

Лактулоза в диагностике и лечении функциональных запоров у детей раннего возраста

А.И.Чубарова

Российский государственный медицинский университет, Москва

Назначение препаратов лактулозы может являться как стартовым лечебным, так и диагностическим мероприятием при запорах у детей раннего возраста. Отсутствие эффекта при назначении лактулозы требует расширения спектра диагностических мероприятий. Пилотное исследование по применению препарата лактулозы (Дюфалака) у детей с синдромом Дауна в возрасте от 10 дней до 2,5 лет продемонстрировало, что в 8 из 41 случаев запоры имели вторичный характер (возникали на фоне снижения функции щитовидной железы). У 33 из 41 ребенка с синдромом Дауна запор был расценен как функциональный и была назначена лактулоза. Эффект был достигнут у 31 ребенка, у 1 ребенка эффекта не было и он был направлен на дообследование, у 1 ребенка отмечался выраженный метеоризм. Таким образом, назначение лактулозы может быть включено в алгоритм обследования и лечения детей раннего возраста, в том числе с синдромом Дауна, как препарат первого ряда, позволяющий выделить категорию детей, требующих углубленного обследования.

Ключевые слова: дети раннего возраста, запоры, лактулоза, синдром Дауна, гипотиреоз

Lactulose in diagnostics and treatment in infants with functional constipation

A.I.Chubarova

Russian State Medical University, Moscow

The indication for lactulose preparations in infants with constipation can be both starting therapeutic and diagnostic procedures. The lack of effect after treatment with lactulose is indication for spreading of the spectrum of diagnostic procedures. The pilot examination of the preparation of lactulose in children from 10 days to 2.5 years old with Down's syndrome was show, that in 8 from 41 constipation had secondary character (was arise against a background of hypothyroidism). In 33 from 41 children with Down's syndrome the constipation was estimated as functional and lactulose was indicated. The treatment was effective in 31 children, 1 had full-blown meteorism, one patient had no any effect and was underwent further examination. Thus, lactulose can be include in algorithm of diagnostics and therapy procedures in infants (including children with Down's syndrome), which allows to select patients for further examination.

Key words: infants, constipations, lactulose, Down's syndrome, hypothyroidism

Констипация (запор) у детей во всем мире является одной из лидирующих по частоте обращений (около 10–25%) проблем, с которой сталкиваются детские гастроэнтерологи [1, 2].

Запор представляет собой задержку эвакуации каловых масс. Она может проявляться в виде таких симптомов, как урежение стула, длительное натуживание при дефекации, болезненная дефекация, ощущение неполного опорожнения кишечника и неэффективная дефекация. Уплотнение стула («овечий кал»), также следует рассматривать как разновидность нарушения дефекации. У грудных детей частота стула

колеблется от 1 до 7 раз в сут, что позволяет большинству авторов считать урежением стула отсутствие дефекации у грудного ребенка на протяжении 24 и более часов. Длительность периода урежения стула крайне важна для диагностики функциональных, а тем более органических, причин запоров [1, 3].

Продвижение содержимого по кишечнику представляет собой сложный рефлекторный процесс. В простейшем случае дуга перистальтического рефлекса замыкается в пределах нервных сплетений кишечника, не затрагивая вегетативные нервные волокна. Важнейшим возбуждающим стимулом для перистальтического рефлекса является растяжение стенки кишки. Непосредственно на растяжение реагируют клетки, вырабатывающие серотонин (5-гидрокситриптамиин, 5-HT). Присоединение серотонина к 5-HT рецепторам афферентных нейронов ведет к их возбуждению. Местная рефлекторная дуга устроена таким образом, что от афферентного нейрона возбуждение в проксимальном направлении распространяется к двигательному нейрону, вы-

Для корреспонденции:

Чубарова Антонина Игоревна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней №2 педиатрического факультета с курсом гастроэнтерологии и диетологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета

Адрес: 103001, Москва, ул. Садово-Кудринская, 15
Телефон: (095) 254-6168

Статья поступила 19.12.2003 г., принята 12.05.2004 г.

рабатывающему расслабляющие мускулатуру медиаторы (вазоактивный интестинальный пептид и оксид азота), а в дистальном – к нейрону, вырабатывающему возбуждающий нейромедиатор – ацетилхолин, который вызывает сокращение эффекторной мышечной клетки. Таким образом, обеспечивается продвижение пищевого болюса в определенном направлении [4].

В пределах нервной системы кишки регулировать действие описанной рефлекторной дуги способны так называемые командные нейроны нервной системы кишки. Существует также группа промежуточных нейронов, обеспечивающих многообразие связей как в пределах нервной системы кишки, так и с вегетативной нервной системой (ВНС) – вышестоящим по иерархической лестнице отделом собственной нервной системы кишки. Представительство парасимпатического и симпатического отделов ВНС в разных отделах кишечника неодинаково. Преганглионарные волокна парасимпатического отдела ВНС связаны с многочисленными нейронами межмышечного сплетения кишечника. Количество синапсов между парасимпатическими двигательными волокнами и нейронами *plexus Auerbachii* выше в проксимальных отделах желудочно-кишечного тракта, дистальных отделах толстой кишки и аноректальной зоне, в тонкой кишке парасимпатические волокна связаны лишь с небольшими кластерами нейронов, относящихся к командным нейронам. Симпатические постганглионарные волокна, выходящие из верхнего и нижнего брыжеечных сплетений, равномерно представлены по всей длине кишечника и связаны с секретомоторными нейронами, вырабатывающими вазоактивный интестинальный пептид, пресинаптическими окончаниями холинэргических нервов, мышечными клетками стенок сосудов и клетками сфинктеров [4].

Кроме сложной нервной регуляции, вторым и не менее важным механизмом регуляции моторной деятельности кишки является гуморальный. Основные регуляторные пептиды желудочно-кишечного тракта, влияющие на его моторику – мотилин, энтероглюкагон, холецистокинин, панкреатический полипептид, пептид тирозин-тирозин [5, 6]. Опосредованное влияние оказывают гормоны щитовидной железы, коры надпочечников и др.

Нарушения эвакуации содержимого кишечника могут возникнуть при структурной (органической) патологии кишечника как органа (пороки развития), а также при различных функциональных отклонениях нейрогенного и эндокринного генеза: изменения нервно-мышечной передачи, двигательных нейронов кишки, рецепторного аппарата и афферентных нейронов, активности ВНС и ЦНС, эндокринной регуляции, деятельности произвольной мускулатуры, а также консистенции и физико-химических свойств содержимого.

К сожалению, не существует классификации нарушений акта дефекации, охватывающей все возможные этиологические факторы и патогенетические механизмы. Во 2-й Римской классификации функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей нарушения дефекации подразделены по симптоматическому принципу на инфантильную дисхезию, функциональную конституцию, функциональную задержку стула, уплотнение каловых масс без задержки стула. Такое подразделение не позволяет подобрать лечение по патогенетическому принципу [1].

Практически значимой до настоящего времени остается классификация А.И.Лёвшина, существенно оптимизированная автором в соответствии с современными представлениями [7, 8].

Принципиально важным, на наш взгляд, является появившееся в последние годы в литературе деление хронических запоров на нарушения с нормальной скоростью пассажа по кишечнику, с замедленным пассажем и запоры с преимущественным нарушением произвольного опорожнения прямой кишки [9]. Последнюю группу именуют в литературе разными терминами: «анизм», «дискоординация мышц тазового дна», «парадоксальное сокращение тазового дна», «обструктивная констипация», «функциональная ректосигмоидная обструкция», «спазм мышц тазового дна» и «функциональная задержка стула у детей». Действительно, для подбора терапии очень важно выяснить, связан ли запор с недостаточным поступлением кишечного содержимого в прямую кишку (тогда это прежде всего патология вышележащих отделов) или с локальной патологией. В популяции преобладают запоры с нормальным пассажем (59%), за ними по частоте встречаемости следует нарушение опорожнения прямой кишки (непосредственно дефекации) – 25%, нарушения с замедленным пассажем составляют 13%, а 3% – комбинированные нарушения [9]. Данная систематизация пригодна для запоров как органических, так и функциональных, она позволяет правильно выбрать тактику ведения больного.

Дети раннего возраста представляют собой группу пациентов, у которых патогенетическая расшифровка нарушений дефекации наиболее сложна. Именно в этот период большинство функций кишечника находится в стадии становления. Незрелость ряда регуляторных механизмов и моторной функции кишечника особенно ярко выражена у новорожденных детей, что предрасполагает к различным функциональным нарушениям. Окончательное формирование нервной системы кишки происходит лишь к 12–18 мес жизни.

Ряд заболеваний и состояний перинатального периода влияет на становление моторной функции и ее регуляцию не только у новорожденных, но и у детей грудного возраста. К группе риска по функциональным нарушениям можно отнести [11]:

- недоношенных детей;
- детей с морфо-функциональной незрелостью;
- детей, имеющих в анамнезе стрессорные реакции:
 - хроническую внутриутробную гипоксию;
 - асфиксию в родах;
 - постнатальную гипоксию;
 - тяжелые инфекции;
- детей с поражениями ЦНС;
- детей, не получивших грудного молока в первое кормление;
- детей, получавших длительное полное парентеральное питание.

Несмотря на высокую вероятность функциональных нарушений у детей раннего возраста, педиатру необходимо проявлять высокую бдительность в отношении наличия структурных аномалий кишечника, симптоматика которых в подавляющем большинстве случаев появляется именно в этом возрасте. Наконец, именно у детей раннего возраста пато-

логия других органов и систем приводит к изменениям со стороны желудочно-кишечного тракта.

Примером сложного в диагностическом плане контингента больных являются дети раннего возраста с синдромом Дауна. Для них характерна морфо-функциональная незрелость, частое наличие длительной пренатальной гипоксии в анамнезе, более чем в 75% случаев они не получают естественного вскармливания, что предрасполагает к функциональным нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта. Кроме того, запоры являются одним из типичных проявлений гипотиреоза, часто встречающегося при синдроме Дауна. Наконец, в этой группе пациентов гораздо выше, чем в популяции, частота встречаемости пороков развития кишечника.

Многообразие механизмов, вызывающих нарушения акта дефекации у детей раннего возраста, диктует поэтапное проведение диагностических мероприятий. В большинстве случаев тщательный сбор анамнеза и обычное клиническое обследование достаточны для постановки диагноза функционального запора и назначения стартовой терапии.

Использование безопасных препаратов, увеличивающих объем и уменьшающих вязкость содержимого кишечника, позволяет определить тип констипации (с сохранным, замедленным пассажем, нарушение произвольного акта дефекации). Для оценки скорости пассажа по кишечнику существуют специальные методы (например, оценка скорости продвижения радиоизотопной метки), но хороший ответ на назначение указанных слабительных препаратов, как правило, является показателем сохранного пассажа или, по крайней мере, минимального его снижения. Так, около 80% пациентов с замедленным пассажем и 63% с нарушениями дефекации, по данным литературы, не реагируют на назначение увеличивающих объем слабительных. Таким образом, назначение слабительных препаратов, инициирующих местные рефлекторные реакции путем растяжения кишечника, позволяет исключить ряд сложных инструментальных обследований у значительного числа пациентов [9].

Способностью увеличивать объем кишечного содержимого обладают пищевые волокна (традиционно именно их называют увеличивающими объем агентами), солевые слабительные, малоадсорбируемые сахара и сахароспирты, полиэтиленгликоль [15–17]. Для применения в раннем возрасте подходят не просто безопасные и эффективные слабительные: важнейшим требованием к ним является максимальное приближение лечебного эффекта к процессам, протекающим в ходе созревания функций кишечника. Указанному требованию отвечает дисахарид лактулоза. Структура лактулозы очень похожа на лактозу, составляющую более 90% углеводов грудного молока. Известно, что лактоза (молочный сахар) чрезвычайно важна как для становления биоценоза кишечника, так и для регуляции функций толстой кишки. Большая часть лактозы ферментируется в гликокаликсе тонкой кишки ферментом лактозофлоризингидролазой (лактазой). Но для детей периода новорожденности и первых трех месяцев жизни физиологичным является неполное расщепление лактозы в тонкой кишке и поступление части лактозы в толстую кишку [18]. В толстой кишке она становится питательным субстратом

для бифидобактерий, лактозоположительной кишечной палочки и других микроорганизмов. Эти микроорганизмы расщепляют лактозу до короткоцепочных жирных кислот (КЖК), молочной кислоты, углекислого газа, метана, водорода и воды. Некоторые КЖК, в частности, бутировая, участвуют в регуляции воспалительных реакций [19]. Таким образом, поступление дисахарида в толстую кишку и его ферментация симбиотной флорой с образованием КЖК является важным условием становления нормальных функций толстой кишки у новорожденных и детей первых месяцев жизни.

Лактулоза – это дисахарид, состоящий из глюкозы и галактозы. В отличие от лактозы, лактулоза не расщепляется в тонкой кишке, но проходит тот же путь утилизации путем бактериальной ферментации, что и лактоза. Полное поступление лактулозы в толстую кишку позволяет получать клинический эффект, пропорциональный назначенной дозе, тогда как при использовании лактозы нагрузка ею и характер стула могут не коррелировать между собой даже у пациентов с лактазной недостаточностью.

Неперевариваемый углевод лактулоза достоверно увеличивает объем и уменьшает вязкость кишечного содержимого. При этом наличие блокады нервных окончаний (например, лоперамидом), нивелирует послабляющее действие препарата, что дает обоснование для его использования в диагностических целях для выявления случаев нарушения проведения нервного импульса [20].

Пребиотическое действие лактулозы, в частности, увеличение пула бифидобактерий при ее назначении, продемонстрировано во многих работах. Кроме того, ее применение увеличивает активность β -гликозидаз бактерий [17]. Близость по структуре и действию к компонентам грудного молока делает лактулозу оптимальным по соотношению безопасности и эффективности слабительных препаратов [15, 21].

Способность препарата увеличивать объем (как фактора, стимулирующего возбуждение рецепторов) и уменьшать вязкость стула (для облегчения пассажа и устранения болей при дефекации) имеет не только лечебную, но и диагностическую значимость. В отличие от назначения препаратов, действующих на одно из звеньев регуляторных систем кишки, назначение слабительных препаратов с перечисленными свойствами позволяет оценить работу всей рефлекторной дуги и тем самым вычленив узкую группу пациентов, требующих дообследования.

Ниже приведены данные пилотного открытого исследования применения лактулозы у детей раннего возраста с синдромом Дауна.

Нами изучена медицинская документация и проведено динамическое клиническое наблюдение за 99 детьми в возрасте от 10 дней до 2,5 г. с синдромом Дауна, находящихся на попечении родителей. Запоры длительностью более 2 недель имел 41 (41,4%) ребенок. Частота встречаемости запоров была несколько выше у детей второго года жизни (более половины обследованных пациентов данной возрастной группы).

У каждого из 41 ребенка частота стула была менее 1 раза в сутки, у 3-х детей, помимо снижения частоты стула, кал имел вид «овечьего» и у одного ребенка пальпировались округлые образования (каловые камни) по ходу нисходящего отдела толстой кишки.

ДЮФАЛАК®

лактолоза

- Показан
при печеночной
энцефалопатии
при гепатитах
и циррозах
- Эффективен
при запорах
различной этиологии
- Безопасен
для грудных детей
и беременных женщин



**SOLVAY
PHARMA**

Россия, 119991, Москва, ул. Вавилова, 24, 5 этаж

Тел.: (095) 411-69-11. Факс: (095) 411-69-10

E-mail: info@solvay-pharma.ru

<http://www.solvay-pharma.ru>

<http://www.gastrosite.ru>

Ни у одного из обследованных больных не было признаков кишечной непроходимости. В анамнезе у одного ребенка был стеноз двенадцатиперстной кишки, по поводу которого на 3-и сутки жизни он был прооперирован. Запоры возникли во втором полугодии жизни, повторное рентгенологическое и ультразвуковое обследования не выявили органических изменений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Учитывая высокую вероятность снижения функции щитовидной железы у детей с синдромом Дауна, дети в обязательном порядке направлялись на исследование уровня гормонов щитовидной железы. Гипотиреоз в субклинической форме (снижение ТТГ) выявлен у 8 детей (у 1 ребенка до 6 мес, 4 детей второго и 3 детей третьего года жизни). Следует отметить, что у всех обследованных детей тест на гипотиреоз в роддоме изменений не выявил. У всех упомянутых 8 детей симптомы запора исчезли после назначения гормонов щитовидной железы.

Остальным 33 детям в комплексную терапию включались препараты лактулозы (67% раствор, препарат Дюфалак фирмы Солвей Фарма, Нидерланды). Препарат назначали в дозе 5–10 мл 1–2 раза в день (соответственно весу ребенка из расчета 0,5–1 мл/кг массы тела). Дополнительными рекомендациями были соблюдение гипоаллергенной диеты, увеличение потребления жидкости. Последнюю рекомендацию большинство родителей не могли выполнить, так как дети с синдромом Дауна неохотно пили воду и соки. Клинический эффект не получен у 2 детей. У одного ребенка не произошло клинического улучшения, что послужило поводом для направления для обследования в условиях стационара, у другого ребенка на фоне приема препарата резко усиливалось беспокойство, что заставило отменить препарат. У 3 детей из 31 ребенка с хорошим клиническим эффектом запоры возобновились после отмены препарата.

Данное пилотное исследование показало, что в большинстве случаев (31 из 41) запоры у детей с синдромом Дауна носят функциональный характер, около 20% (8 из 41) составляют запоры вторичного характера, возникшие на фоне снижения функции щитовидной железы. Назначение препаратов лактулозы позволило добиться эффекта у большинства наблюдавшихся детей. Использование данных препаратов способствует выявлению детей, у которых отсутствует типичный рефлекторный ответ на увеличение объема, уменьшение консистенции, закисление кишечного содержимого. Такие дети (в нашем исследовании 1 ребенок) требуют дополнительного обследования, в частности, радиоизотопного, для исключения запоров с замедленным пассажем.

Таким образом, назначение препаратов лактулозы является как лечебным, так и диагностическим мероприятием, позволяет снизить число обследований даже у таких групп детей, у которых дифференциальный диагноз сложен из-за того, что различные причины запоров встречаются с близкой по частоте вероятностью.

Литература

1. Rasquin-Weber A., Hyman P.E., Cucchiara S., et al. Childhood functional gastrointestinal disorders. In Rome II: A multinational consensus document on functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999; 45(Suppl 2): II60–69.
2. DiPalma J. Current treatment options for chronic constipation. *Rev Gastroenterol Bisord* 2004; 4(suppl 2): S34–S42.
3. Цимбалова Е.Г., Потапов А.С., Баранов К.Н. Хронические запоры у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2002; 1(6): 56–61.
4. Goyal R.K., Hirano I. The enteric nervous system. *N Engl J Med* 1996; 334(17): 1106–1115.
5. Aynsley-Green A., Lucas A., Lawson G.R., et al. Gut hormones and regulatory peptides in relation to enteral feeding, gastroenteritis, and necrotizing enterocolitis in infancy. *J Pediatr* 1990; 117(1 Pt2): S24–S31.
6. Королев Р.А., Лёнюшкин А.И. О патогенезе хронического колостаз у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2003; 2(2): 72–6.
7. Лёнюшкин А.И., Хирургическая колопроктология детского возраста. М.: Медицина, 1999; 366.
8. Лёнюшкин А.И., Петровский М.Р., Окулов Е.А. Роль и место Дюфалака в лечении детей с хроническими запорами. *Вопросы современной педиатрии* 2003; 2(4): 21–4.
9. Lembo A., Camilleri M. Chronic constipation. *N Engl J Med* 2004; 349(14): 1360–8.
10. Nemeth L., Fourcade L., Puri P. Marked morphological differences in the myenteric plexus between the mesenteric and antimesenteric sides of small bowel in premature infants. *J Pediatr Surg* 2000; 35(5): 748–52.
11. Lebenthal A., Lebenthal E. The ontogeny of the small intestinal epithelium. *J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23(5 Suppl): S3–6.
12. Uemura S., Hurley M.R., Hutson J.M., et al. Distributions of substance P- and VIP-immunoreactive nerve fibres in the colonic circular muscle in children. *Pediatr Surg Int* 1998; 14(1–2): 66–70.
13. Ittmann P.I., Amarnath R., Berseth C.L. Maturation of antroduodenal motor activity in preterm and term infants. *Dig Dis Sci* 1992; 37(1): 14–9.
14. Depoortere I. Motilin and motilin receptors: characterization and functional significance. *Verh K Acad Geneesk Belg* 2001; 63(6): 511–29.
15. Hallmann F. Toxicity of commonly used laxatives. *Med Sci Monit* 2000; 6(3): 618–28.
16. Christie A.H., Culbert P., Guest J.F. Economic impact of low dose polyethylene glycol 3350 plus electrolytes compared with lactulose in the management of idiopathic constipation in the UK. *Pharmacoeconomics* 2002; 20(1): 49–60.
17. Bouhnik Y., Neut C., Raskine L., et al. Prospective, randomized, parallel-group trial to evaluate the effects of lactulose and polyethylene glycol-4000 on colonic flora in chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(8): 889–99.
18. Barr R.G., Hanley P., Patterson D.L., et al. Breath hydrogen excretion in normal newborn infant, in response to usual feeding patterns: evidence of «functional lactase insufficiency» beyond the first month of life. *J Pediatr* 1984; 104(4): 527–32.
19. Sanderson I.R. The physicochemical environment of the neonatal intestine. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(5): 1028S–34S.
20. Ewe K., Ueberschaer B., Press A.G., Effect of lactose, lactulose and bisacodyl on gastrointestinal transit studied by metal detector. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(1): 69–73.
21. Romanczuk W., Korczowski R. Duphalac (lactulose) in the treatment of chronic constipation in children. *Wiad Lek* 1995; 48(1–12): 96–9.