

Подобрение на симптомите на колики в следствие редуциране нивото на лактоза чрез лактаза

Д-р Д. Канабар, д-р М. Рамхава и П. Клейтън, Клиника по педиатрия, Guys Hospital, Лондон, Великобритания

Ключови думи: остатъчен водород при дишане, хиполактазия, колики при бебетата, лактозна непоносимост

Представена: Юни 2001

Резюме

Временната лактозна нетолерантност е идентифицирана като възможна причина за появата на колики при бебетата.

Метод: двойно-сляпо, рандомизирано проучване. При 53 бебета със симптоми на колики се използва ензима лактаза и плацебо. Предварителната инкубация на бебешката храна с лактаза довежда до намаляване на нивата на (остатъчен) водород при дишането. Сумарното време на плач при бебетата е с 48% по-ниско от това при бебетата, получили храна с плацебо; резултатите важат за 28% от цялата група подложена на експеримента (95% интервал на сигурност 12.9% до 44.4%) и за 38% от съгласилите се (95% интервал на сигурност 18.8 % до 59.4%). При останалата част ефектите се отличават значимо. Тези резултати показват, че коликите при бебетата имат резнообразна етиология, но в голям брой на случаите, **първопричината е временната лактазна нетолерантност, което доказва, че предварителната обработка на храните с лактаза би могла да облекчи значимо симптомите.**

Увод

Коликите засягат между 40 % и 60 % от кърмачета на възраст между 3 и 13 месеца (James - Roberts, 1991; Weisbult, 1994), без значение дали са кърмени или хранени с бебешки храни (Adams & Davidson, 1987; Thomas at al, 1987). Въпреки че като цяло коликите не се считат за сериозно медицинско състояние, **те могат да доведат до забавяне на растежа и в някои случаи до дехидратация и електролитен дисбаланс.** Коликите често са причина за влошаване на връзката между родител и дете, което увеличава риска от малтретиране на детето (Sumpter, 1987). Етиологията на състоянието е неясна, което допринася за разнообразието в стратегиите за третиране, никоя от които не се радва на особен успех. В подкрепа на това становище - ефектът на едно от

най-използваните средства за лечение (диметикон) доказано не се различава от този на плацебо/ при двойното, рандомизирано проучване (Metcalf al, 1994; Danielson & Hwang, 1996).

Съвременните теории предполагат, че като причина за коликите може да се посочи **временната и относителна лактазна недостатъчност**, която рефлектира върху недоразвитата храносмилателна система на бебето (Levitt, 1996; Bar at al, 1984; Miller at al, 1990). Значителна част от лактозата в кърмата или в бебешката храна попада в червата поради



Colief®



неспособността на организма цялостно да я разгради. **В този етап лактозата се превръща в субстрат за лактобацили и бифидобактерии в дебелото черво, където бива разградена до млечна киселина и водород.** Резултатното увеличение на водород в дишането се приема като непряк биомаркер на хиполактазия (Levitt, 1969) и се наблюдава при бебета с колики (Moore et al, 1988; Miller et al, 1989; Bar 1990). **Рязкото отделяне на водород в долната част на червата разширява дебелото черво, което причинява болка.** Осмотичните налягания предизвикани от лактозата и млечната киселина в дебелото черво причиняват проникването на вода, което води до **допълнително разширяване и киселинна диария.**

Този модел на обяснение на коликите предполага възможността симптомите им да бъдат облекчени като се намали съдържанието на лактоза в бебешката храна. Тази хипотеза вече е тествана при провеждането на двойно сляпо проучване, където храната на бебета с колики е предварително обработена с лактаза (Kearney et al, 1998) и резултатите са били позитивни.

Пристъпваме към по-голямо двойно сляпо, рандомизирано проучване, в контролирана среда, използвайки произволни данни по системата на кръстосано проучване. Кърмачета, които отговарят на критериите на експеримента, се оценяват паралелно в двата аспекта на проучването – **симптоми на колики и водород** в издишания въздух.

Експериментални процедури

Пациенти

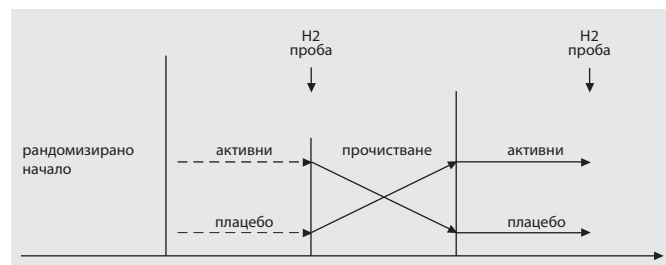
Петдесет и три кърмачета на възраст между 3 и 13. На майките е предоставена литература, свързана с проучването, с цел да им бъде изяснен интереса към коликите на бебетата им. В първата фаза посредством телефонни обаждания към всяка майка е обяснено, че екипът иска да регистрира появата на колики във всеки етап на проучването. Всяка майка, чието дете получи колики и която позвъни на екипа за да докладва, преминава във втория етап на експеримента. Този етап включва лично посещение на жена от екипа до домовете на семействата с цел отчитане приемливостта в границите на експеримента.

Това включва плач с „пълна сила“ в продължение на повече от 3 часа на ден, в продължение на 3 дни или повече в седмицата, придружено със спазми, ниска подвижност на крайниците и диария (критерии на Wessel, 1954). След подробно разясняване на целта и същността на експеримента родителите дават информираното си съгласие.

Проучването е одобрено от The Guy's & St. Thomas Ethics Committee.

Експериментален дизайн

Кръстосаното проучване е структурирано в два произволни, анонимни етапа. Пациентите са разделени произволно посредством компютърен жребий, за да бъдат включени на активно вещество или плацебо за първичен период от 10 дни, след което преминават фаза „прочистване“ – без прием на активно вещество или плацебо, следван от още един 10 дневен срок, в който тези от участващите първоначално подложени на активното вещество следва да бъдат подложени на плацебо и обратно. **Тежестта на характерните за коликите симптоми бива оценена от родителите, които попълват ежедневно въпросник, включващ времетраене на плач на бебето в периода на прием и в периода на „прочистване“, както и по време на цялостното изследване.** Изследване на издишания водород е направено преди и след всяко хранене в продължение на два дни преди всеки стадий. (Фиг. 1)



Дозите са предоставени в бутилки, маркирани със специфичния номер за всяко бебе и „А“ или „Б“, съответно за бебета получаващи активно вещество и плацебо, за да запазят анонимността на проучването. Бутилките са събрани след края на експеримента, за да се потвърди взаимодействието при пациентите.

Инкубация на лактазата

При бебетата хранени с адаптирано мляко, майките са инструктирани да добавят 4 капки от лактазата или плацебо към всяка порция (охладена или телесна) температура бебешка храна, леко да разклатят съдържанието, след което да оставят да подеждат за 1/2 час и се пристъпва към хранене. Процедурата на изчакаване е доказано ефективна при увеличаване на осмолалитета на млякото при in vitro (Malone et al, 1995).

При кърмене на бебетата от майките се изисква да изстискат в чаена лъжича или друг стерилизиран съд първите няколко капки кърма (която има най-високо съдържание на лактоза) и да добавят 4 капки лактаза или плацебо към кърмата. Да дадат така обработената кърма на бебето, след което майките продължават кърменето както обикновено. **Стандартната кинетика на ензимите предполага, че сравнително краткият инкубационен период ще бъде компенсиран от по-високата концентрация на лактоза в малкия обем, съдържащ се в първите капки кърма.** Тази теория е подкрепена от in vitro анализите, в които ние доказахме че четири капки от ензима лактаза, прибавени към 100 ml

бебешко мляко Aptamil успяват да разградят 50 – 70 % от лактозата в рамките на 5 минути. Този метод на разграждане на лактозата е успешно прилаган в Ирландия (M. Buckley, бранд мениджър на Colief® Капки за бебета– собствен опит). Активността на лактазата продължава в стомаха, където сравнително високото ниво на рН в екскрементите при кърмачетата не би могло бързо да обезвреди ензима. **Основната цел на двата метода е да се намали количеството на лактоза, но не и да го заличи напълно.**

Материали

Бета-галактозидазата (лактазата) се произвежда в промишлеността от *Aspergillus* и се разпространява в биологично чист вид без рецепта. Лактазата и плацебо, което не се влияе от термична обработка, са придобити от един и същ производител. Видимо те са идентични.

Измерване на издишания водород

Нивата на издишания водород се измерват посредством **Micro H2** (Micro Medical Ltd., Chatham, UK). **Micro H2** е портативен апарат за измерване на водород, функциониращ чрез замерване на нивата на неспособност за усвояване на лактоза или суркоза с помощта на автоматичен сензор, който отчита отклонения от нормалното (Peuhkuri et al, 1998). Пробите са взети чрез маски за лице с едноточни клапани, поставени преди хранене и на всеки 10 минути след това, в продължение на 120 минути, или докато нивото на водорода не се изравни с това преди началото на храненето. Всички резултати над нормата са сумирани, за да се определи отклонението на стойностите под нормалната крива (AUC – “Area Under the Curve”).

Статистически методи

Поради факта, че времетраенето на плач и нивата на издишания водород не са в равномерни количества, нужно е да бъдат приложени алтернативни статистически изводи и независими аналитични методи. Направени са обобщения от груповите резултати, за да се установят средно-аритметичните и вътрешно-квадрантните гами. Анализът на данните от двете предшествващи кръстосани проучвания се основава на извън-параметричните методи, обяснени от Koch(1972), за да се вникне в ефектите на лечение, както и в периодичността и реда на лечение. Точен бином на интервалите на сигурност на пропорционалност на „откликналите“ (по дефиниция „a priori“) може да бъде определен. Анализиранието става посредством програмата SAS 8.1 Software. Всички хипотетични тестове са двойствени, с праг на значимост $P=0.005$.

Резултати

От общо 53 бебета, които са стартирали изследването,

46 са били на разположение по време на т. нар. „време за плач“ анализ, а за изследване концентрацията на водород са били на разположение 34 бебета. Причини - промяна в адресната регистрация и неразбиране на инструкциите за правилна дозировка. (Таб. 2).

Таблица 2

брой пациенти на разположение общо (n=46)	Активно в-во / медиана	Плацебо / медиана	намаление %	P
издишан водород	6.0 p.p.m	11.5 p.p.m.	50%	<0.0001
време на плач	657.5 мин.	847.5 мин.	22.40%	= 0.09

брой пациенти на разположение достоверни (n=34)	Активно в-во / медиана	Плацебо / медиана	намаление %	P
издишан водород	6.0 p.p.m.	9.5 p.p.m	36.80%	= 0.0007
време на плач	520.0 мин.	872.5 мин.	40.40%	= 0.0052

В този контекст предварителната обработка на бебешки храни с лактаза води до значително понижение на нивото на водород в сравнение с плацебо/ (6.0 p.p.m (parts-per-million – част от милион) на активни, 11.5 p.p.m с плацебо). Също така е понижено ниво на плач (медиан – активни 657.5 минути, плацебо 847.5 минути). За протокола - анализът, изключващ бебетата, чиито резултати се считат за недостоверни (12), „времето на активен плач“ е много по-ниско от това на групата, използвала плацебо (медиан - 520 мин. при активните срещу 820.5 мин. при плацебо). Медианът на издишан водород е също поразително нисък (активни = 6.0 p.p.m; плацебо = 9.5 p.p.m.)

Предварително установеният критерий за успеваемост (>45% намаляване на продължителността на плач и на нивата на водород в дишането) се разкрива в 26% от всички бебета (95% интервал на сигурност 12.9 – 44.4%) и от 38% от съгласните на проучването (95% интервал на сигурност 18.8 – 59.4%). Резултатите не се отличават значимо при кърмените бебета и тези хранени с адаптирано мляко.

Дискусия

Лактозната непоносимост се определя за водеща причина за поява на колики при бебетата.

При проведено проучване времетраенето на плач е намалено наполовина след заместването на млякото със соева формула, съдържанието на лактоза в която е била нула (Campbel, 1989). През последните години са разработени формули с ниско съдържание на лактоза. Множество проучвания обаче (Miller et al, 1990) не успяват да намерят връзка между лактазата, приета от кърмачетата и отчетения резултат. Проучванията в тези случаи обаче не се позовават на резултати в цифри. В добавка може да се отчете, че лактаза е дадена на бебетата перорално след хранене, което прави невъзможно заместването на цялостното количество погълната лактоза.

Съвременни проучвания показват, че предварителната инкубация на бебешки храни с лактаза е ефективна при лечението на колики (Kearney et al, 1998).

Въпреки че лактозната нетолерантност е причина за появата на колики, тя не е единствената – по-ранно изследване не намира връзка между колики и лактозна нетолерантност. Измерванията са направени използвайки информация за намаляването на рН нивата (Leibman, 1981). Изследванията, които се базират на нивата на издишаният водород при кърмачетата с колики, до този момент не дават достатъчни резултати (Bar et al., 1984; Moore et al, 1988; Haemson et al, 1989).

При нашето проучване в частта бебета, повлияли се от лактазата нивата на плач и на водород при дишането са намалени значително. Базирайки се на всичко предоставено до сега, ние интерпретираме резултатите както следва:

Диагностичната същност на коликите при кърмачетата не обяснява етиологията ѝ, а е просто описание на поредица от симптоми. При кърмачета, които получават колики в резултат на лактозна нетолерантност, употребата на лактаза подобрява симптомите. **При кърмачета обаче, чиито колики са причинени от други фактори като ранна алергия към разпространения серум албумин (преобладаващия протеин в белтъка - BSA), малки инфекции, проблеми с метаболизма и др., лактазата може да няма ефект.**

В този ред на мисли, лактазата става диагностичен агент. **Когато лактазата действа се предполага, че лактозната непоносимост е била причина за появите на колики при бебетата и лактазата се предписва за лечение в период от около 3 месеца.** При кърмачета, където лактазата няма желания ефект, се предполага че коликите има друг произход и трябва да бъдат направени допълнителни изследвания и да бъдат предписани други методи за лечение. Този модел допринася за опростяването на **алгоритъма за лечение на колики при кърмачетата както следва:**

Лекувайте бебето с лактаза. Ако това действа положително, продължете лечението докато симптомите са проявени. Ако резултатите са незадоволителни, заменете бебешката храна с такава, която има ниско количество алергени. Ако резултатите са позитивни при тази промяна, продължете употребата на бебешката храна до отбиване на кърмачето. Ако са негативни обаче, трябва да бъдат направени подробни изследвания, за да се установи дали бебето няма инфекции на стомашно-чревния тракт, дефекти в метаболизма, дори насилие над детето и др.

Нашето изследване доказва ефикасността на намаляването количествата лактоза за облекчаване симптомите на колики при кърмачетата без установени отклонения в

развитието им и/или трайни нарушения в дейността на стомашно-чревния тракт. Резултатите от тези изследвания обаче не биха могли да бъдат базово прилагани в педиатричните гастроентерологични отделения, където различни други етиологии могат да доминират. Алгоритъм като този би намалил броя на родители, прибегващи до оперативната маса, спешна помощ и др., както и да намали в бъдеще броя на деца с алергии, предизвикани от белтъчни протеини и др.

Извод

Предварителната инкубация на лактаза в храната на бебето по предписание води до относителна разлика, изявена при времето на плач и нивото на водород в дишането, в двете групи, използвали активното вещество и плацебо, като понижението на проследяваните критерии е в полза на групата използвала активно вещество.



БИБЛИОГРАФИЯ

- Adams, L.M. & Davidson, M. (1987) Present concepts of infant colic. Paed. Ann. 16, 817-820.
Barr, R.G. (1990) The normal crying curve - what do we really know. Dev. Med. Child Neurol. 32, 368-372.
Barr, R.G., Kinsnorth Patterson, D. & Woodreid, J. (1984) Breath hydrogen excretion in normal newborn infants. Evidence for functional lactase beyond the first month of life. J. Pediatr. 104, 527-533.
Campbell, J.P. (1989) Dietary treatment of infant colic: a double-blind study. J.R. Coll. Pract. 39, 11-14.
Danielson, B. & Hwang, C.D. (1996) Treatment of infant colic with surface active substance (simethicone). Acta Paediatr. Scand. 74, 446-450.
Hyams, J.S., Geertsma, M.A., Etienne, N.L. & Treem, W.R. (1989) Colonic hydrogen production in infants with colic. J. Pediatr. 115, 592-594.
James-Roberts, I.S. (1991) Persistent infant crying. Arch. Dis Child. 66, 53-55.
Kearney, P.J., Malone, A.J., Hayes, T., Cole, M. & Hyland, M. (1998) A trial of lactase in the management of infant colic. J. Hum. Nutr. Dietet. 11, 281-285.
Koch, G.G. (1972) The use of non-parametric methods in the statistical analysis of the two-period change-over design. Biometrics 28, 577-584.
Levitt, M.D. (1969) Production and excretion of hydrogen gas in man. New. Eng. J. Med. 281, 122-127.
Liebman, W.M. (1981) Infantile colic: Association with lactose and milk tolerance. J. Am. Med. Assoc. 245, 732-733.
Malone, A.J., Kearney, P.J. & Dugga, P.F. (1995) The effect of a lactase on the osmolality of an infant formula. Irish J. Med. Sci. 164, 22.
Metcalfe, T.J., Irono, T.G., Sher, L.D. & young, P.C. (1994) Simethicone in the treatment of infant colic: a randomised placebo-controlled trial. Paediatrics 94, 29-34.
Miller, A.R. & Barr, R.G. (1991) Infantile colic: is it a gut issue? Pediatr. Clin. North Am. 38, 1407-1423.
Miller, J.J., McVeagh, P., Fleet, G.H. & Brant, J.C. (1989) Breath hydrogen excretion in infants with colic. Arch. Dis Child 64, 725-729.
Miller, J.J., McVeagh, P., Fleet, G.H., Petocz, P. & Brand, J.C. (1990) Effect of yeast lactase enzyme on 'colic' in infants fed human milk. J. Pediatr. 117, 261-263.
Moore, D.J., Robb, T.A. & Davidson, G.P. (1988) Breath hydrogen response to milk containing lactose in colicky and non-colicky infants. J. Pediatr. 113, 979-984.
Peuhkur, K., Poussa, T. & Korpela, R. (1988) Comparison of a portable breath hydrogen analyser (Micro H2) with a Quinton Microlyzer in measuring lactose maldigestion, and the evaluation of a Micro H2 for diagnosing hypolactasia. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 58, 217-224.
Sumpter, E.A. (1987) In Primary Pediatric Care. Eds R.A. Hoekelman, S.Blatman, S.B. Friedman, pp. 714-715. Mosby.
Thomas, D.W., McSilliga, K., Eisenberg, L.D., Lieberman, H.M. & Rissman, E.M. (1987) Infantile colic and type of milk feeding. Am. J. Dis Child 141, 451-453.
Weisbult, H. (1994) In Pediatric Therapy, 14th edn. eds F.D. Burg, E.R. Wald, et al. pp. 233-236. Philadelphia: Saunders.
Wessel, M.A., Cobb, J.C., Jackson, E.B., Harris, G.S. & Detweiler, A.C. (1954) Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called 'colic'. Pediatrics 14, 421-424.