока за один прийом їжі	Кількість крапель* за один прийом їжі	Кількість лактази за один прийом їжі
0 – 2 тижні	60 – 90 мл	5 крапель	750 ALU
3 – 4 тижні	120 мл	6 крапель	900 ALU
1 – 2 місяці	150 мл	8 крапель	1200 ALU
3 – 4 місяці	180 мл	9 крапель	1350 ALU
Діти з 5ти місяців	200 мл	10 крапель	1500 ALU
Жінки, які годують немовлят груддю	200 мл	10 крапель	1500 ALU
Дорослі	200 мл	10 крапель	1500 ALU

*1 крапля містить лактази - 150 ALU

У виняткових випадках, коли немовля відчуває дискомфорт, дозу Алактази може бути індивідуально збільшено за призначенням лікаря-педіатра, але не більше 12 крапель на 1 прийом їжі.

Важливо, що призначення Алактази знижує ризик переведення дитини із симптомами ЛМ або ЛІ на штучне вигодовування, що є особливо важливим у умовах підвищеного ризику в яких опинилася країна.

У дітей з 3-х років альтернативним варіантом можуть бути капсули, що призначаються перед кожним вживанням молока, молочних продуктів та продуктів, що містять лактозу. Звичайна доза – 1 капсула, із вмістом ферменту лактази у дозі 30 мг. Якщо виникають проблеми з ковтанням цілої капсули, її можна розкрити та використати тільки вміст, додаючи у молоко або молочну їжу.

Висновки. Первинна генетична лактазна персистенція та лактазна недостатність поширені у здорових людей. Однак, споживання молока особами (особливо це стосується дітей) з ЛН призводить до розвитку симптомів ЛМ і, у чутливих пацієнтів, до симптомів непереносимості лактози. Тому використання сучасних методів лікування, зокрема замісної ферментотерапії дасть змогу не тільки попередити розвиток диспепсичних симптомів, але й дасть змогу уникнути системних реакцій. Враховуючи велику кількість підлітків та дорослих пацієнтів з функціональними розладами ШКТ та складнощами диференціальної діагностики, збереження грудного вигодовування та раціонального харчування на тлі використання лактази у дітей перших 3-х років життя залишається ефективним засобом попередження проблем у майбутньому.

ЛІТЕРАТУРА

1. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, et al. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut* 2019;68:2080-2091.
2. Bayless TM, Brown E, Paige DM. Lactase non-persistence and lactose intolerance. *Curr Gastroenterol Rep* 2017;19:23.
3. Silanikove N, Leitner G, Merin U. The Interrelationships between lactose intolerance and the modern dairy industry: global perspectives in evolutionary and historical backgrounds. *Nutrients* 2015;7:7312–31.
4. Reich CM, Arnould JPY. Evolution of Pinnipedia lactation strategies: a potential role for α -lactalbumin? *Biol Lett* 2007;3:546–9.
5. Slupsky CM, He X, Hernell O, et al. Postprandial metabolic response of breast-fed infants and infants fed lactose-free vs regular infant formula: A randomized controlled trial. *Sci Rep* 2017;7:3640.
6. Grenov B, Briend A, Sangild PT, et al. Undernourished children and milk lactose. *Food Nutr Bull* 2016;37:85–99
7. Zecca L, Mesonero J.E., Stutz A., Poir e J.C., Giudicelli J., Cursio R. et al. Intestinal lactase-phlorizin hydrolase (LPH): the two catalytic sites; the role of the pancreas in pro-LPH maturation. *FEBS Lett* 1998; 18; 435(2- 3):225-8. doi: 10.1016/S0014-5793(98)01076-X
8. Enattah N, Pekkariinen T, Välimäki MJ, et al. Genetically defined adult-type hypolactasia and self-reported lactose intolerance as risk factors of osteoporosis in Finnish postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:1105–11.
9. Misselwitz B, Fox M. What is normal and abnormal in lactose digestion? *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:696–7.
10. Zhao J, et al. Lactose intolerance in patients with chronic functional diarrhoea: the role of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:892–900.
11. А.Е. Абатуров, А.А. Никулина, Л.Л. Петренко Лактазная недостаточность у детей. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2015.- Том 7 (2). -С.51-63.
12. Sundquist J., Sundquist K. Lactose intolerance and risk of lung, breast and ovarian cancers: aetiological clues from a population-based study in Sweden. *Br. J. Cancer* 2014 Okt; 14:544.
13. Mattar R., Mazo D.F. Intolerance lactose: mudança de paradigmas e a biologia molecular. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2010 Mar-Apr; 56(2):230-236. doi.org/10.1590/S0104-42302010000200025
14. Burger J., Kirchner M., Bramanti B., Haak W., Thomas M.G. The lactase-persistence-associated allele in early Neolithic Europeans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007; 104: 3736–3741
15. Brannon PM, Carpenter TO, Fernandez JR. et al. NIH consensus development conference statement: lactose intolerance and health. *NIH Consens State Sci Statements* 2010; 2(2):1–27.
16. Dzialanski Z, Barany M, Engfeldt P, et al. Lactase persistence versus lactose intolerance: Is there an intermediate phenotype? *Clin Biochem* 2016;49:248–52/
17. Davidson GP, Goodwin D, Robb TA. Incidence and duration of lactose malabsorption in children hospitalized with acute enteritis: Study in a well-nourished urban population. *J Pediatr* 1984;105:587–90.
18. Hu Y, Gui L, Chang J, et al. The incidence of infants with rotavirus enteritis combined with lactose intolerance. *Pak J Pharm Sci* 2016;29(1 Suppl):321–3.
19. Bonani M, Pereira RM, Misselwitz B, et al. Chronic norovirus infection as a risk factor for secondary lactose maldigestion in renal transplant recipients: a prospective parallel cohort pilot study. *Transplantation* 2017;101:1455–60.
20. Wilder-Smith CH, Olesen SS, Materna A, et al. Fermentable sugar ingestion, gas production, and gastrointestinal and central nervous system symptoms in patients with functional disorders. *Gastroenterology* 2018;155:1034–44.
21. Storhaug CL, Fosse SK, Fadnes LT. Country, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:738–46.
22. Deng Y, Misselwitz B, Dai N, et al. Lactose intolerance in adults: biological mechanism and dietary management. *Nutrients* 2015;7:8020–35.
23. Misselwitz B, Pohl D, Frühauf H, et al. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterol J* 2013;1:151–9.
24. Obermayer-Pietsch B.M., Bonelli C.M., Walter D.E., Kuhn R.J., Fahrleitner-Pammer A., Berghold A. et al. Genetic predisposition for adult lactose intolerance and relation to diet, bone density, and bone fractures. *J Bone Miner Res.* 2004 Jan; 19(1):42-47
25. Eadala P., Matthews S.B., Waud J.P., Green J.T., Campbell A.K. Association of lactose sensitivity with inflammatory bowel disease – demonstrated by analysis of genetic polymorphism, breath gases and symptoms. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34: 735–746.
26. Von Tirpitz C., Kohn C., Steinkamp M., Geerling I., Maier V., Müller P., Adler G., Reinshagen M. Lactose intolerance in active Crohn's disease: clinical value of duodenal lactase analysis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2002; 34:49-53

27. Basso M.S., Luciano R., Ferretti F., Muraca M., Panetta F., Bracci F. et al. Association between celiac disease and primary lactase deficiency. *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2012; 66: 1364 – 1365
28. Корниенко Е.А., Минина С.Н., Фаина С.А., Лобода Т.Б. Клиника, диагностика и лечение лямблиоза у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2009;6: 40-47.
29. Делягин В.М., Каграманова К.Г., Шугурина Е.Г., Сичинава И.В., Соколова М.В., Боринская С.А. и др. Полиморфизм гена лактазы у детей с atopическими заболеваниями. *Педиатрия* 2008; 87(4):16-24.
30. Gaffey MF, Wazny K, Bassani DG, et al. Dietary management of childhood diarrhea in low- and middle-income countries: a systematic review. *BMC Public Health* 2013;13(Suppl 3):S17.
31. Hertzler SR, Savaiano DA. Colonic adaptation to daily lactose feeding in lactose maldigesters reduces lactose intolerance. *Am J Clin Nutr* 1996;64:232–6
32. Szilagyι A, Shrier I, Heilpern D, et al. Differential impact of lactose/lactase phenotype on colonic microflora. *Can J Gastroenterol* 2010;24:373–9.
33. Mäkiyuokko HA, Saariinen MT, Ouwehand AC, et al. Effects of lactose on colon microbial community structure and function in a four-stage semi-continuous culture system. *Biosci Biotechnol Biochem* 2006;70:2056–63.
34. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, et al. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol* 2014;121:91–119.
35. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:577–91.
36. Gonçalves P, Martel F. Butyrate and colorectal cancer: the role of butyrate transport. *Curr Drug Metab* 2013;14:994–1008.
37. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;12.
38. Lukito W, Malik SG, Surono IS, et al. From 'lactose intolerance' to 'lactose nutrition'. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015;24(Suppl 1):S1–8.
39. Casellas F, Aparici A, Pérez MJ, et al. Perception of lactose intolerance impairs health-related quality of life. *Eur J Clin Nutr* 2016;70:1068–72.
40. Zheng X, Chu H, Cong Y, et al. Self-reported lactose intolerance in clinic patients with functional gastrointestinal symptoms: prevalence, risk factors, and impact on food choices. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:1138–46.
41. Böhn L, Störsrud S, Simrén M. Nutrient intake in patients with irritable bowel syndrome compared with the general population. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:23–e1.
42. Hay P, Mitchison D, Collado AEL, et al. Burden and health-related quality of life of eating disorders, including Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder (ARFID), in the Australian population. *J Eat Disord* 2017;5:21.
43. Hammer HF, Hammer J, Fox M. Mistakes in the management of carbohydrate intolerance and how to avoid them. *UEG Education* 2019;19:9–14.
44. Shaikat A, Levitt MD, Taylor BC, et al. Systematic review: effective management strategies for lactose intolerance. *Ann Intern Med* 2010;152:797–803.
45. Deng Y, Misselwitz B, Dai N, et al. Lactose intolerance in adults: biological mechanism and dietary management. *Nutrients* 2015;7:8020–35
46. Savaiano DA, Ritter AJ, Klaenhammer TR, et al. Improving lactose digestion and symptoms of lactose intolerance with a novel galacto-oligosaccharide (RP-G28): a randomized, double-blind clinical trial. *Nutr J* 2013;12:160.
47. Ianiro G, Pecere S, Giorgio V, et al. Digestive enzyme supplementation in gastrointestinal diseases. *Curr Drug Metab* 2016;17:187–93.
48. Ibba I, Gilli A, Boi MF, et al. Effects of exogenous lactase administration on hydrogen breath excretion and intestinal symptoms in patients presenting lactose malabsorption and intolerance. *Biomed Res Int* 2014;2014:1–7.
49. Oak SJ, Jha R. The effects of probiotics in lactose intolerance: a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019;59.
50. Goodrich JK, Davenport ER, Clark AG, et al. The relationship between the human genome and microbiome comes into view. *Annu Rev Genet* 2017;51:413–33.
51. Bonder MJ, Kurilshikov A, Tigchelaar EF, et al. The effect of host genetics on the gut microbiome. *Nat Genet* 2016;48:1407–12.