

УДК 637.347:616-008.64-053.2

## ЛАКТАЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ДЕТЕЙ

**А.Е. Абатуров, А.А. Никулина, Л.Л.Петренко****ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины, Днепропетровск, Украина****Lactase deficiency in children****Abaturov A.E., Nikulina A.A., Petrenko L.L.**

The article presents the criteria, prevalence, characteristics of the course, modern methods of diagnosis and treatment of lactase deficiency in children. It shows the relationship with concomitant diseases, taking into account the genotype polymorphism of the lactase gene. Lactase genotype C/C-13910 associated with the lactase intolerance adults is more common among children with atopic diseases (asthma, hay fever, atopic dermatitis, allergic to cow's milk protein). Carriers of this genotype have a higher level of colonization of bifidobacteria under the influence of lactose than in the general population, and predisposition to secondary lactase deficiency. Genotype T/T 13910 LCT gene associated with lactase persistence throughout life.

**Keywords:** lactose, lactase deficiency, children, lactase polymorphism.**Лактазная недостаточность у детей****Абатуров А.Е., Никулина А.А., Петренко Л.Л.**

ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины, Днепропетровск, Украина

В статье представлены критерии, распространенность, особенности течения, современные методы диагностики и лечения лактазной недостаточности у детей. Показана взаимосвязь с сопутствующей патологией, учитывающая генотип полиморфизма гена лактазы. Генотип лактазы C/C-13910, ассоциированный с алактазией взрослых, чаще встречается среди детей с atopическими заболеваниями (бронхиальной астмой, поллинозом, atopическим дерматитом, аллергией к белкам коровьего молока). Носителей данного генотипа отличает более высокий уровень колонизации бифидобактерий под действием лактозы, чем в общей популяции и предрасположенность к развитию вторичной лактазной недостаточности. Генотип T/T 13910 гена LCT ассоциирован с лактазной персистенцией на протяжении всей жизни.

**Ключевые слова:** лактоза, лактазная недостаточность, дети, полиморфизм лактазы.**Адрес для корреспонденции:**

**Никулина Анна Алексеевна** - ассистент кафедры факультетской педиатрии и медицинской генетики Государственного учреждения «Днепропетровская медицинская академия» Министерства здравоохранения Украины, ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49044, Украина; e-mail: anna.nikulina.2013@inbox.ru

**Лактоза** - дисахарид, молекула которого состоит из двух моносахаридов глюкозы и галактозы, является основным углеводом молока млекопитающих. На долю дисахарида лактозы приходится 85% от содержания всех углеводов молока. За счет лактозы покрывается 40% энергетической потребности организма ребенка. Наличие лактозы также необходимо для адекватного всасывания кальция, витаминов группы В. Лактоза обладает пребиотическим действием по отношению к лактобактериям, бифидобактериям, кишечной палочке с нормальными ферментативными свойствами. Усвоение лактозы зависит от активности фермента лактазы, которая в тонком кишечнике расщепляет лактозу на два всасываемых моносахарида. У большинства людей по окончании грудного вскармливания происходит постепенное физиологическое снижение активности лактазы. Однако у некоторых индивидуумов активность лактазы может сохраняться на протяжении всей жизни, а снижение активности лактазы может быть обусловлено мутациями гена лактазы и патогенными факторами, нарушающими продукцию лактазы. В связи с этим различают: лактазную персистенцию (сохранение высокой активности фермента лактазы у человека в зрелом возрасте) и лактазную недостаточность (снижение активности лактазы). В настоящее время выделены такие варианты нарушения метаболизма лактозы, как мальабсорбция лактозы (неэффективность всасывания лактозы); мальдигестия лактозы (нарушение ферментации лактозы); непереносимость лактозы (лактазная интолерантность) [1; 2; 3; 4]. Лактазная недостаточность (ЛН) - это наиболее часто встречаемая форма нарушения метаболизма лактазы, которая наблюдается почти у 4 млрд. человек во всем мире. Превалирующая актуальность ЛН у детей раннего возраста обусловлена тем, что молоко является для них основным продуктом питания [5; 6].

#### Ген лактазы

За синтез фермента лактазы отвечает ген LCT (MIM 603202NG\_008104), обладающий размером около 50 кб и состоящий из 17 экзонов. Ген LCT кодирует последовательность молекулы лактазы из 1927 аминокислот и расположен на длинном плече хромосомы 2 (2q21.3) [7].

#### Фермент лактаза

Лактаза (лактаза-флоризин гидролаза, LPH, E.C. 3.2.1.108) является единственным ферментом в организме млекопитающих, который расщепляет молочный сахар - лактозу. Фермент первоначально синтезируется в виде 220 кДа пептида-предшественника, который во время транспортировки к апикальной мембране клетки претерпевает посттранскрипционные изменения, превращаясь в зрелый 150 кДа протеин. Окончательная модификация протеина, в результате которой образуется активный фермент, осуществляется трипсином поджелудочной железы [8]. Молекула лактазы удерживается гликокаликсом в апикальной части ворсин щеточной каймы энтероцитов, обла-

дает максимальным уровнем каталитической активности в дистальных отделах тощей кишки. Каталитическая активность лактазы обеспечивается С-терминальным регионом, который выступает над мембраной клетки в просвет пищеварительного тракта. Молекула лактазы имеет два активных каталитических центра, один из них ( $\beta$ -D галактозидгидролаза, участок Glu-1749) отвечает за гидролиз лактозы до глюкозы и галактозы, другой (гликозил-N-ацилсфингозинглюкогидролаза, участок Glu-1273) - за гидролиз алифатических гликозидов (флорезина и флоретил). Необходимо заметить, что флоретил является мощным диабетогенным фактором [9]. Фермент лактаза начинает синтезироваться в кишечнике плода с 10-12-й недели гестации. Максимальная активность синтеза лактазы соответствует 2-4 месяцам грудного периода. Начиная с 5-летнего возраста, у 75% людей наблюдается снижение лактазной активности (табл.1) [10; 11].

Таблица 1  
Зависимость непереносимости лактозы от возраста и этнической принадлежности [10]

Этническая принадлежность	Непереносимость лактозы в зависимости от возраста, %		
	2-3 года	6 лет	9-10 лет
Белые американцы и жители Северной Европы	-	6	15
Мексиканцы США	18	30	47
Южноафриканские негры	25	45	60
Китайцы	30	80	85
Перуанцы	30-55	90	> 90

В процессе физиологической возрастной ингибиции синтеза лактазы принимают участие гены, содержащие гомеобокс, возбуждение которых связано с началом денатации и моментом отлучения от груди [12]. Активность синтеза лактазы зависит от влияния некоторых биологически активных веществ (табл.2).

Таблица 2  
Влияние гормонов и цитокинов на метаболизм лактазы [13]

Гормоны	Эффект
Глюкокортикостероиды, тироксин, триодтиронин	Снижают активность транскрипции гена лактазы в нелактотрофный период, увеличивают скорость деления энтероцитов, увеличивают активность лактазы во время беременности
Соматотропный гормон	Увеличивает количество зрелых энтероцитов
Инсулин	Увеличивает активность лактазы во время беременности
Пептидные факторы роста	Увеличивают скорость деления и созревания энтероцитов
Трансформирующие факторы роста $\alpha$ и $\beta$ , эпидермальный фактор роста	Увеличивают скорость деления клеток кишечного эпителия, в частности крипт, изменяют форму мембраны щеточной каймы и экспрессию на ней дисахаридаз
Инсулиноподобные факторы роста 1 и 2, нуклеотиды, биогенные амины, короткоцепочечные жирные кислоты, аминокислоты (аргинин, орнитин, глутамин)	Стимулируют активность лактазы

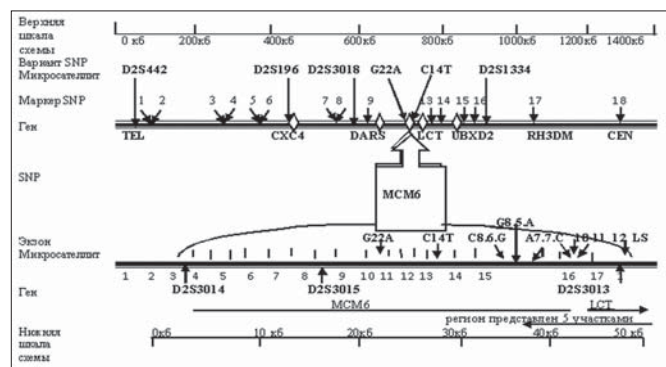
**Лактазная персистенция**

Падение уровня активности гена LCT в течение первых лет жизни связывают с необходимостью снижения в семье конкуренции за грудное молоко между новорожденными и старшими детьми. В то же время, развитие животноводства предоставило возможность употребления в пищу молочных продуктов животного происхождения, что послужило дополнительным источником витаминов и микроэлементов. Используя модель генно-культурной коэволюции (сопоставление археологических и генетических данных) коллектив авторов во главе с Yuva Itan пришел к заключению, что около 7500 лет назад в регионе между центральными Балканами и центральной Европой генетическая толерантность к лактозе впервые подверглась позитивной селекции среди фермеров, занимающихся изготовлением молочной продукции. Сходные уровни лактазной персистенции в более северных широтах авторы объяснили повышенной потребностью в витамине D в виду короткого светового дня [14]. Длительное сохранение способности к продукции лактазы дало возможность человеку использовать молоко, как продукт питания, на протяжении всей жизни и послужило важным фактом выживания, так как коровье молоко является не только источником основных нутриентов, кальция, магния, калия, цинка, витамина D, но и стимулирует инсулиноподобный фактор роста-1, влияя на линейный рост ребенка [6; 13; 15].

Лактазная персистенция (MIM # 223100) является исключительной привилегией человека, которая наследуется по аутосомно-доминантному типу, и характеризуется способностью поддерживать продукцию фермента лактазы-флоризин гидролазы на протяжении всей жизни. У всех других млекопитающих продукция лактазы значительно уменьшается после прекращения вскармливания молоком и никогда больше не возобновляется. Лактазная персистенция встречается, примерно, у трети взрослого населения человечества. Лактазная персистенция наиболее распространена в северо-западной Европе, и частота ее встречаемости уменьшается среди населения, проживающего восточнее и южнее [14;16;17]. Так, самый высокий уровень распространения лактазной персистенции отмечается среди жителей Скандинавии, Британских островов и Германии (80-95%), а среди взрослого населения в Юго-Восточной Азии он составляет менее 10% [6]. Таким образом, в ходе естественного отбора у определенных групп населения земного шара закрепилась способность к расщеплению лактозы на протяжении всей жизни.

Изучение вариаций ДНК-последовательности кодирующих регионов этого гена не выявило корреляции с толерантностью к лактозе у взрослых. Дальнейшие исследования установили, что уровень транскрипции гена LCT контролируется расположенным рядом с

регуляторным элементом MCM6 (minichromosome maintenance complex component 6) [18]. Вскоре были обнаружены два основных варианта полиморфизма энхансера MCM6, которые полностью ассоциировались с биохимически верифицированной непереносимостью лактозы [19]. Один из них представляет собой замену цитозина на тимидин в положении - 13910, приблизительно, за 14 kb от локуса LCT, что способствует сохранению продукции лактазы в течение жизни. Точный молекулярный механизм сохранности лактазной активности неизвестен. Предполагают, что данный полиморфизм способствует связыванию факторов, усиливающих транскрипцию гена лактазы, с регуляторной областью 13000 до 14030 пар оснований перед LCT. Второй полиморфизм картирован на 8 kb ближе к теломерному участку хромосомы - в положении - 22018; характеризуется заменой гуанина на аденин и, в меньшей степени, ассоциирован с толерантностью к лактозе у взрослых (рис.1). Было продемонстрировано, что у взрослых с генотипом T-13910/A-22018 уровень транскрипции лактазной мРНК на порядок выше, чем у лиц с генотипом C-13910/G-22018 [20; 21]. При обследовании детей Финляндии, а именно там впервые были описаны семейные случаи алактазии, средний уровень активности лактазы с генотипом C/C составлял 6,5 Ед/г, в то же время активность лактазы при генотипе C/T была равна 29,9 Ед/г, а при генотипе T/T – 50 Ед/г [5]. Генотипы C/C-13910 или G/G-22018 коррелируют с практически абсолютным отсутствием активности лактазы. Генотип C/C-13910 обеспечивает низкий уровень лактазной активности, отвечает за наибольшую предрасположенность к развитию вторичной лактазной недостаточности.



**Рис. 1. Полиморфизмы регуляторного энхансера MCM6 [22]**

**Примечание:** Степень транскрипции гена LCT зависит от особенностей энхансера MCM6. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) cis-регуляторного элемента MCM6, которые характеризуются заменой цитозина (C) на тимидин (T) в 13-м интроне MCM6 в позиции 13910 за 14kb от локуса LCT или в позиции 22018 на 8 kb ближе к теломерному участку хромосомы – гуанина (G) на аденин (A), обуславливают высокую пенетрантность гена лактазы.

Гетерозиготный вариант C/T-13910 G/A-22018 характеризовался промежуточным значением лактазной активности у взрослых, что позволяет предположить у них повышенный риск потери лактазной активности при заболеваниях кишечника или других провоцирующих факторах. Поскольку полиморфизм C/T-13910 продемонстрировал более выраженную корреляцию с ЛН у взрослых по сравнению с G/A-22018, его определение чаще используют в клинической практике. Различают три генотипа: C/C-13910, ассоциированный со снижением продукции лактазы; C/T-13910, ассоциированный с умеренным сохранением продукции лактазы и T/T-13910, ассоциированный с длительным сохранением продукции лактазы. У взрослых пациентов с генотипом T/T-13910 активность лактазы в 10 раз выше, чем у пациентов с генотипом C/C-13910 [21].

Доказано, что среди европейцев чаще встречается SNP C/T 13910 гена LCT, а в северных регионах Индии LCT-G/A-22018, ДНК хромосомы 2q21. Кроме SNP T-13910 и A-22018, ответственных за лактазную толерантность гена LCT, которые встречаются в европейских популяциях, в африканских племенах Судана, Кении и Танзании, занимавшихся скотоводством, встречаются SNP C-14010, G-14009, G-13907, а в Саудовской Аравии - G-13915 [6; 24]. Различают аутосомно-доминантную и аутосомно-рецессивную аллели гена. LCT\*P (lactase persistence) - аутосомно-доминантная аллель, в частности T-13910, которая как в гомозиготном, так и гетерозиготном виде обеспечивает лактазную толерантность и LCT\*R (lactase restriction) - аутосомно-рецессивная аллель, в частности C-13910, которая в гомозиготном состоянии сопровождается снижением лактазной активности [25].

В исследованиях, проведенных в северных регионах Индии, была продемонстрирована важность определения варианта мононуклеотидного полиморфизма G/A-22018 для улучшения диагноза первичной ЛН [26]. В то же время, авторы отметили у гомозиготных детей G/G-22018 толерантность к небольшим порциям молока без значительных изменений клинических симптомов по сравнению с G/A-22018 и A/A-22018 генотипами.

В исследовании, проведенном в 18 выборках, представляющих 14 этнических групп Евразии (всего 1171 индивид), были определены частоты аллелей и генотипов по полиморфизму C/T-13910 гена LCT. Частота генотипа C/C, ассоциированного с гиполактазией, в изученных популяциях минимальна среди населения севера-запада России и постепенно увеличивается среди популяций юга и востока, составляя в выборках русских 36 - 54% (в том числе русские Костромы - 36%, Чукотки - 46%, Башкирии - 51%, Курска - 54%, Ростова - 54%), белорусов - 40%, украинцев (Восточная Украина) - 42%, коми-пермяков - 42%, саамов - 48%, удмуртов - 55%, марийцев - 74%, казахов - 79%, горцев Памира - 88%, чукчей - 89%, уйгуров - 90%, бурят - 90%, иранцев - 91%, арабов разных стран - 83%. Так же было

показано, что частоты генотипа C/C гена LCT в популяциях европейской части России совпадают с частотами клинически диагностированной гиполактазии в тех же группах, то есть, что генотип C/C регуляторного участка гена LCT является основным, а возможно, и единственным генетическим фактором первичной гиполактазии в популяциях европейской части России [27].

В настоящее время помимо SNP, T-13910 и G-22018, ассоциированных с лактазной персистенцией гена LCT и встречаемых в европейских популяциях, определены такие SNP гена LCT, как C-14010, G-14009, G-13907 и G-13915, преимущественно распространенные в скотоводческих регионах Африки и Аравийского полуострова [28].

Генотипирование ДНК, полученного из дентина 18 человеческих останков, изъятых из могил средневекового кладбища (Dalheim, Германия), показало, что SNP в положении 13910 гена LCT встречалось у 13 объектов (72%), причем генотип C/T-13910 отмечен у 44%, а T/T-13910 - у 28%. В то время, как исследования ДНК человеческих останков из очень древних захоронений не находили данного SNP гена LCT. Таким образом, к 1200 году в западной части Центральной Европы частота встречаемости лактазной персистенции выросла до 70% [6].

Учитывая, что лактазная персистенция, является доминантным признаком, снижение продукции лактазы после периода грудного детства отмечается только у гомозигот дикого типа [22].

#### **Лактазная недостаточность**

Лактазная недостаточность - это синдром, в основе которого лежит дефицит лактазы, клинически проявляется абдоминальной болью, тошнотой, метеоризмом, диареей после приема внутрь лактозы или лактозосодержащих пищевых продуктов. Количество лактозы, которое вызывает клинические проявления, варьируется в зависимости степени дефицита лактазы. Лактазную недостаточность, впервые, около 400 лет до нашей эры, описал Гиппократ, однако ее клинические симптомы стали признанными в практической медицине только в последние 50 лет [29; 30].

#### **Распространенность**

В основном ЛН страдают жители стран Азии, Африки (90% населения), Южной Европы (70% жителей) и Южной Америки. В странах Северной Европы и Северной Америки лактазная недостаточность встречается значительно реже. Так, в Голландии она диагностируется у 1%, Швеции и Дании - у 3%, в Великобритании - у 5%, в Финляндии - у 17% взрослых лиц. В Украине ЛН зарегистрирована у 5,8%, в Белоруссии - у 13%, в европейской части России - у 16-18%, в Латвии - у 24%, в Литве - у 37%, в Мари-Эл - у 81%, в Карелии - у 11,5% взрослых лиц. Уровень заболеваемости ЛН не зависит от пола, однако 44% женщин с гиполактазией приобретают способность к перевариванию лактозы во время беременности [11; 31; 32].

**Патофизиология лактазной недостаточности**

Лактоза, нерасщепленная в тонком кишечнике, из-за снижения активности фермента лактазы щеточной каймы энтероцита, в избытке поступает в толстый кишечник, где под действием β-галактозидаз молочнокислых бактерий превращается в неразветвленные короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, пропионат, бутират), углекислый газ, метан, водород и воду. Стимуляция роста бифидобактерий под действием потребляемой лактозы более активно происходит у лиц с генотипом С/С-13910, чем у лиц с генотипом С/Т-13910 и Т/Т-13910 [33]. Водород в большом количестве выводится легкими, на чем и основан водородный дыхательный тест диагностики гиполактазии. Спектр образования жирных кислот зависит от вида вскармливания ребенка. Так, у детей на грудном вскармливании преимущественно образуется ацетат, а на искусственном - бутират. [34]. Бутират играет важную роль в инициации продукции провоспалительных цитокинов. Увеличение продуктов брожения лактозы ведет к повышению осмотического давления, а включение на сегодняшний день неопределенного сигнального механизма, регулирующего межклеточную проницаемость кишечного эпителия, вызывает осмотическую диарею [35]. При ферментации лактозы толстокишечными бактериями образуются токсические метаболиты (этанол, ацетон и другие кетоны, диолы, такие как бутан- 2,3-диол, кислоты и альдегиды, а именно метилглиоксаль, ацетальдегид, белковые токсины), изменяют клеточный метаболизм [25; 36]. Данные токсины стимулируют Ca<sup>2+</sup>-зависимые сигнальные каналы у бактерий (например, метилглиоксаль на 5 часов блокирует рост бактерий), вызывают дисбаланс микрофлоры, конкурирующей за субстраты, и нарушают передачу информации в системе бактериальная клетка-хозяин [37]. Лактоза также может оказывать токсическое действие при всасывании в неферментированном виде.

**Классификация недостаточности лактазы**

В практической деятельности можно использовать следующую классификацию (табл.3):

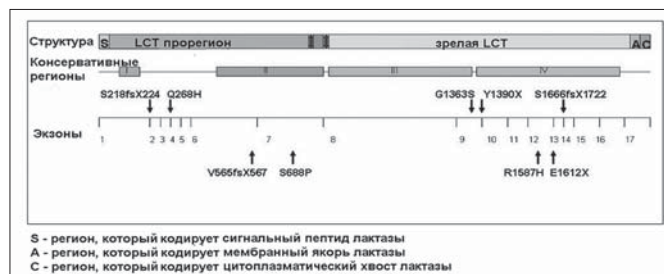
Таблица 3

**Классификация недостаточности лактазы**

Классификация недостаточности лактазы
I. По виду лактазной недостаточности:
1. Первичная (код по МКБ E73.0) - характеризуется снижением активности лактазы при сохранно м энтероците
а) Врожденная с лактозурией (типа Durand) и без лактозурии, с поздним началом (типа Holzel)
б) Транзиторная
в) Конституциональная
2. Вторичная (код по МКБ E73.1) - обусловлена повреждением энтероцитов в результате инфекционного, воспалительного процесса, атрофических изменений (при длительном парентеральном питании, нутриентной депривации, на фоне гипоксической энцефалопатии)
3. Другие виды непереносимости лактозы (код по МКБ E73.8) [6]
II. По степени дефицита лактазы:
1. Алактазия - полное отсутствие фермента лактазы в просвете тонкого кишечника
2. Гиполактазия – снижение количества лактазы (менее 17-20 IU/g), экспрессированного на щеточной кайме энтероцита

**Первичная врожденная лактазная недостаточность**

Первичная врожденная лактазная недостаточность (MIM 223000) - встречается с частотой 1:60 000 и наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В настоящее время известно 11 мутаций гена LCT, которые сопровождаются врожденной лактазной недостаточностью (рис.2) [38; 39; 40].



**Рис.2. Некоторые мутации гена LCT, которые сопровождаются врожденной лактазной недостаточностью [41].**

Врожденная лактазная интолерантность типа Durand – жизнеугрожающее состояние, характеризуется появлением симптомов с первых дней жизни, семейной непереносимостью молочных продуктов, при котором активность лактазы не нарушена, а повышена кишечная проницаемость для лактозы. Симптомы проявляются рвотой, затяжной диареей, развитием катаракты на фоне лактозурии, гипераминоацидурии, ацидоза и тромбоцитоза [42].

Врожденная ЛН типа Holzel протекает более благоприятно, характеризуется появлением диспепсических расстройств в периоде новорожденности при сохранном аппетите и удовлетворительном общем состоянии. Лактозурия не отмечается [43].

**Первичная транзиторная лактазная недостаточность**

Преждевременное рождение недоношенного ребенка в сроке 28-34 недели чревато наличием транзиторной гиполактазии, потому что уровень лактазы втрое ниже, чем у доношенного ребенка в 38-40 недель. Транзиторная гиполактазия характерна также для функционально незрелых детей и детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом.

**Первичная конституциональная лактазная недостаточность**

Конституциональная ЛН (MIM 223100) - эволюционно, этнически и генетически детерминированное снижение активности лактазы в процессе старения организма [36; 44; 45].

**Вторичная лактазная недостаточность**

Вторичная гиполактазия обусловлена действием внешних патогенных факторов, которые нарушают продукцию лактозы энтероцитами. Вторичная гиполактазия, как правило, отмечается на фоне острых кишечных инфекций, синдрома раздраженного кишечника (36,5%) [46], неспецифического язвенно-

го колита (44,2%) [47], болезни Крона (83,3%) [48], целиакии (70%) [49], болезни Уиппла, квашиоркора (25,5%) [50], резекции тонкой кишки, лимфомах, длительном приеме цитостатиков (метотрексата), антибиотиков (ампициллина, стрептомицина, канамицина), контрацептивов, анаболических стероидов, парентеральном питании и наиболее часто – при вирусном энтероколите (53,3-88,7%), паразитарных инвазиях. Непереносимость лактозы регистрируется у 88% больных лямблиозом [51]. Иммунное повреждение энтероцита с формированием ЛН отмечается при аллергии к белкам коровьего молока (55%) [9]. Учитывая, что фермент лактаза презентирован в апикальной части ворсин энтероцитов, любой патологический процесс слизистой оболочки кишечника может сопровождаться развитием вторичной ЛН.

### Клинические проявления ЛН

При клинически манифестной форме ЛН возникают явления бродильной диспепсии, среди симптомов которой срыгивание, абдоминальная боль, метеоризм, борборигмы, водянистая пенная диарея с кислым запахом (рН кала <5,5, при норме 6,8) выступают на первый план. В последующем, присоединяются: дегидратация, снижение аппетита, нарушение физического развития за счет дефицита веса, синдром избыточного бактериального роста в тонком кишечнике, гиповитаминоз, анемия, головные боли [9]. Данные симптомы достаточно ярко описывал Чарльз Дарвин в своем дневнике по возвращению из Бигль в 1836 году, страдавший непереносимостью лактозы около 40 лет. Основные клинические проявления лактазной недостаточности подразделяются на диспепсические и системные (табл.4, 5).

Таблица 4

### Диспепсические проявления непереносимости лактозы [21]

Симптом	Частота встречаемости признака, %
Абдоминальная боль	100
Метеоризм	100
Урчание (борборигмы)	100
Колика	100
Диарея	70
Запор	30
Тошнота	78
Рвота	78

Наиболее часто начальные клинические признаки ЛН появляются на 2-4 неделе жизни, когда у кормящей мамы вырабатывается «зрелое» молоко с высоким содержанием лактозы. Характерно появление беспокойства после первых минут кормления при хорошем аппетите. К неврологическим проявлениям ЛН у детей раннего возраста относятся: гипервозбудимость, раздражительность, плаксивость, синдром вегето-висцеральных дисфункций,

нарушение сна, задержка психомоторного развития [29]. При ЛН, с течением времени, возможно развитие аутизма, синдрома гипервозбудимости с дефицитом внимания, а также клиника неврологического дефицита [52].

Об отдаленных последствиях ЛН свидетельствует мета-исследование, проведенное в 2004 году в Граце (Австрия), в котором приняли участие 258 женщин в постменопаузе [46]. Установлено, что 24% женщин имели генотип С/С 13910, который был ассоциирован с субъективной непереносимостью молока (+166%,  $p = 0,01$ ), низким потреблением кальция (-55%,  $p = 0,004$ ), недостаточной минеральной плотностью кости и более высоким риском переломов костей ( $p=0,001$ ). В 2010 году Департамент здравоохранения и социальных служб США рассмотрел 55 наблюдательных исследований с 1967 по 2009 и указал, что ограничение потребления молочных продуктов стало фактором риска для переломов костей, развития остеопороза и других неблагоприятных последствий для здоровья [10; 31]. Биологически активные добавки кальция несущественно повышали минеральную плотность костной ткани или уменьшали риск переломов.

Таблица 5

### Системные проявления ЛН [21]

Симптом	Частота встречаемости признака, %
Головная боль, головокружение	86
Потеря концентрации внимания и обеднение кратковременной памяти	82
Утомляемость	63
Миалгии	71
Артралгии/ остеоартриты	71
Аллергия (экзема, ринит, синусит, астма)	40
Аритмии сердца	24
Стоматиты	30
Увеличение частоты мочеиспускания	<20
Боль в горле	<20

По данным различных исследований, такие системные проявления, как головокружение, усталость, когнитивные нарушения, миалгии, артралгии, дизурия, аритмии, стоматиты, угревая сыпь и депрессия возникают у 20-86% обследованных пациентов с ЛН [19; 33].

В 2007 г. было обследовано 40 детей г. Москвы, страдающих атопией, с отягощенной наследственностью. Частота встречаемости генотипа С/С-13910 оказалась достоверно выше ( $p=0,039$ ) среди детей с атопическими заболеваниями (бронхиальной астмой, поллинозом, атопическим дерматитом, аллергией к белкам коровьего молока), чем в общей популяции. Ни у кого из детей в данной выборке с гено-

типами С/Т-13910 или Т/Т-13910 не отмечалась аллергия к белкам коровьего молока [9]. Пищевой дисбаланс, обусловленный нарушением расщепления дисахарида лактозы, вызывает избыточный лактозозависимый бактериальный рост, который может инициировать развитие мукозита с гиперплазией бокаловидных клеток, инфильтрацией собственной пластинки полиморфноядерными клетками, дезинтеграцией слизистой оболочки и мышечного слоя [53]. Сенсибилизация лимфоцитов в слизисто-ассоциированной лимфоидной ткани кишечника приводит к последующей их фиксации в слизистых оболочках других органов и коже [22]. У лиц с ЛН на кожных покровах и в кишечнике повышается количество колоний золотистого стафилококка, выделяющего суперантиген - триггер atopического дерматита [9].

В тоже время, в ходе масштабного исследования, проводившегося в Швеции в 2014 году с участием 22 278 лиц с лактазной недостаточностью, было обнаружено достоверное снижение риска развития рака легких (SIR=0,55), молочных желез (SIR=0,79), яичников (SIR=0,61) по сравнению с членами их семей и общей популяцией. Предполагается, что защитный эффект против этих видов рака может быть связан с элиминационной диетой [10].

**Диагностика лактазной недостаточности**

Диагностика лактазной недостаточности достаточно сложна в виду объективных причин. Так, у пациентов с ЛН сохраняется остаточная активность

лактазы, поэтому небольшое количество лактозы (<1-5 г в день) не вызывают никакого дискомфорта. И именно поэтому пациенты с непереносимостью лактозы не дают неблагоприятных реакций на прием продуктов с минимальным количеством лактозы. В тоже время вторичная форма ЛН не может быть идентифицирована с помощью генетического тестирования [54].

Для диагностики ЛН используются следующие методы (табл.6):

В клинической практике также используются результаты методов, обладающих более низкой диагностической значимостью: данные анамнеза, в том числе семейного, о непереносимости молочных продуктов; определение общего или фракционного (методом тонкослойной хроматографии) количества углеводов в кале (в грудном возрасте не более 0,25%, отсутствие после 1 года); определение экскреции короткоцепочечных жирных кислот и реакции кала (рН менее 5,5); определение соотношения лактозы и лактулозы в моче после нагрузки дисахаридами, мечеными изотопами углерода [55]. Лактулоза не расщепляется в тонкой кишке, но метаболизируется микрофлорой толстой кишки так же, как и лактоза. Это позволяет определить уровень расщепления лактозы в тонкой кишке. Рентгенологическое обследование органов брюшной полости - неспецифично, но позволяет обнаружить избыточное количество жидкости и газа, дискинезию, смазанность рельефа слизистой кишечника.

Таблица 6

**Диагностика лактазной недостаточности**

Ревалентность теста	Водородный дыхательный тест	Нагрузочный (провокационный) тест с лактозой	Генетическое определение полиморфизма гена лактазы	Лактазная активность в биопсийном материале тонкого кишечника
Суть теста	Повышение H <sub>2</sub> в выдыхаемом воздухе после лактозной нагрузки (1г/кг) более 10- 20 ppm через 3 часа в сравнении с тощачковым уровнем	Повышение уровня гликемии после лактозной нагрузки менее 1,1 ммоль/л через 3 часа	Определение 13910C/C характерно для алактазии	Ферментативная лактазная активность менее 17-20 IU/g
Ложноположительные результаты	При повышенной моторике пищеварительного тракта, дисбиозе кишечника, в периоде новорожденности у 73% детей	При повышенной моторике пищеварительного тракта, нарушении толерантности к углеводам, инсулиноме	Редки (<5 %), у кавказцев	Редки
Ложноотрицательные результаты	Отсутствие выделения H <sub>2</sub> из-за особенностей ферментации микрофлоры толстого кишечника	Колебания гликемии при сахарном диабете, стрессе и т.д.	Все виды вторичной ЛН	Низкая экспрессия лактазы
Диагностическая значимость	Нельзя достоверно исключить ЛН, кинетика H <sub>2</sub> изменчива при других ферментопатиях	Нельзя достоверно исключить ЛН	Нельзя достоверно исключить ЛН	«Золотой стандарт диагностики»
Комментарии	Скрининговый метод для отбора лиц при подозрении на дисахаридазную недостаточность	Применяется редко из-за низкой чувствительности и специфичности	Не подходит для диагностики вторичной ЛН	Позволяет диагностировать все виды ЛН, при вторичном варианте необходима биопсия из разных отделов тонкого кишечника

## Дифференциальная диагностика ЛН

Для постановки клинического диагноза ЛН необходимо помнить о существовании заболеваний, имеющих сходную клиническую симптоматику (табл.7).

Таблица 7  
Дифференциальная диагностика ЛН в зависимости от возраста пациента [56]

Возраст манифестации заболевания	Характерные для данного возраста заболевания
Период новорожденности	Врожденная и вторичная ЛН, врожденная хлоридорея, врожденная натриевая диарея, наследственная недостаточность трипсиногена и энтерокиназы, первичная гипомагниемия, первичный иммунодефицит, энтеропатический акродерматит, непереносимость коровьего молока и сои, синдром Менкеса
От 1 месяца до 2 лет	Недостаточность сахаразы – изомальтазы, вторичная недостаточность дисахаридаз, врожденная недостаточность липаз, синдром Швахмана, целиакия, кишечная лимфангиэктазия, атрезия желчных путей, неонатальный гепатит, нарушения всасывания аминокислот, фолиевой кислоты и витамина В12, энтеропатический акродерматит, паразитарные инфекции, пищевая аллергия, иммунодефицит
Старше 2 лет – период пубертата	Вторичная недостаточность дисахаридаз, целиакия, болезнь Уиппла, паразитарные инфекции, переменный иммунодефицит, абеталипопротеидемия

## Лечение

В 2010 году Согласованной конференцией по непереносимости лактозы выдвинут настоятельный призыв к проведению дополнительных исследований, стимулирующих потребление молочной пищи, ограничивая при этом симптомы непереносимости [6].

## Существуют следующие направления в лечении ЛН:

1. Элиминационная диета предполагает уменьшение, но не исключение молочных продуктов. Однако у пациентов с выраженной клинической симптоматикой на протяжении первых 4-6 недель лечения рекомендуется полностью безлактозная диета. Доказано, что люди с гиполактазией в состоянии переварить 12 г лактозы, что соответствует 250 мл молока, без клинических последствий. Исключение грудного вскармливания и перевод на без- и низколактозные смеси несет неблагоприятные последствия для здоровья ребенка. Среди детей старшего возраста и взрослых для определения стратегии лечения рекомендуют выделять три категории больных: 1) тех, кто не любит молоко и, вероятно, не захотел бы пить его, даже если они переносят лактозу; 2) тех, кто хотел бы иногда принимать молоко; и 3) тех, кто любит молоко и предпочел бы иметь возможность пить его регулярно. Пациентам первой группы не требуются изменения в диете, им рекомендуют альтернативные способы восполнения потребностей в кальции и других

питательных веществах, которые присутствуют в молочных продуктах. В частности рекомендуются твердые сыры (которые являются низколактозными продуктами) и йогурты. Для пациентов второй группы – также рекомендуются сыры, йогурт, и низко- или безлактозные молочные продукты. Для пациентов третьей группы лучшим решением является повышение толерантности к лактозе в течение всего 2-3 недель. Одним из проверенных способов повышения толерантности является постепенное увеличение дозы молока в сутки. Молоко принимается вместе с другими продуктами питания. Потребление молока с едой замедляет высвобождение лактозы в тонком кишечнике и, следовательно, снижает лактозную нагрузку, тем самым уменьшая вероятность непереносимости [31].

2. Заместительная терапия предусматривает использование экзогенных видов фермента лактазы ( $\beta$ -галактозидаз), синтезируемых дрожжевыми и плесневыми грибами *Aspergillus Orizae* (AOL) и *Penicillium multicolor* (PML). Назначение «преинкубированного» молока с растворенным в нем ферментом снижает количество выделяемого водорода в дыхательном тесте и симптомы лактазной недостаточности, исключает перевод ребенка на искусственное вскармливание [57].

3. Применение пробиотиков, нормализующих состав кишечной микрофлоры. Интересен тот факт, что стимуляция роста бифидобактерий под действием потребляемой лактозы более выражена у лиц с генотипом C/C-13910, чем у лиц с генотипом C/T-13910 и T/T-13910 [33].

4. Применение галактоолигосахаридов. В 2011 году в ходе рандомизированного, двойного слепого, в параллельных группах плацебо-контролируемого исследования в США было изучено влияние нового галактоолигосахарида RP-G28, призванного улучшать функцию молочнокислой микрофлоры толстого кишечника. В течение 35 дней 85 пациентам с лактазной недостаточностью ежедневно давали RP-G28, другая идентичная группа получала плацебо. У 50% пациентов, получавших RP-G28, исчезла абдоминальная боль в первые дни лечения ( $p = 0,0190$ ) и в 6 раз чаще наблюдалось желание употреблять молочные продукты ( $p = 0,0389$ ) [31].

## Заключение

Таким образом, учитывая высокий уровень распространенности гиполактазии, полиморфизм ее клинических проявлений, можно рекомендовать расширение показаний для проведения диагностических мероприятий, определяющих наличие ЛН. Однако для определения конкретных показаний необходимо дополнительное проведение исследований уровня ассоциации отдельных признаков или симптомокомплексов с наличием ЛН. Разнообразие нарушений



метаболизма лактозы требует разработки новых и доступных методов диагностики.

Генотип LCT C/C-13910, определяющий непереносимость лактозы сравнительно выше среди детей с atopическими заболеваниями (бронхиальной астмой, поллинозом, atopическим дерматитом, аллергией к белкам коровьего молока), чем в общей популяции.

Отсутствие лактазной персистенции - это не болезнь, а нормальный человеческий фенотип, который сформировался в процессе эволюции. Однако распространение лактоτροφной диеты на периоды жизни человека, которые сопровождаются подавлением продукции лактазы, требует для лиц с генотипом LCT\**R* диетической модификации, а возможно и медикаментозной коррекции. Инициацию лечения ЛН необходимо начинать с назначения безлактозной диеты, а после обеспечения клинической ремиссии постепенно увеличивать лактозную нагрузку до индивидуальной пороговой дозы. Соответствие дозы лактозы и уровня толерантности можно оценивать на основании данных водородного дыхательного теста. Для увеличения пороговой дозы лактозы и безопасности лечения мы рекомендуем использовать препараты экзогенной лактозы, в частности, произведенные из *Aspergillus oryzae*. Лечение первичной ЛН проводится на протяжении всей жизни, а вторичной ЛН только до восстановления продукции собственной лактазы в слизистой оболочке кишечника. Назначение препаратов кальция и витаминов, по нашему мнению, должно быть проведено в зависимости от наличия их дефицита.

## Литература

- Абатуров О.Е., Степанова Ю.Ю., Кривуша О.Л., Герасименко О.М. Підходи до лікування ротавірусної інфекції у дітей. Современная педиатрия 2013; 1(49):129-133.
- Heaney R.P. Dairy in take, dietary adequacy, and lactose intolerance. Adv. Nutr. 2013; 4(2):151-156. doi: 10.3945/an.112.003368.
- Pereira P.C. Milk nutritional composition and its role in human health. Nutrition 2014; 30(6):619-627. doi: 10.1016/j.nut.2013.10.011.
- Savaiano D.A. Lactose digestion from yogurt: mechanism and relevance. Am. J. Clin. Nutr. 2014; 99(5 Suppl):1251-1255 doi: 10.3945/ajcn.113.073023.
- Levitt M., Wilt T., Shaukat A. Clinical implications of lactose malabsorption versus lactose intolerance. J. Clin. Gastroenterol. 2013; 47(6):471-480. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182889f0f.
- Misselwitz B., Pohl D., Fr hauf H., Fried M., Vavricka S.R., Fox M. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. United European Gastroenterol. J. 2013; 1(3):151-159. doi: 10.1177/2050640613484463.
- Mattar R., de Campos Mazo D.F., Carrilho F.J. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. Clin. Exp. Gastroenterol. 2012; 5:113-121
- 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. FEBSL ett. 1998; 18; 435(2-3):225-8. doi: 10.1016/S0014-5793(98)01076-X.
- Делягин В.М., Каграманова К.Г., Шугурин 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.
- 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 Oct; 14:544.
- Mattar R., Mazo D.F. Intoler ncia lactose: mudan a de paradigmas coma biologia molecular. Rev. Assoc. Med. Bras. 2010 Mar-Apr; 56(2):230-236. doi: org/10.1590/S0104-42302010000200025
- Campbell A.K., Matthews S.B., Vassel N., et al. Bacterial metabolic 'toxins': a new mechanism for lactose and food intolerance, and irritable bowel Syndrome. Toxicology 2010; 278: 268-276.
- Бельмер С.В. Современный взгляд на непереносимость лактозы. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum 2012; 4:7-10.
- Itan Y., Powell A., Beaumont M.A., Burger J., Thomas M.G. The origins of lactase persistence in Europe. PLoS. Comput. Biol. 2009 Aug; 5(8):e1000491. doi: 10.1371/journal.pcbi.1000491.
- Br ssow H. Nutrition, population growth and disease: a short history of lactose Environ Microbiol. 2013 Aug; 15(8):2154-61. doi: 10.1111/1462-2920.12117.
- Gallego Romero I, Basu Mallick C., Liebert A., Crivellaro F., Chaubey G., Itan Y. et al. Herders of Indian and European cattle share their predominant allele for lactase persistence. Mol Biol. Evol. 2012 Jan; 29(1):249-60. doi: 10.1093/molbev/msr190.
- Itan Y., Jones B. L., Ingram C. J., Swallow D. M, Thomas M. G. A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes. BMCE.vol. Biol. 2010; 10: 36. doi: 10.1186/1471-2148-10-36.
- Wang Y., Harvey C.B., Pratt W.S., Sams V.R., Sarner M., Rossi M. et al. The lactase persistence/non-persistence polymorphism is controlled by a cis-acting element. Hum Mol Genet. 1995 Apr; 4(4):657-62. doi: 10.1093/hmg/4.4.657.
- Harrington L.K., Mayberry J.F. A reappraisal of lactose

- intolerance. *Int.J.Clin.Pract.* 2008; 62: 1541–1546.
20. Kuokkanen M., Enattah N.S., Oksanen A., Savilahti E., Orpana A., Jvel I. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia. *Gut.* 2003 May; 52(5):647-652. PMID: PMC1773659
  21. Matthews S. B., Waud J. P., Roberts A. G., Campbell A. K. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgrad Med J.* 2005 Mar; 81(953):167-73. doi:10.1136/pgmj.2004.025551.
  22. Enattah N, Sahi T, Savilahti E et al. Identification of a variant associated with adult type hypolactasia. *Nat. Genetic.* 2002; 30:233–237.
  23. Gerbault P. The onset of lactase persistence in Europe. *Hum. Hered.* 2013; 76(3-4):154-61. doi: 10.1159/000360136;
  24. Sibley E., Ahn J.K., Theodore E. lactase persistence SNP sin African populations regulate promoter activity in intestinal cel culture. *Trans. Am. Clin. Climatol Assoc.* 2011; 122:155-65.PMID: PMC3116366
  25. 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.
  26. Kuchay R.A., Anwar M., Thapa B.R., Mahmood A., Mahmood S. Correlation of G/A -22018 single-nucleotide polymorphism with lactase activity and its usefulness in improving the diagnosis of adult-type hypolactasia among North Indian children. *Genes. Nutr.* 2013 Jan;8(1):145-151. doi: 10.1007/s12263-012-0305-7.
  27. Соколова М.В., Васильев Е.В., Козлов А.И., Ребриков Д.В., Сенкееву С.С., Кожекбаева Ж.М. и др. Полиморфизм С/Т-13910 регуляторного участка гена лактазы LCT и распространенность гиполактазии в популяциях Евразии. *Экологическая генетика.* 2007; 5. (3):25-34.
  28. Ranciaro A., Campbell M.C., Hirbo J.B, Ko W.Y., Froment A., Anagnostou P. et al. Genetic origins of lactase persistence and the spread of pastoralism in Africa. *Am. J. Hum. Genet.* 2014; 94(4):496-510. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.02.009.
  29. Lomer M.C., Parkes G.C., Sanderson J.D. Review article: lactose intolerance in clinical practice-myths and realities. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008 Jan 15; 27(2):93-103. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03557.x
  30. Lember M. Hypolactasia: a common enzyme deficiency leading to lactose malabsorption and intolerance. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2012; 122 Suppl 1:60-64.
  31. Savaiano D.A., Ritter A.J., Klaenhammer T.R., James G.M., Longcore A.T., Chandler J.R. 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.
  32. Raiihel M., Weidenhiller M., Hagel A.F., Hetterich U., Neurath M.F., Konturek P.C. The malabsorption of commonly occurring mono and disaccharides: levels of investigation and differential diagnoses. *DtschArztebl. Int.* 2013 Nov 15; 110(46):775-782. doi: 10.3238/arztebl.2013.0775
  33. Szilagyi A., Shrier I., Heilpern D., Je J., Park S., Chong G., Lalonde C. Differential impact of lactose/lactase phenotype on colonic microflora. *Can J Gastroenterol.* 2010 Jun; 24(6):373-379.
  34. Шадрін О.Г., Хомутовська К.О. Проблеми діагностики лактазної недостатності у дітей раннього віку. *Дитячий лікар* 2014;5(34):5-9.
  35. Fang R. The homeodomain protein Cdx2 regulates lactase gene promoter activity during enterocyte differentiation. *Gastroenterology* 2000; 118 ( 1): 115-127.
  36. 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.
  37. Campbell AK, Naseem R, Holland IB, Matthews SB, Wann KT. Methylglyoxal and other carbohydrate metabolites induce lanthanum-sensitive Ca<sup>2+</sup> transients and inhibit growth in *E. coli*. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007 Dec 1;468(1):107-113.
  38. Heyman M.B. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2006 Sep; 118(3):1279-1286. doi: 10.1542/peds.2006-1721
  39. Uchida N., Sakamoto O., Irie M., Abukawa D., Takeyama J., Kure S. et al. Two novel mutations in the lactase gene in a Japanese infant with congenital lactase deficiency. *Tohoku J Exp Med.* 2012; 227(1):69-72. doi:http://dx.doi.org/10.1620/tjem.227.69
  40. Sala Coromina J., Vinaixa Verg s A., Garcia Puig R. D ficitong nito de lactasa: identificaci n de unanueva-mutaci n. *An. Pediatr. (Barc).* 2014; Nov 22; 14:510-514. doi: 10.1016/j.anpedi.2014.10.017.
  41. Torniaainen S., Freddara R., Routi T., Gijsbers C., Catassi C., H glund P. et al. Four novel mutations in the lactase gene (LCT) underlying congenital lactase deficiency (CLD). *BMC Gastroenterol.* 2009 Jan 22; 9:8. doi: 10.1186/1471-230X-9-8.
  42. Durand P., Martino A.M. Chronic intestinal disorders caused by deficiencies of digestive enzymes. Considerations on diarrhea caused by deficiency of lactase activity. *Minerva Dietol.* 1961 Sep; 1:79-81.
  43. Holzel A. Sugar malabsorption due to deficiencies of disaccharidase activities and of monosaccharide transport. *Arch. Dis. Child* 1967; 42:341-352.
  44. Шабалов Н.П. Детские болезни: учебн. пособие. СПб.: Питер; 2008; Т.1.:728-733.

45. Agostoni C, Turck D. Is cow's milk harmful to a child's health. *J Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011 Dec; 53(6):594-600.
46. 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.
47. 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.
48. von Tirpitz C., Kohn C., Steinkamp M., Geerling I., Maier V., Mller 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.
49. 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
50. Nyeko R., Kalyesubula I., Mworozzi E., Bachou H. Lactose intolerance among severely malnourished children with diarrhoea admitted to the nutrition unit, Mulago hospital, Uganda. *BMC Pediatr.* 2010; 10:31
51. 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.
52. Шелковский В.И., Студеникин В.М., Пак Л.А., Турсунжуаева С.Ш., Боровик Т.Э. Лактазная недостаточность и нейродиеетология. *Лечащий врач* 2011; 1: 1-3.
53. Mitra S, Ashisha S, Udupa V, Sheshadri S. Histological changes in intestine in semichronic diarrhea induced lactose enriched diet in rats: effect of Diarex Vet. *Ind. J. of Exp. Biol.* 2003; 41: 211–215.
54. Raithel M., Weidenhiller M., Hagel A.F., Hetterich U., Neurath M.F., Konturek P.C. The malabsorption of commonly occurring mono and disaccharides: levels of investigation and differential diagnoses. *Dtsch. ArzteblInt.* 2013 Nov 15; 110(46):775-82. doi: 10.3238/arztebl.2013.0775.
55. Barr R.G., Hanley P., Parterson D.L., Woolridg J. 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. Ped.* 1984; 104( 4);527-532.
56. Мухина Ю.Г., Шумилов П.В., Дубровская М.И., Чубарова А.И. Дисахаридазная недостаточность у детей. *Вопросы практической педиатрии.* 2008;3:56-62.
57. de Vrese M., Laue C., Offick B., Soeth E., Repenning F., Thob A., Schrezenmeir J. A combination of acid lactase from *Aspergillus oryzae* and yogurt bacteria improves lactose digestion in lactose maldigesters synergistically: a randomized, controlled, double-blind cross-over trial. *Clin. Nutr.* 2014 Jul 8; pii: S0261-5614(14)00179-4. doi: 10.1016/j.clnu.2014.06.012.

## References

1. Abaturov A.E., Stepanova Yu.Yu, Krivusha E.L., Gerasimenko O.N. Podkhody k lecheniyu rotavirusnoy infektsii u detey. *Sovremennaya pediatriya* 2013; 1(49):129 – 133.
2. Heaney R.P. Dairy in take, dietary adequacy, and lactose intolerance. *Adv. Nutr.* 2013; 4(2):151-156. doi: 10.3945/an.112.003368.
3. Pereira P.C. Milk nutritional composition and its role in human health. *Nutrition* 2014; 30(6):619-627. doi: 10.1016/j.nut.2013.10.011.
4. Savaiano D.A. Lactose digestion from yogurt: mechanism and relevance. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014; 99 (5 Suppl):1251-1255 doi: 10.3945/ajcn.113.073023.
5. Levitt M., Wilt T., Shaukat A. Clinical implications of lactose malabsorption versus lactose intolerance. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013; 47(6):471-480. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182889f0f.
6. Misselwitz B., Pohl D., Fr hauf H., Fried M., Vavricka S.R, Fox M. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterol. J.* 2013; 1(3):151-159. doi: 10.1177/2050640613484463.
7. Mattar R., de Campos Mazo D.F., Carrilho F.J. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2012; 5: 113-121
8. 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. *FEBSL ett.* 1998; 18; 435(2-3):225-8. doi: 10.1016/S0014-5793(98)01076-X.
9. Delyagin V.M., Kagramanova K.G., Shugurina E.G., Sichinava I.V., Sokolova M.V., Borinskaya S.A. i dr. Polimorfizmgenalaktazy u detey s atopicheskimi zabolovaniami. *Pediatriya* 2008; 87(4):16-24.
10. 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 Oct; 14:544.
11. Mattar R., Mazo D.F. Intolerancia lactose: mudanca de paradigmas coma biologia molecular. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2010 Mar-Apr;56(2):230-236. doi: org/10.1590/S0104-42302010000200025
12. Campbell A.K., Matthews S.B., Vassel N., et al. Bacterial metabolic 'toxins': a new mechanism for lactose and food intolerance, and irritable bowel Syndrome. *Toxicology* 2010; 278: 268–276.
13. Belmer S.V. Sovremennyy vzglyad na neperenosimost'

- laktozy. *Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum* 2012; 4:7-10.
14. Itan Y., Powell A., Beaumont M.A., Burger J., Thomas M.G. The origins of lactase persistence in Europe. *PLoS Comput. Biol.* 2009 Aug; 5(8):e1000491. doi: 10.1371/journal.pcbi.1000491.
  15. Brsow H. Nutrition, population growth and disease: a short history of lactose. *Environ Microbiol.* 2013 Aug; 15(8):2154-61. doi: 10.1111/1462-2920.12117.
  16. Gallego Romero I, Basu Mallick C., Liebert A., Crivellaro F., Chaubey G., Itan Y. et al. Herders of Indian and European cattle share their predominant allele for lactase persistence. *Mol Biol Evol.* 2012 Jan; 29(1):249-60. doi: 10.1093/molbev/msr190.
  17. Itan Y., Jones B. L., Ingram C. J., Swallow D. M., Thomas M. G. A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes. *BMCEvol. Biol.* 2010; 10: 36. doi: 10.1186/1471-2148-10-36.
  18. Wang Y., Harvey C.B., Pratt W.S., Sams V.R., Sarner M., Rossi M. et al. The lactase persistence/non-persistence polymorphism is controlled by a cis-acting element. *Hum Mol Genet.* 1995 Apr; 4(4):657-62. doi: 10.1093/hmg/4.4.657.
  19. Harrington L.K., Mayberry J.F. A reappraisal of lactose intolerance. *Int.J.Clin.Pract.* 2008; 62: 1541–1546.
  20. Kuokkanen M., Enattah N.S., Oksanen A., Savilahti E., Orpana A., Jvel I. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia. *Gut.* 2003 May; 52(5):647-652. PMID: PMC1773659
  21. Matthews S. B., Waud J. P., Roberts A. G., Campbell A. K. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgrad Med J.* 2005 Mar; 81(953):167-73. doi:10.1136/pgmj.2004.025551.
  22. Enattah N, Sahi T, Savilahti E et al. Identification of a variant associated with adult type hypolactasia. *Nat. Genetic.* 2002; 30:233–237.
  23. Gerbault P. The onset of lactase persistence in Europe. *Hum Hered.* 2013; 76(3-4):154-61. doi: 10.1159/000360136;
  24. Sibley E., Ahn J.K., Theodore E. lactase persistence SNP in African populations regulate promoter activity in intestinal cell culture. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2011; 122:155-65. PMID: PMC3116366
  25. 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.
  26. Kuchay R.A., Anwar M., Thapa B.R., Mahmood A., Mahmood S. Correlation of G/A -22018 single-nucleotide polymorphism with lactase activity and its usefulness in improving the diagnosis of adult-type hypolactasia among North Indian children. *Genes. Nutr.* 2013 Jan; 8(1):145-51. doi: 10.1007/s12263-012-0305-7.
  27. Sokolova M.V., Vasil'yev E.V., Kozlov A.I., Rebrikov D.V., Senkeevu S.S., Kozhekbaeva Zh.M. i dr. Polimorfizm C/T-13910 regulatornogo uchastka gena laktazy LCT i rasprostranennost' gipolaktazii v populyatsiyakh Evrazii. *Ekologicheskaya genetika.* 2007; 5. (3):25-34.
  28. Ranciaro A., Campbell M.C., Hirbo J.B, Ko W.Y., Froment A., Anagnostou P. et al. Genetic origins of lactase persistence and the spread of pastoralism in Africa. *Am. J. Hum. Genet.* 2014; 94(4):496-510. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.02.009.
  29. Lomer M.C., Parkes G.C., Sanderson J.D. Review article: lactose intolerance in clinical practice-myths and realities. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008 Jan 15; 27(2):93-103. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03557.x
  30. Lember M. Hypolactasia: a common enzyme deficiency leading to lactose malabsorption and intolerance. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2012; 122 Suppl 1:60-64.
  31. Savaiano D.A., Ritter A.J., Klaenhammer T.R., James G.M., Longcore A.T., Chandler J.R. 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.
  32. Raithel M., Weidenhiller M., Hagel A.F., Hetterich U., Neurath M.F., Konturek P.C. The malabsorption of commonly occurring mono and disaccharides: levels of investigation and differential diagnoses. *DtschArztebl.* 2013 Nov 15; 110(46):775-782. doi: 10.3238/arztebl.2013.0775
  33. Szilagyi A., Shrier I., Heilpern D., Je J., Park S., Chong G., Lalonde C. Differential impact of lactose/lactase phenotype on colonic microflora. *Can J Gastroenterol.* 2010 Jun; 24(6):373-379.
  34. Shadrin O.G., Khomutov'ska K.O. Problemi diagnostiki laktaznoi nedostatnosti u ditey rann'ogo viku. *Dityachiy likar* 2014; 5(34):5-9.
  35. Fang R. The homeodomain protein Cdx2 regulates lactase gene promoter activity during enterocyte differentiation. *Gastroenterology* 2000; 118 (1): 115-27.
  36. 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.
  37. Campbell AK, Naseem R, Holland IB, Matthews SB, Wann KT. Methylglyoxal and other carbohydrate metabolites induce lanthanum-sensitive Ca<sup>2+</sup> transients and inhibit growth in *E. coli*. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007 Dec 1; 468(1):107-113.
  38. Heyman M.B. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2006 Sep; 118(3):1279-1286. doi: 10.1542/peds.2006-1721
  39. Uchida N., Sakamoto O., Irie M., Abukawa D., Takeyama J., Kure S. et al. Two novel mutations in the lactase gene in a Japanese infant with congenital lactase deficiency. *Tohoku J Exp Med.* 2012;

- 227(1):69-72.[doi:http://dx.doi.org/10.1620/tjem.227.69](http://dx.doi.org/10.1620/tjem.227.69)
40. Sala Coromina J., Vinaixa Verg s A., Garcia Puig R. Dificultad de lactasa: identificación de una nueva mutación. *An. Pediatr. (Barc)*. 2014; Nov 22; 14:510-514. doi: 10.1016/j.anpedi.2014.10.017.
  41. Tornaiainen S., Freddara R., Routi T., Gijssbers C., Catassi C., Hglund P. et al. Four novel mutations in the lactase gene (LCT) underlying congenital lactase deficiency (CLD). *BMC Gastroenterol*. 2009 Jan 22; 9:8. doi: 10.1186/1471-230X-9-8.
  42. Durand P., Martino A.M. Chronic intestinal disorders caused by deficiencies of digestive enzymes. Considerations on diarrhea caused by deficiency of lactase activity. *Minerva Dietol*. 1961 Sep; 1:79-81.
  43. Holzel A. Sugar malabsorption due to deficiencies of disaccharidase activities and of monosaccharide transport. *Arch. Dis. Child* 1967; 42:341-352.
  44. Shabalov N.P. *Detskie bolezni: uchebn. posobie*. SPb.: Piter; 2008; T.1.728-733.
  45. Agostoni C, Turck D. Is cow's milk harmful to a child's health. *J Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2011 Dec; 53(6):594-600.
  46. 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.
  47. 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.
  48. von Tirpitz C., Kohn C., Steinkamp M., Geerling I., Maier V., Mller 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.
  49. 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
  50. Nyeko R., Kalyesubula I., Mworozzi E., Bachou H. Lactose intolerance among severely malnourished children with diarrhoea admitted to the nutrition unit, Mulago hospital, Uganda. *BMC Pediatr*. 2010; 10:31
  51. Kornienko E.A., Minina S.N., Fadina S.A., Loboda T.B. *Klinika, diagnostika i lechenie lyambliozy u detey*. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2009;6: 40-47.
  52. Shelkovskiy V.I., Studenikin V.M., Pak L.A., Tursunkhuzhaeva S.Sh., Borovik T.E. Laktaznaya nedostatochnost' i neyrodiologiya. *Lechashchiy vrach* 2011; 1: 1-3.
  53. Mitra S, Ashisha S, Udupa V, Sheshadri S. Histological changes in intestine in semichronic diarrhea induced lactose enriched diet in rats: effect of Diarex Vet. *Ind. J. of Exp. Biol*. 2003; 41: 211–215.
  54. Raithel M., Weidenhiller M., Hagel A.F., Hetterich U., Neurath M.F., Konturek P.C. The malabsorption of commonly occurring mono and disaccharides: levels of investigation and differential diagnoses. *Dtsch.ArztblInt*. 2013 Nov 15; 110(46):775-82. doi: 10.3238/arztebl.2013.0775.
  55. Barr R.G., Hanley P., Parterson D.L., Woolridg J. 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. Ped*. 1984; 104 (4); 527-532.
  56. Mukhina Yu.G., Shumilov P.V., Dubrovskaya M.I., Chubarova A.I. Disakharidaznaya nedostatochnost' u detey. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2008;3:56-62.
  57. de Vrese M., Laue C., Offick B., Soeth E., Repenning F., Thob A., Schrezenmeir J. A combination of acid lactase from *Aspergillus oryzae* and yogurt bacteria improves lactose digestion in lactose maldigesters synergistically: a randomized, controlled, double-blind cross-over trial. *Clin. Nutr*. 2014 Jul 8; 14: 179-184. doi: 10.1016/j.clnu.2014.06.012.

**Сведения об авторах:**

**Абатуров Александр Евгеньевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии и медицинской генетики Государственного учреждения «Днепропетровская медицинская академия» Министерства здравоохранения Украины, ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49044, Украина;

**Никулина Анна Алексеевна** - ассистент кафедры факультетской педиатрии и медицинской генетики Государственного учреждения «Днепропетровская медицинская академия» Министерства здравоохранения Украины, ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49044, Украина; e-mail: anna.nikulina.2013@inbox.ru;

**Петренко Людмила Леонидовна** – к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии и медицинской генетики Государственного учреждения «Днепропетровская медицинская академия» Министерства здравоохранения Украины, ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49044, Украина.

© А.Е. Абатуров, А.А. Никулина, Л.Л.Петренко, 2015