

ОРАЛЬНАЯ α -ГАЛАКТОЗИДАЗА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

И. Хлынов, доктор медицинских наук,
М. Чикунова, кандидат медицинских наук,
О. Хромцова, доктор медицинских наук
Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург
E-mail: hlinov.doc@yandex.ru
DOI: 10.29296/25877305-2018-01-18

Оцениваются эффективность и безопасность оральной α -галактозидазы при метеоризме и вздутии живота.

Ключевые слова: гастроэнтерология, метеоризм, вздутие живота, оральная α -галактозидаза.

Галактозидазы (галактозидгалактогидролазы) – ферменты, относящиеся к классу гидролаз (подкласс гликозидаз), отщепляющие галактозу от различных субстратов – олигосахаридов, полисахаридов и гликоконъюгатов (например, гликолипидов, гликопротеидов). Галактозидазы широко распространены в природе и обнаружены у растений, грибов и бактерий, а также в лизосомах клеток и биологических жидкостях животных и человека.

Галактозидазы разделяются на 2 вида: α - и β -галактозидазы. β -Галактозидаза, или лактаза, осуществляет гидролиз лактозы. Нарушение синтеза этого фермента у человека является причиной непереносимости лактозы молока. Снижение активности или отсутствие лизосомальной α -галактозидазы человека, обусловленное генетической аномалией, приводит к развитию болезни Фабри, при которой парентеральная форма α -галактозидазы применяется как заместительная терапия [5]. Вместе с тем для клинической медицины важен такой факт, как наличие α -галактозидазы только в секрете слюнных желез человека и полное ее отсутствие в секрете тонкой кишки при высокой активности в реакциях расщепления галактоолигосахаридов (в частности, рафинозы и стахиозы), широко представленных в традиционных продуктах питания человека [14, 17]. Относительную α -галактозидазную ферментную недостаточность пищеварительной системы при употреблении нутриентов с галактоолигосахаридами – можно обсуждать как физиологическое для человека состояние.

Рафиноза (раффиноза) – невосстанавливающий трисахарид, состоящий из остатков α -D-глюкозы, β -D-фруктозы и α -D-галактозы. При действии α -галактозидазы на рафинозу происходит расщепление на галактозу и сахарозу. Встречается данный трисахарид в сахарной свекле; ему не присущ сладкий вкус. Важно (особенно для диетологии), что при хранении свеклы содержание рафинозы в ней возрастает. Стахиоза (маннеотетроза) – невосстанавливающий тетрасахарид, состоящий из 2 остатков α -D-галактозы, α -D-глюкозы и β -D-фруктозы. Стахиоза является одним из резервных углеводов, содержащихся в бобовых (фасоль, соя, горох, чечевица).

Среди продуктов, содержащих галактоолигосахариды, фасоль (белая, красная, коричневая), чечевица, салат, капуста

(белая, красная, брюссельская, цветная, брокколи), кольраби, лук, чеснок, морковь, свекла, петрушка, мука и мучные изделия (особенно цельных семян зерновых), фисташки, семена кунжута, соя и соевые продукты (соевое молоко, тофу), виноград и др.

Важное значение в клинической медицине имеет изучение связи нарушения метаболизма у человека указанных продуктов с развитием газ-ассоциированных симптомов (вздутия живота, метеоризма и флатуленции). Перечисленные симптомы остаются актуальной проблемой клинической практики из-за широкой распространенности в популяции (6–31%) и влияния на качество жизни пациентов [6, 15]. Кишечный газ человека включает 5 основных составляющих: азот (N_2), кислород (O_2), двуокись углерода (CO_2), водород (H_2) и метан (CH_4). Азот и кислород попадают в состав кишечного газа при заглатывании воздуха; CO_2 , H_2 , CH_4 образуются в результате бактериальной ферментации непоглощаемых диетических субстратов, в том числе олигосахаридов. Использование водородного дыхательного теста позволяет объективно изучать определенные реакции метаболизма кишечных газов.

Олигосахаридный метеоризм и вздутие живота связаны с устойчивостью олигосахаридов с 1- или 6-галактозной связью к гидролазам тонкой кишки человека и их последующей бактериальной ферментацией микрофлорой кишечника, что приводит к усилению процессов брожения в кишечнике, повышению продукции газов и развитию внутрикишечного вздутия [2, 7].

Современные исследования позволили выявить, помимо олигосахаридной мальабсорбции, разнообразный и широкий спектр патофизиологических процессов при метеоризме: нарушение обмена кишечных газов в тонкой кишке, особенности клиренса газов в проксимальных отделах ободочной кишки, психологические факторы, взаимодействия жидкостных сред и газов, увеличение поясничного лордоза, слабость мускулатуры брюшной стенки, расстройство сенсорной и моторной функций желудочно-кишечного тракта, синдром избыточного бактериального роста, изменение микрофлоры кишечника и непереносимость ряда нутриентов [3, 4, 10, 12, 13, 16–18].

Метеоризм, связанный с непереносимостью нутриентов, требует от врача проведения дифференциации между олигосахаридзависимым метеоризмом и широким спектром других заболеваний и патологических состояний: лактазной недостаточностью, целиакией, непереносимостью фруктозы, полиолов (в частности, сорбитола), глютена (без целиакии). Основным доказательством алиментарной зависимости газ-ассоциированных симптомов является установление их причинно-следственной связи с приемом конкретных пищевых продуктов, в чем помогает ведение дневника питания.

Интерес к выделению *галактоолигосахаридзависимого* метеоризма и вздутия живота носит не только теоретический характер, но также имеет важный практический смысл. В настоящее время у врача появилась возможность выбора при указанном состоянии пациента: назначение элиминационной диеты, что нарушает принципы «рационального питания», или применение ферментозаместительной терапии — оральной α -галактозидазы, которая в Российской Федерации зарегистрирована под торговым названием Орликс® — фермент, расщепляющий 1- или 6-галактозные связи в олигосахаридах и тем самым предотвращающий процессы, лежащие в основе избыточной продукции кишечных газов и газ-ассоциированных симптомов. Процесс получения данного

фермента такой же, как человеческого инсулина, и включает культивирование бактерий *Escherichia coli* с геном, отвечающим за выработку α -галактозидазы [1].

Оральную α -галактозидазу (Орликс®) принимают с первыми порциями пищи, содержащей галактоолигосахариды. Оптимальной считается дозировка 5 мг (1 таблетка) на перекусы, 10 мг (2 таблетки) — на основные приемы пищи и 15 мг (3 таблетки) — при обильном употреблении соответствующих продуктов [1].

Эффективность и безопасность оральной α -галактозидазы при газ-ассоциированных симптомах изучена в ряде клинических исследований. Так, ранее в одном из исследований (двойном слепом перекрестном) T. Ganiats и соавт. (1994) было изучено влияние α -галактозидазы на метеоризм и другие желудочно-кишечные симптомы у пациентов с непереносимостью олигосахаридов, разделенных на 2 группы: в 1-й группе завтрак, обогащенный олигосахаридами, сочетался с пероральным приемом α -галактозидазы, во 2-й — с плацебо. В течение 1 нед на протяжении 6 ч после приема пищи определяли наличие, частоту и степень выраженности метеоризма и других симптомов. Отмечено снижение частоты метеоризма при дополнительном приеме α -галактозидазы. Статистически значимая разница между группами выявлена уже через 5 ч после пробного завтрака ($p=0,04$).

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании M. Di Stefano и соавт. [8] у добровольцев, принимавших пробный завтрак (420 г вареных бобов), оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в течение 8 ч выраженность метеоризма, вздутия живота, абдоминальной боли, дискомфорта и диареи. Исследование сопровождалось проведением 8-часового дыхательного водородного теста. Участники исследования в случайном порядке принимали 3 дня плацебо или α -галактозидазу в дозе 300 GalU или 1200 GalU (GalU — галактозидные единицы; 1 GalU — количество фермента, высвобождающего 1 мкмоль галактозы от субстрата за 1 мин). Результаты исследования показали, что прием 1200 GalU α -галактозидазы сопровождается значительным (в 1,8 раза) уменьшением экскреции водорода по сравнению с плацебо ($p<0,02$), вместе с тем прием 300 GalU α -галактозидазы достоверно не влиял на показатели водородного дыхательного теста по сравнению с плацебо ($p>0,05$). Число эпизодов метеоризма при приеме 1200 GalU α -галактозидазы было в 3 раза меньше, чем при применении плацебо ($p<0,01$). Прием 300 GalU α -галактозидазы также снижал количество эпизодов метеоризма по сравнению с плацебо, но статистически недостоверно ($p>0,05$). Нежелательные явления в процессе применения α -галактозидазы не зарегистрированы [8].

В рандомизированном исследовании M. Hillila и соавт. [11] оценивали эффективность и переносимость α -галактозидазы у 125 пациентов с синдромом раздраженного кишечника и вздутием живота. Одна группа пациентов принимала α -галактозидазу, другая — плацебо. Длительность наблюдения составила 16 нед. Динамику отслеживали путем оценки симптомов заболевания по шкале IBS-Symptom Severity Score (ВАШ вздутия живота и метеоризма) в начале исследования, в период 12-недельной терапии и через 4 нед после ее окончания. По показателям указанной шкалы отмечено выраженное снижение вздутия живота к 12-й неделе на 12,2 балла (95% доверительный интервал — ДИ — 4,6–19,8) в группе получавших α -галактозидазу; для сравнения: в группе плацебо — уменьшение на 4,6 балла (95% ДИ 3,0–12,3). Различий других показателей в группах не было. Важно отметить, что в данном

ПОМОГАЕТ РЕШИТЬ ПРОБЛЕМУ ВЗДУТИЯ ЖИВОТА



- Содержит пищеварительный фермент альфа-галактозидазу, который расщепляет олигосахариды, содержащиеся в овощах, фруктах, бобовых и цельных злаках до моносахаридов
- Способствует усвоению газообразующих продуктов
- Помогает предотвратить вздутие живота, вызванное употреблением в пищу продуктов, вызывающих метеоризм

Рекомендуется принимать Орликс с первыми порциями пищи:



Лёгкий перекус



Завтрак, обед или ужин



Застолье



VALENTA

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность и кормление грудью, дети до 14 лет.
Свидетельство о государственной регистрации RU.77.99.88.003.E.007871.07.15 от 20.07.2015

Организация-импортер и организация, уполномоченная изготовителем принимать претензии от потребителей:
АО «Валента Фарм», Российская Федерация, 141101, Московская обл., г.Щелково, ул.Фабричная, д.2,
тел.: +7 (495) 933-48-82

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

исследовании область применения α -галактозидазы не соответствовала зарегистрированной в Российской Федерации (предотвращение вздутия живота, вызванного приемом продуктов, вызывающих метеоризм).

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании авторы [9] изучали эффективность и переносимость α -галактозидазы у детей с заболеваниями, ассоциированными с метеоризмом. Одна группа ($n=25$) получала плацебо, другая ($n=27$) – таблетки или раствор (в зависимости от массы тела) α -галактозидазы в течение 2 нед. Общее состояние, газ-ассоциированные симптомы (вздутие живота, метеоризм и боль в животе) фиксировались родителями и (или) пациентами 3 раза в день (утром – с 7 до 8 ч, днем – с 14 до 15 ч и вечером – с 18 до 19 ч) в течение всего периода лечения с использованием ВАШ Faces Pain Scale-Revised (FPS-R). Вздутие и метеоризм оценивали в баллах от 0 до 5 в соответствии с интенсивностью и частотой эпизодов в ежедневном дневнике. Интенсивность симптома >4 баллов расценивали как тяжелую. Первичной конечной точкой было уменьшение показателей FPS-R в конце лечения по сравнению с базовым уровнем, вторичными конечными точками – снижение доли пациентов с соответствующими симптомами. Показатель FPS-R снизился больше в группе принимавших α -галактозидазу (с $2,8 \pm 1,8$ до $2,0 \pm 1,7$ балла), чем в группе плацебо (с $2,3 \pm 0,9$ до $2,1 \pm 1,1$ балла); различия статистически значимы ($p=0,023$). Число дней с тяжелым вздутием живота было значительно меньше в группе получавших α -галактозидазу, чем плацебо (соответственно $3,4 \pm 3,6$ и $5,4 \pm 3,4$ дня; $p=0,037$). На фоне применения α -галактозидазы достоверно сократилась доля пациентов с выраженностью метеоризма >2 баллов (с 59 до 19%; $p=0,024$), в то время как в группе плацебо показатель не изменился (до и после лечения – 48%). Не наблюдалось изменений в повседневной частоте стула, а также эпизодов спастической абдоминальной боли после лечения α -галактозидазой и плацебо. Побочные эффекты при применении α -галактозидазы в процессе исследования не зарегистрированы.

Анализ представленных данных в соответствии с принципами доказательной медицины позволяет говорить о положительном влиянии оральной α -галактозидазы на метеоризм и вздутие живота при непереносимости галактоолигосахаридов. Объективным аргументом эффективности оральной α -галактозидазы являются результаты дыхательного водородного теста в ходе клинического эксперимента, подтверждающие дозозависимое влияние оральной α -галактозидазы на изучаемые симптомы.

В клинических исследованиях установлена безопасность рассматриваемой ферментозаместительной терапии при галактоолигосахаридзависимом метеоризме и вздутии живота. Применение оральной α -галактозидазы при функциональных заболеваниях кишечника (например, синдром раздраженного кишечника) требует дальнейшего изучения.

В заключение важно отметить, что современные алгоритмы диагностики пациентов с газ-ассоциированными симптомами должны включать скрининг (в том числе путем ведения пищевого дневника) на непереносимость ряда нутриентов, из которых особое значение имеют галактоолигосахариды. Доказанная эффективность и безопасность при-

менения оральной α -галактозидазы в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях расширяют терапевтические возможности лечения пациентов с метеоризмом и вздутием живота. Ферментозаместительная терапия оральной α -галактозидазой (Орликс®) позволяет больным придерживаться принципов рационального питания, не прибегая к элиминационной диете.

Литература

1. Аннотация к БАД Орликс: свидетельство о государственной регистрации RU.77.99.88.003.E.007871.07.15 от 20.07.2015.
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Пропедевтика внутренних болезней. Гастроэнтерология: учеб. пособие / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; 160 с.
3. Accarino A., Perez F., Azpiroz F. et al. Abdominal distention results from caudo-ventral redistribution of contents // *Gastroenterology*. – 2009; 136: 1544–51.
4. Azpiroz F., Malagelada J. Abdominal bloating // *Gastroenterology*. – 2005; 129: 1060–78.
5. Bengtsson B., Johansson J., Hollak C. et al. Enzyme replacement in Anderson-Fabry disease // *Lancet*. – 2003; 361: 269–356.
6. Chang L., Lee O., Naliboff B. et al. Sensation of bloating and visible abdominal distension in patients with irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001; 96: 3341–7.
7. Chumpitazi B., Shulman R. Dietary Carbohydrates and Childhood Functional Abdominal Pain // *Ann. Nutr. Metab.* – 2016; 68 (1): 8–17.
8. Di Stefano M., Miceli E., Gotti S. et al. The Effect of Oral α -Galactosidase on Intestinal Gas Production and Gas Related Symptoms // *Dig. Dis. Sci.* – 2007; 52 (1): 78–83.
9. Giovanni Di Nardo, Salvatore Oliva, Federica Ferrari et al. Efficacy and tolerability of alpha-galactosidase in treating gas-related symptoms in children. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *BMC Gastroenterology*. – 2013; 13: 142.
10. Hernando-Harder A., Serra J., Azpiroz F. et al. Colonic responses to gas loads in subgroups of patients with abdominal bloating // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010; 10: 876–82.
11. Hillila M., Fakkila M., Sipponen T. et al. Does oral alpha-galactosidase relieve irritable bowel symptoms? // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2016; 51 (1): 16–21.
12. Houghton L., Whorwell P. Towards a better understanding of abdominal bloating and distension in functional gastrointestinal disorders // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2005; 17: 500–11.
13. Lin H. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome // *JAMA*. – 2004; 292: 852–8.
14. Oh J., Lee J., Park H. et al. Alpha-Galactosidase activity in human saliva // *Arch. Oral Biol.* – 2008; 53 (9): 842–8.
15. Sandler R., Stewart W., Liberman J. et al. Abdominal pain, bloating, and diarrhea in the United States: prevalence and impact // *Dig. Dis. Sci.* – 2000; 45: 1166–71.
16. Serra J., Azpiroz F., Malagelada J. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome // *Gut*. – 2001; 48: 14–9.
17. Viana P., deRezende S., Falkoski D. et al. Hydrolysis of oligosaccharides in soybean products by *Debaryomyces hansenii* UFV1 α -galactosidases // *Food Chemistry*. – 2007; 103 (2): 331–7.
18. Zar S., Benson M., Kumar D. Review article: bloating in functional bowel disorders // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002; 16: 1867–76.

ORAL α -GALACTOSIDASE IN CLINICAL PRACTICE

I. Khlynov, MD; M. Chikunova, Candidate of Medical Sciences, O. Khromtsova, MD
Ural State Medical University, Yekaterinburg

The paper evaluates the efficacy and safety of oral α -galactosidase for flatulence and bloating.

Key words: gastroenterology, flatulence, bloating, oral α -galactosidase.