

# Роль комбинированного пробиотика в терапии лактазной недостаточности

И.Н. Ручкина<sup>1</sup>, Н.А. Фадеева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить эффективность комбинированного пробиотика Бифиформ и фермента лактазы в терапии вторичной лактазной недостаточности (ЛН).

**Материалы и методы.** Обследованы 79 больных со вторичной ЛН, выделенных из группы пациентов с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника с преобладанием диареи. Возраст больных в среднем достигал 27±3,5 года, по гендерному признаку преобладали женщины – 62%. Диагностику ЛН осуществляли в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) с помощью цветового экспресс-теста. Для выявления избыточного бактериального роста (ИБР) в просвете тонкой кишки (ТК) проводился дыхательный водородный тест (ДВТ). Все больные с ЛН разделены на 2 группы: в 1-ю группу включены 54 пациента, получавших комбинированный пробиотик Бифиформ (по 1 капсуле в сутки), во 2-й группе (25) терапия проводилась ферментом лактазой [по 1 капсуле (3450 ЕД) 3 раза в сутки]. Эффективность терапии оценивали по динамике клинических симптомов, показателям ДВТ и по выявлению гиполактазии в биоптатах СОТК дважды – до и через 2 нед после лечения.

**Результаты.** В группе больных с ЛН в результате 14-дневной терапии комбинированным пробиотиком Бифиформ у 85,2% отмечалась положительная клиническая динамика, значения ИБР в ТК снизились с 58±14 до 21±9 ppm ( $p<0,05$ ), полностью восстановилась активность фермента лактазы. У 14,8% пациентов сохранялась ЛН на фоне ИБР в просвете ТК. Во 2-й группе у 84% больных при повторном исследовании биоптатов СОТК сохранялась гиполактазия и ИБР ТК по результатам ДВТ. Восстановление активности фермента лактазы отмечено лишь у 16% больных.

**Заключение.** У 85,2% больных в результате терапии комбинированным пробиотиком Бифиформ восстановилась активность фермента лактазы и снизился ИБР в просвете ТК. Заместительная терапия лактазой только у 16% пациентов привела к ремиссии ЛН, тогда как у 84% сохранялись гиполактазия и ИБР в ТК. Патогенетическая терапия ЛН включает назначение комбинированного пробиотика Бифиформ по 1 капсуле 3 раза в сутки в течение не менее 14 дней. В качестве симптоматической (заместительной) терапии может быть назначен фермент лактаза.

**Ключевые слова:** лактазная недостаточность, пробиотик, избыточный бактериальный рост в просвете тонкой кишки, лактаза

**Для цитирования:** Ручкина И.Н., Фадеева Н.А. Роль комбинированного пробиотика в терапии лактазной недостаточности. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 431–434. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200808

ORIGINAL ARTICLE

## The role of a combined probiotic in the treatment of lactase deficiency

Irina N. Ruchkina<sup>1</sup>, Nina A. Fadeeva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To study the effectiveness of the combined probiotic Bifiform and the enzyme lactase in the treatment of secondary lactase deficiency (SLD). **Materials and methods.** We examined 79 patients with SLD, isolated from the group of patients with post-infectious irritable bowel syndrome (IBS) with a predominance of diarrhea. The age of patients reached 27±3.5 years, women predominated by gender – 62%. Diagnosis of SLD was carried out in biopsies of the small intestine mucosa using a color rapid test. To diagnose small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) all patients underwent lactulose breath test (LBT) during 2 hours by gas analyzer. All patients with lactase deficiency (LD) were divided into 2 groups: group 1 included 54/79 patients who received the combined probiotic Bifiform (1 capsule per day), group 2 was treated with the enzyme lactase [1 capsule (3450 ME) 3 times a day]. The effectiveness of therapy was evaluated by the dynamics of clinical symptoms, indicators of LBT and the detection of hypolactasia in biopsies of the small intestine mucosa twice, before and 2 weeks after treatment.

**Results.** In the group of patients with LD, as a result of 14-day therapy with the combined probiotic Bifiform, 85.2% showed positive clinical dynamics, the values of SIBO in the small intestine decreased from 58±14 to 21±9 ppm,  $p<0.05$ , and the activity of the lactase enzyme was completely restored. In 14.8% of patients, LD was preserved against the background of persistent SIBO. In the second group of 25 patients, 84% of patients did not achieve a positive dynamics of the disease as a result of taking the lactase enzyme, and hypolactasia and changes in the lumen microflora of the small intestine were preserved after repeated examination of small intestine biopsies. Recovery of the activity of the lactase enzyme was observed in a small percentage of patients, which was 16%.

**Conclusion.** In 85.2% of patients, as a result of therapy with the combined probiotic Bifiform, the activity of the lactase enzyme was restored, due to the suppression of bacterial contamination in the lumen of the small intestine. Replacement therapy with the enzyme lactase only led to

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Фадеева Нина Александровна – к.м.н., ст. науч. сотр. отд-ния лечения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Тел.: +7(926)484-85-90; e-mail: chuevana@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0524-2514

Ручкина Ирина Николаевна – д.м.н., вед. науч. сотр. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: ruchkinai@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4571-2883

✉ Nina A. Fadeeva. E-mail: chuevana@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0524-2514

Irina N. Ruchkina. ORCID: 0000-0002-4571-2883

remission of LN in 14.2%, while in the majority – 85.8% – hypolactasia and SIBO remained. Pathogenetic therapy of LN in the adult population includes the appointment of a combined probiotic Bifiform 1 capsule 3 times a day, a course of at least 14 days. As a symptomatic therapy for LN, replacement therapy with the enzyme lactase can be prescribed.

**Keywords:** lactase deficiency, probiotics, small intestinal bacterial overgrowth, lactase

**For citation:** Ruchkina IN, Fadeeva NA. The role of a combined probiotic in the treatment of lactase deficiency. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (4): 431–434. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200808

Лактоза (молочный сахар) – основной углевод молока млекопитающих. По своей структуре лактоза – дисахарид, состоящий из моносахаров: глюкозы и галактозы. Гидролиз лактозы осуществляется в просвете тонкой кишки (ТК) ферментом лактазой, расположенной на апикальной части щеточной каймы энтероцитов. При гиполактазии лактоза поступает в толстую кишку, где под воздействием бактериальных ферментов расщепляется с образованием токсичных метаболитов (индола, скатола), газов (метана, водорода, углекислого газа) и нерасщепленных короткоцепочечных жирных кислот. Происходит активация протеолитической микрофлоры в толстой кишке, а в ТК формируется избыточный бактериальный рост (ИБР) – количество микроорганизмов более  $10^9$  КОЕ/мл. Нарушения состава симбиотной микрофлоры кишечника приводит к развитию лактазной недостаточности (ЛН) уже в молодом возрасте, т.е. появлению диареи, метеоризма и болей в животе после употребления молока.

По этиологии ЛН разделяют на первичную и вторичную. Первичная ЛН – это генетически обусловленное заболевание, наследуется по аутосомно-рецессивному типу и проявляется у новорожденных детей. Первичная ЛН чаще всего встречается среди жителей южных стран (в Азии, Африке – до 90% населения). В европейских странах первичная ЛН встречается реже, так в Финляндии, Франции и странах Центральной Европы ее частота значительно ниже – 15–30% [1–3].

Вторичная ЛН развивается вследствие повреждения слизистой оболочки ТК (СОТК) острыми кишечными инфекциями, паразитарными заболеваниями, при целиакии и воспалительных заболеваниях кишечника, обширных резекциях ТК, в результате терапии цитостатиками, антибиотиками, нестероидными противовоспалительными препаратами и др. У взрослого населения по мере исключения из рациона молочных продуктов происходит физиологическое угасание активности фермента лактазы и формируется вторичная ЛН (ВЛН). В пожилом возрасте ВЛН является проявлением инволютивной мальдигестии. При изучении микробиоты кишечника в ряде работ показано, что формирование ИБР в ТК приводит к нарушению мембранного пищеварения дисахаридаз и развитию ВЛН. По данным разных авторов, ВЛН встречается в среднем в 30–40% случаев среди взрослого населения [4–6].

Среди взрослого населения ВЛН, как правило, протекает под маской нарушений, подобных синдрому раздраженного кишечника (СРК), и назначение стандартной терапии функционального заболевания кишечника не приводит к положительной динамике. Ведение больных с ВЛН традиционно ограничивается элиминационной диетой с исключением молочных продуктов и назначением заместительной терапии ферментом лактазой. Исключение молочных продуктов неизбежно сопровождается ростом доли хлебобулочных и макаронных изделий в рационе питания. Несбалансированное питание с избыточным включением углеводов приводит к нарушению обмена веществ. Молочные продукты являются источником кальция. Недостаток кальция в рационе способствует раннему развитию остеопороза или его прогрессированию. Лактоза обладает пребиотическим действием и регулирует содержание лактобактерий,

бифидобактерий и кишечной палочки в просвете кишечника. Нарушение мембранного пищеварения молочных продуктов сопровождается активностью протеолитической микрофлоры, стойким дисбактериозом ТК и толстой кишки и приводит к развитию гиповитаминозов. У пациентов снижается работоспособность, ухудшается общее самочувствие и формируется синдром хронической усталости.

До настоящего времени у практикующих врачей отсутствуют единые представления о возможности терапии ВЛН среди взрослого населения.

**Цель исследования** – оценить эффективность комбинированного пробиотика Бифиформ и фермента лактазы в терапии ВЛН.

## Материалы и методы

Обследованы 79 больных с ВЛН, выделенных из группы пациентов с постинфекционным СРК с преобладанием диареи. Возраст больных в среднем достигал  $27 \pm 3,5$  года, преобладали женщины (51/79). Клиническая картина ВЛН характеризовалась метеоризмом в сочетании с неоформленным стулом до  $4 \pm 1$  в сутки. Болевой синдром возникал на высоте вздутия живота. Ухудшение самочувствия после включения в рацион молока отмечали лишь 24/79 больных. Диагностика ЛН осуществлялась в биоптатах СОТК с помощью цветового экспресс-теста, позволяющего определить степень тяжести гиполактазии.

Для исключения воспалительных заболеваний кишечника, целиакии, клостридиальной инфекции, микроскопического колита назначались стандартные лабораторно-инструментальные исследования. Всем больным выполняли дыхательный водородный тест (ДВТ) с лактулозой на газовом анализаторе для диагностики ИБР в просвете ТК.

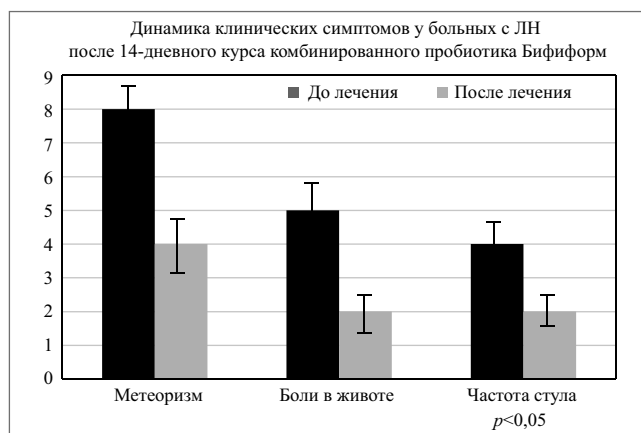
В зависимости от назначения лекарственных препаратов больные с ВЛН разделены на 2 группы.

В 1-ю группу включены 54/79 пациентов, среди которых у 35/54 выявлена ЛН средней степени тяжести и у 19/54 – тяжелая степень. Терапия проводилась комбинированным пробиотиком Бифиформ по 1 капсуле 3 раза в сутки в течение 14 дней.

Препарат выпускается в кишечнорастворимых капсулах, защищающих пробиотические штаммы от воздействия соляной кислоты, желчи и обеспечивающих их максимальное поступление в просвет кишечника в высокой концентрации. Препарат не требует особых условий хранения, не содержит лактозы. Бифиформ отвечает всем требованиям, предъявляемым современным комбинированным пробиотикам: в каждой капсуле содержится *Bifidobacterium longum* BB-46 не менее  $10^7$  КОЕ, *Enterococcus faecium* ENCfa-68 не менее  $10^7$  КОЕ.

Вторую группу составили 25/79 больных, среди которых у 20/25 выявлена ЛН средней степени, а у 5/25 пациентов – тяжелой степени тяжести. Лечение ЛН осуществлялось с помощью заместительной терапии ферментом лактазой в дозе по 1 капсуле (3450 ЕД) 3 раза в сутки. Длительность лечения составила 14 дней.

Эффективность терапии в обеих группах оценивалась по динамике клинических симптомов с помощью 10-балльной визуальной аналоговой шкалы, показателям ДВТ и результатам



**Рис. 1.** Динамика клинических симптомов у больных с ЛН на фоне постинфекционного СРК после 14-дневного курса комбинированного пробиотика.

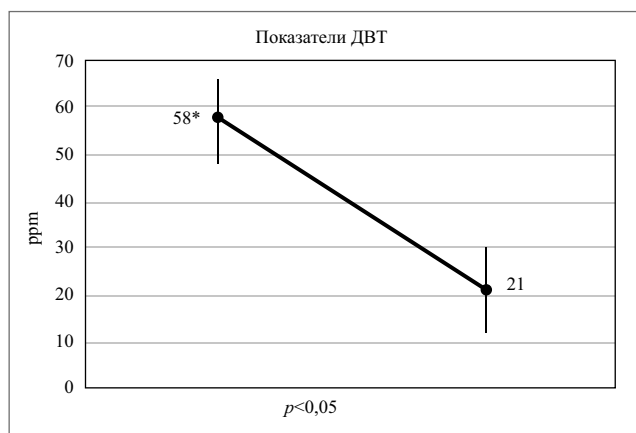
цветового экспресс-теста в биоптатах ТК. Данные исследования проводились дважды – до и после курса лечения. Статистический анализ проводился с помощью пакета программ Statistica 15.

## Результаты и обсуждение

В 1-й группе больных с ВЛН на фоне терапии комбинированным пробиотиком Бифиформ к концу 1-й недели частота стула уменьшалась с  $4 \pm 1$  до  $2 \pm 1$  раз в сутки ( $p \leq 0,05$ ). К концу 2-й недели показатель метеоризма снижался с  $8 \pm 1$  до  $4 \pm 0,5$  балла ( $p \leq 0,05$ ). В результате уменьшения вздутия живота купировался болевой синдром (с  $5 \pm 1,5$  до  $2 \pm 1$  балл;  $p \leq 0,05$ ), **рис. 1**. Отмечалась положительная динамика в показателях ДВТ, значения ИБР в просвете ТК снижались с  $58 \pm 14$  до  $21 \pm 9$  ppm ( $p \leq 0,05$ ), **рис. 2**. По окончании приема курса комбинированного пробиотика Бифиформ при повторном исследовании биоптатов СОТК из 54 больных с ЛН у 46/54 – полностью восстановилась активность фермента лактазы, а у 8/54 сохранялась ЛН (из них у 2/8 – средней степени, а у 6/8 – тяжелой степени тяжести). У больных с сохраняющейся ЛН повторно определялся ИБР в просвете ТК. Таким образом, 14-дневная терапия комбинированным пробиотиком Бифиформ у 85,2% больных привела к полному восстановлению активности лактазы и купированию клинических проявлений ВЛН.

Во 2-й группе из 25 у 21/25 больных на фоне приема фермента лактазы сохранялся неоформленный стул до  $3 \pm 1$  раза в сутки, метеоризм уменьшился незначительно с  $8 \pm 1$  до  $6 \pm 1$  балл ( $p > 0,05$ ). В результате вздутия живота сохранялся болевой синдром до  $4 \pm 1$  балл. При повторном исследовании биоптатов ТК у 21/25 повторно выявлена гиполактазия: у 16 пациентов – средней степени тяжести, а у 5 – тяжелой степени. Показатель ИБР в просвете ТК снизился незначительно – с  $58 \pm 14$  до  $41 \pm 5$  ppm ( $p > 0,05$ ). У 4/25 больных достигнута ремиссия ВЛН, восстановилась активность ферментов в биоптатах СОТК и нормализовались показатели ИБР в просвете ТК  $21 \pm 1$  ppm, при норме 20 ppm ( $p \leq 0,05$ ). В результате терапии ферментом лактазой лишь у 16% больных достигнута ремиссия ВЛН, тогда как у большинства – 84% гиполактазия сохранялась на прежнем уровне по результатам цветового экспресс-теста.

По данным проведенного исследования, клиническими проявлениями ВЛН являются упорный метеоризм



**Рис. 2.** Показатели ДВТ на фоне 14-дневной терапии комбинированным пробиотиком Бифиформ в 1-й группе пациентов с ЛН.

\*Значимость снижения показателя под влиянием Бифиформа.

и неустойчивый стул. В отличие от СРК при ЛН болевой синдром менее выражен и возникает только при метеоризме. При тяжелой степени ЛН характерно ухудшение состояния больных после включения в рацион молочных продуктов, тогда как при средней степени гиполактазии данной закономерности нет. У всех больных с ВЛН выявлен ИБР в просвете ТК. В результате 14-дневного курса терапии комбинированным пробиотиком Бифиформ у 85,2% пациентов полностью восстановилась активность фермента лактазы, купировались клинические проявления заболевания в результате подавления бактериального роста в просвете ТК. Полученные данные согласуются с ранее проведенными исследованиями, в которых подчеркивалась роль условно-патогенной микрофлоры в патогенезе ВЛН среди взрослого населения [2, 6].

В группе больных, получавших лечение ферментом лактазой, при повторном обследовании эффективность терапии отмечена на уровне 16%. У большинства больных (84%) сохранялись клинические проявления заболевания, гиполактазия в биоптатах ТК и ИБР условно-патогенной микрофлоры в просвете ТК.

## Заключение

В патогенезе ВЛН ведущую роль играет ИБР в просвете ТК. Активация условно-патогенной микрофлоры приводит к повреждению эритроцитов, нарушаются их дифференцировка и ферментативная активность. Данные изменения являются условиями развития гиполактазии. Комбинированный пробиотик Бифиформ оказывает антагонистическое действие в отношении условно-патогенной микрофлоры, приводит к подавлению бактериальной контаминации в просвете ТК и обеспечивает рост облигатной микрофлоры. Патогенетическая терапия ЛН среди взрослого населения включает в себя назначение комбинированного пробиотика Бифиформ по схеме: по 1 капсуле 3 раза в сутки, курсом не менее 14 дней. В качестве симптоматической терапии при ЛН может быть назначена заместительная терапия ферментом лактазой по 1 капсуле (3450 ЕД) 3 раза в сутки.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**Список сокращений**

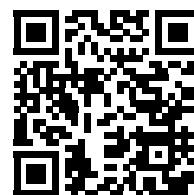
ВЛН – вторичная лактазная недостаточность  
ДВТ – дыхательный водородный тест  
ИБР – избыточный бактериальный рост  
ЛН – лактазная недостаточность

СОТК – слизистая оболочка тонкой кишки  
СРК – синдром раздраженного кишечника  
ТК – тонкая кишка  
ppm (part per million) – миллионная доля

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

- Ильина Т.С., Романова Ю.М., Гинцбург А.Л. Биопленки как способ существования бактерий в окружающей среде и организм хозяина: феномен, генетический контроль и системы регуляции из развития. *Генетика*. 2004;40(11):1445-56 [Ilina TS, Romanova YuM, Ginzburg AL. Biofilms as a way of existence of bacteria in the environment and host organism: phenomenon, genetic control and regulation systems from development. *Genetika*. 2004;40(11):1445-56 (In Russ.)].
- Бельмер С.В. Лактазная недостаточность: происхождение и пути коррекции. *Лечащий врач*. 2018;2:41 [Belmer SV. Lactase deficiency: origin and ways of correction. *Lechashchii vrach*. 2018;2:41 (In Russ.)].
- Leonardi M, Gerbault P, Thomas MG, Burger J. The evolution of lactase persistence in Europe. A synthesis of archaeological and genetic evidence. *Int Dairy J*. 2012;22:88-97. doi: 10.1016/j.idairyj.2011.10.010
- Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:93-103. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03557.x
- Bayless TM, Brown E, Paige DM. Lactase non-persistence and lactose intolerance. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(5):23. doi: 10.1007/s11894-017-0558-9
- Щербakov П.Л., Парфенов А.И., Ручкина И.Н., и др. Лактазная недостаточность у больных с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника и роль микрофлоры кишечника в ее развитии (Результаты рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;5:91-8 [Shcherbakov PL, Parfenov AI, Ruchkina IN, et al. Lactase deficiency in patients with post-infectious irritable bowel syndrome and the role of intestinal microflora in its development (Results of a randomized double-blind controlled trial). *Eksperimental'naia i klinicheskaia gastroenterologiya*. 2012;5:91-8 (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.02.2021



OMNIDOCTOR.RU