

## ДИАГНОСТИКА ЛАКТАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

© Иванов Д.О., Новикова В.П.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Россия Медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** В обзоре приведены современные представления о лактазной недостаточности и методах ее диагностики у новорожденных детей. Указаны заболевания, с которыми необходимо дифференцировать лактазную недостаточность.

**Ключевые слова:** диагностика, лактазная недостаточность, новорожденные

## DIAGNOSIS OF LACTAZE DEFICIENCY IN NEWBORNS

© Ivanov D.O., Novikova V.P.

St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia

**Summary.** The review presents modern concepts of lactase deficiency and methods of its diagnosis in newborn children. Diseases with which it is necessary to differentiate lactase deficiency are indicated.

**Keywords.** Diagnosis, lactase insufficiency, newborns.

Рабочий протокол по диагностике и лечению лактазной недостаточности у детей, принятый обществом детских гастроэнтерологов, нутрициологов и гепатологов России, определяет лактазную недостаточность (ЛН) как врожденное или приобретенное состояние, характеризующееся снижением активности расщепляющего молочный сахар лактозу фермента лактазы в тонкой кишке и протекающее скрыто или манифестно [1].

Международная терминология при описании лактазной недостаточности предусматривает следующие понятия:

Лактазная недостаточность (*дефицит лактазы*) или *Lactase Deficiency (LD)* — уменьшение ферментативной активности кишечной лактазы по генетическим (LNP) или любым вторичным причинам из-за заболеваний слизистой оболочки проксимального отдела тонкой кишки.

Мальдигестия лактозы, мальабсорбция лактозы или *Lactose Maldigestion (LM)* — неспособность усваивать лактозу по любой причине первичной (LNP) или вторичной, в результате чего непереваренная лактоза достигает толстой кишки.

Непереносимость лактозы или *Lactose Intolerance (LI)* — симптомы, возникающие при приеме внутрь лактозы, включающие метеоризм, флаттуленцию, спазматические боли, диарею и редко рвоту. В то же время вышеописанные симптомы должны отсутствовать при приеме инертного плацебо.

Лактозная чувствительность или *Lactose Sensitivity (LS)* — наличие системных симпто-

мов на фоне приема лактозосодержащих продуктов с наличием или без LI (депрессия, головная боль, усталость).

Лактазная устойчивость или *Lactase Persistent (LP)* — доминантная генетическая особенность детей старшего возраста и взрослых, сохраняющих способность переваривать лактозу в течение взрослой жизни.

Снижение лактазной устойчивости (первичная генетическая) или *Lactase Non Persistent (LNP)* — врожденное снижение кишечной (тканевой) лактазной активности до <10 мкг, в результате чего способность взрослых переваривать лактозу остается минимальной [2].

Поскольку лактазная недостаточность и непереносимость лактозы не являются идентичными понятиями, то оценить частоту лактазной недостаточности по частоте возникновения жалоб после употребления лактозы нельзя. Ни одно из исследований, представленных в литературе не использует адекватное определение непереносимости лактозы; некоторые исследования оценивали только генетическую предрасположенность к гиполактазии у взрослых без оценки мальабсорбции лактозы. Эти исследования проливают некоторый свет на эпидемиологию непереносимости лактозы: 1. Клиническая непереносимость лактозы встречается реже во всех этнических группах, чем мальабсорбция лактозы, определяемая дыхательным тестом или снижением лактазной устойчивости, определенное с помощью биопсии или генетического тестирования. Непереносимость лактозы, мальабсорбция лактозы и снижение лактазной

активности различаются по расовым и этническим группам.: Швеция, Дания — 3%, Финляндия, Швейцария — 16%, Англия — 20–30%, Франция — 42%, страны Юго-Восточной Азии, афроамериканцы США — 80–100%, европейская часть России — 16–18%. Обобщая литературные данные, получается, что средний показатель ЛН по миру в разных возрастных группах может достигать цифр в 70%. Лактазная недостаточность наблюдается почти у 4 млрд. человек во всем мире. [1, 3, 4]. Наибольшую значимость проблема имеет для новорожденных и детей раннего возраста, поскольку молочные продукты на первом году жизни являются основным продуктом питания. Непереносимость лактозы и мальабсорбция лактозы низка у маленьких детей, но увеличивается с возрастом, достигая своего пика в возрасте от 10 до 16 лет. Единичные данные свидетельствуют о том, что непереносимость лактозы возрастает у пожилых людей. Эти тенденции должны быть проверены репрезентативными популяционными исследованиями с использованием современных определений непереносимости лактозы.

Согласно классификации, выделяют: лактазную недостаточность (МКБ Х E73) частичную (гиполактазия — снижение количества лактазы (менее 17–20 IU/g), экспрессированного на щеточной кайме энтероцита) или полную (алактазия).

**Первичная ЛН** — врожденное снижение активности лактазы при морфологически сохранном энтероците. Первичная ЛН может быть:

1. Врожденная (генетически обусловленная, семейная) ЛН. МКБ: E73.0;
2. Транзиторная ЛН недоношенных и незрелых к моменту рождения детей. МКБ: E73.8;
3. ЛН взрослого типа (конституциональная ЛН).

**Вторичная ЛН** связана с повреждением энтероцита, приводящим к снижению активности лактозы. МКБ 10: E73.1 [1, 3].

У новорожденных встречаются все варианты лактазной недостаточности.

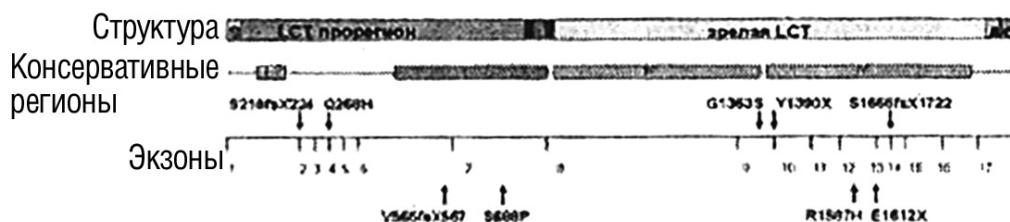
Лактазная недостаточность связана с низкой активностью лактазы (лактаза-флоризин гидролазы, LPH, E.C. 3.2.1.108) — димера, имеющего 2 энзиматические активности: расщепляет гликозиды флорезин и флоретил (гликозил N-ацетилфингозингликогидролаза) glu-1273 и б-галактозиды, в т.ч. лактозу (бета-D-галактозидгидролаза) glu-1749. Расщепление флоризина необходимо для всасывания моносахаров, образующихся в результате гидролиза лактозы. Следует также отметить, что флоретил является мощным диабетогенным фактором [5, 6].

**Лактазу кодирует ген LCT** (MIM603202NG\_008104), обладающий размером около 50 кб и состоящий из 17 экзонов, расположенный на длинном плече 2-й хромосомы (2q21–22). Транскрипция гена осуществляется на m-РНК, кодирующей 1927-аминокислотную последовательность [7, 8]. В дальнейшем фермент претерпевает ряд последовательных изменений в эндоплазматическом ретикулуме (с образованием профермента) и комплексе Гольджи (с формированием 3-мерной структуры, характерной для «зрелого» фермента). Зрелый фермент транспортируется на мембрану щеточной каймы энтероцита. При этом N-терминальный конец молекулы располагается снаружи клеточной мембраны, а С-терминальный конец — в цитозоле [7].

Врожденный дефицит лактазы (МКБ: E73.0) — очень редкая (описано около 40 случаев; частота встречаемости 1:60 000) и тяжелая форма лактазной недостаточности, при которой активность лактазы очень низкая или отсутствует от рождения [9]. Деятельности других дисахаридаз и гистологическое строение эпителия тонкой кишки являются нормальными [10]. Большинство случаев были описаны в Финляндии [11], болезнь передается аутосомно-рецессивно, болеют лица обоего пола. Доказано, что при врожденной ЛН происходит нарушение механизма активации фермента и экспрессии его на мембране и его предшественник накапливается в комплексе Гольджи. В настоящее время описаны 11разнообразных дефектов гена LCT [10–13]. На рисунке 1 представлены некоторые мутации гена LCT, которые сопровождаются врожденной лактазной недостаточностью.

Иногда врожденную лактазную недостаточность разделяют на типы, согласно первым клиническим описаниям: интолерантность типа Durand и типа Holzel. Сегодня известно, что тип Durand — жизнеугрожающее состояние, которое характеризуется выраженной симптоматикой с первых дней жизни, семейным анамнезом непереносимости молочных продуктов, нормальной активностью лактазы и повышенной проницаемостью кишечной стенки для лактозы. У больных развивается рвота, затяжная диарея, отставание в развитии, лактозурия, гипераминоацидурия, ацидоз, тромбоцитоз. Иногда выявляется катаракта [14]. Врожденная ЛН типа Holzel протекает более благоприятно, характеризуется появлением диспепсических расстройств в периоде новорожденности при сохранном аппетите и менее тяжелом, чем при типе Durand общем состоянии [15].

Известно, что распределение лактазы вдоль оси ворсинка-крипта неравномерное [16]. Лак-



**Рис. 1.** Некоторые мутации гена *LCT*, которые сопровождаются врожденной лактазной недостаточностью [10]. S — регион, который кодирует сигнальный пептид лактазы; A — регион, кодирующий мембранный якорь лактазы; C — регион, который кодирует цитоплазматический хвост лактазы

таза щеточной каймы, по сравнению с другими дисахаридазами, расположена ближе к вершине ворсин, особенно в двенадцатиперстной кишке [17]. Каждые 5–6 суток происходит смена клеток эпителия. Высокую активность дисахаридаз обеспечивают именно зрелые клетки, расположенные ближе к вершине ворсин [18]. В разных отделах тонкой кишки активность лактазы также неодинакова — максимальна она в двенадцатиперстной кишке и дистальных отделах тощей кишки [19]. Лактаза обнаруживается у плода с 10–12 нед гестации. В норме активность лактазы начинает повышаться с 24 недели гестации, с 28-й по 34-ю недели гестации ее активность составляет 30% от ее максимального уровня к рождению [20]. Этим объясняется транзиторная гиполактазия недоношенных детей. Активность синтеза лактазы зависит от влияния некоторых гормонов и цитокинов (табл. 1).

Снижение активности лактазы возникает после первого года жизни ребенка, до 5 лет ее уровень стабилен, а после 5 лет происходит выраженное снижение активности [19]. На выработку лактазы у взрослых влияет полиморфизм 13910 C/T гена лактазы (*LPH*). Выявлена ассоциация персистенции лактазы

у взрослых с носительством аллеля T полиморфного локуса C/T–13910, расположенного перед геном лактазы, и 100% ассоциация гиполактазии с носительством генотипа C/C. Способность к персистенции лактазы у взрослых детерминирована генетически и наследуется как моногенный доминантный признак, а соответствующий доминантный аллель обозначается LAC\*P (персистенция лактазы). У лиц с недостаточностью лактазы, наблюдается гомозиготность по рецессивному аллелю LAC\*R (lactase restriction). При ЛН взрослого типа, как и при врожденной ЛН происходит нарушение механизма активации фермента и экспрессии его на мембране [22, 23]. Лактазная персистенция (MIM # 223100) встречается только у людей, наследуется по аутосомно-доминантному типу, и характеризуется способностью поддерживать продукцию фермента лактазы-флоризин гидролазы на протяжении всей жизни. В недавнем обзоре А.Е. Абатурова и соавт. 2015 г. [24] приводятся данные по генетическим особенностям лиц с персистированием гена лактазы: «в ходе естественного отбора у определенных групп населения земного шара закрепились способность к расщеплению лактозы на протяжении

Таблица 1

**Влияние гормонов и цитокинов на метаболизм лактазы [21]**

Гормоны и цитокины	Влияние
Глюкокортикостероиды, тироксин, трийодтиронин	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

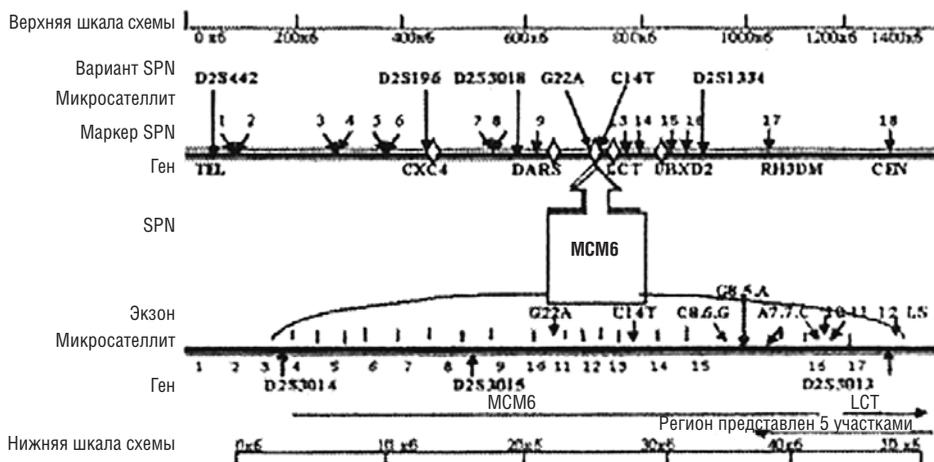
всей жизни. Установлено, что уровень транскрипции гена *LCT* контролируется расположенным рядом *cis* регуляторным элементом МСМ6 (minichromosome maintenance complex component 6) [25]. Вскоре были обнаружены два основных варианта полиморфизма энхансера МСМ6, которые полностью ассоциировались с биохимически верифицированной непереносимостью лактозы [26]. Один из них представляет собой замену цитозина на тимидин в положении — 13910, приблизительно за 14 kb от локуса *LCT*, что способствует 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 13 000 до 14 030 пар оснований перед *LCT*. Второй полиморфизм картирован на 8 kb ближе к теломерному участку хромосомы — в положении — 22 018; характеризуется заменой гуанина на аденин и, в меньшей степени, ассоциирован с толерантностью к лактозе у взрослых (рис. 2).

Было продемонстрировано, что у взрослых с генотипом Т-13910/А-22018 уровень транскрипции лактазной мРНК на порядок выше, чем у лиц с генотипом С-13910/Г-22018 [28, 29]. При обследовании детей Финляндии, а именно там впервые были описаны семейные случаи алактазии, средний уровень активности лактазы с генотипом С/С составлял 6,5 Ед/г, в то же время активность лактазы при генотипе С/Т была равна 29,9 Ед/г, а при генотипе Т/Т — 50 Ед/г [28]. Генотипы С/С-13910 или Г/Г-22018 коррелируют с практически абсолютным отсутствием активности лактазы. Генотип

С/С-13910 обеспечивает низкий уровень лактазной активности, отвечает за наибольшую предрасположенность к развитию вторичной лактазной недостаточности».

**Вторичная ЛН** у новорожденных возможна при кишечных инфекциях, гастроинтестинальных формах аллергии (непереносимость белка коровьего молока), воспалительном процессе в кишечнике, фототерапии неонатальных желтух, атрофических изменениях (после тяжелых операций, приводящих к ишемии кишечника) и др. [1, 3]. Непереносимость лактозы или *Lactose Intolerance* у новорожденных проявляется срыгиванием или рвотами, абдоминальной болью, обусловленной вздутием кишечника и повышением внутрибрюшного давления, метеоризмом, флаттуленцией, урчанием в животе, водянистой пенистой диареей с кислым запахом (рН кала 5,5 при норме 6,8); в редких случаях могут наблюдаться запоры [1].

Кроме случаев врожденной лактазной недостаточности, когда симптомы появляются сразу после рождения, клиническая картина обычно проявляется к 2–4 неделе жизни, на фоне кормления «зрелым» молоком с высоким содержанием лактозы. Типично беспокойство во время кормления на фоне хорошего аппетита. При длительном сохранении симптомов появляется дегидратация, снижение аппетита, развивается гипотрофия, анемия, гиповитаминоз, появляются неврологические нарушения в виде гипервозбудимости, раздражительности, плаксивости, нарушения сна, синдрома вегето-висцеральных дисфункций и задержка психомоторного развития [30]. В частности, судороги (вследствие гипокальциемии и других причин) нередко являются одним из первых



**Рис 2.** Полиморфизмы регуляторного энхансера МСМ6 [27].

Степень транскрипции гена *LCT* зависит от особенностей энхансера МСМ6. Однуклеотидные полиморфизмы (SNP) *cis*-регуляторного элемента МСМ6, которые характеризуются заменой цитозина (С) на тимидин (Т) в 13-м интроне МСМ6 в позиции 13 910 за 14 kb от локуса *LCT* или в позиции 22 018 на 8 kb ближе к теломерному участку хромосомы — гуанина (G) на аденин (A), обуславливают высокую пенетрантность гена лактазы

Таблица 2

## Диагностика лактазной недостаточности [24]

Релевантность теста	Водородный дыхательный тест	Нагрузочный (провокационный) тест с лактозой	Генетическое определение полиморфизма гена лактазы	Лактазная активность в биопсийном материале тонкого кишечника
Суть теста	Повышение $H_2$ во выдыхаемом воздухе после лактозной нагрузки (1 г/кг) более 10–20 ppm через 3 часа в сравнении с тощаковым 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 (менее 5%) у кавказцев	Редки
Ложноотрицательные результаты	Отсутствие выделения $H_2$ 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 $H_2$ изменяется 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

симптомов ЛН, наряду с мышечной гипотонией и витамин-D-дефицитным рахитом. При длительно существующей ЛН в дальнейшем сравнительно часто встречаются нарушения поведения (расстройства аутистического спектра, синдром дефицита внимания с гиперактивностью и др.) [30]. Нарушение расщепления лактозы приводит к развитию синдрома избыточного бактериального роста, который может инициировать развитие гистологических изменений в слизистой оболочке кишечника [31], иммунологические нарушения и патологический рост золотистого стафилококка, выделяющего суперантиген — триггер атопического дерматита. Все это способствуют развитию атопии у детей с ЛН после периода новорожденности [6].

Диагноз «Лактазная недостаточность» ставится на основании характерной клинической картины, в том числе уменьшения диспепсических симптомов при снижении количества лактозы в питании ребенка, результатов лабораторных и инструментальных методов. Для диагностики лактазной недостаточности предлагаются различные методы (табл. 2).

В клинической практике у новорожденных также используются методы, обладающие более низкой диагностической значимостью: определение общего или фракционного 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, определение ионного дефицита [32–34]. Наиболее точным методом диагностики ЛН является определение активности лактазы в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки, однако инвазивный характер метода ограничивает его использование у новорожденных. Для дифференциального диагноза у новорожденных исключают бактериальные и вирусные кишечные инфекции [35], непереносимость белка коровьего молока и соевого белка [36, 37], врожденные нарушения метаболизма [38], врожденную хлоридную диарею [39], **нарушения гликозилирования** [40], врожденную *атрофию микроворсинок* [41–43], врожденную натриевую диарею [44], наследственную недостаточность трипсинагена и энтерокиназы, первичную гипомagneмию, первичный иммунодефицит, синдром Менкеса [45], **врожденный** гигантоклеточный гепатит [46].

Т.о. диагностика лактазной недостаточности у новорожденных требует всестороннего обследования и исключения других возможных причин хронической диареи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рабочий протокол по диагностике и лечению лактазной недостаточности у детей. Авторы: Ю.Г. Мухина, А.И. Чубарова, В.П. Гераськина, С.В. Бельмер, Т.В.

- Гасилина (Российский государственный медицинский университет, Москва), Т.Э.Боровик, Е.А. Рославцева, В.А. Скворцова, Г.В. Яцык (Научный центр здоровья детей РАМН, Москва).
- Szilagyí A. Adaptation to Lactose in Lactase Non Persistent People: Effects on Intolerance and the Relationship between Dairy Food Consumption and Evaluation of Diseases. *Nutrients*. 2015 Aug 13;7(8):6751–79.
  - Heyman M.B. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):1279–86.
  - Suchy F.J., Brannon P.M., Carpenter T.O., Fernandez J.R., Gilsanz V., Gould J.B., Hall K., Hui S.L., Lupton J., Mennella J., Miller N.J., Osganian S.K., Sellmeyer D.E., Wolf M.A. NIH consensus development conference statement: Lactose intolerance and health. *NIH Consens State Sci Statements*. 2010 Feb 24;27(2):1–27. Review.
  - Zecca L., Mesonero J.E., Stutz A., Poirée J.C., Giudicelli J., Cursio R., Gloor S.M., Semenza G. Intestinal lactase-phlorizin hydrolase (LPH): the two catalytic sites; the role of the pancreas in pro-LPH maturation. *FEBS Lett*. 1998 Sep 18;435(2–3):225–8.
  - Деягин В.М., Каграманова К.Г., Шугурина Е.Г., Сичинава И.В., Соколова М.В., Боринская С.А. и др. Полиморфизм гена лактазы у детей с атопическими заболеваниями. *Педиатрия* 2008; 87(4):16–24.
  - Mattar R., de Campos Mazo D.F., Carrilho F.J. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin. Exp. Gastroenterol*. 2012; 5:113–121
  - Behrendt M., Keiser M., Hoch M., Naim H.Y. Impaired trafficking and subcellular localization of a mutant lactase associated with congenital lactase deficiency. *Gastroenterology*. 2009;136:2295–2303.
  - Uchida N., Sakamoto O., Irie M., Abukawa D., Takeyama J., Kure S., Tsuchiya S. Two novel mutations in the lactase gene in a Japanese infant with congenital lactase deficiency. *Tohoku J. Exp. Med*. 2012;227:69–72.
  - Torniainen S., Freddara R., Routi T., Gijbsbers C., Catassi C., Hoglund P., Savilahti E., Jarvel I. Four novel mutations in the lactase gene (LCT) underlying congenital lactase deficiency (CLD) *BMC Gastroenterol*. 2009;9 doi: 10.1186/1471–230X–9–8.
  - Kuokkanen M., Kokkonen J., Enattah N.S., Ylisaukko-oja T., Komu H., Varilo T., Peltonen L., Savilahti E., Jarvela I. Mutations in the translated region of the lactase gene (LCT) underlie congenital lactase deficiency. *Am. J. Hum. Genet*. 2006;78:339–344.
  - Sala C.J., Vinaixa V.A., Garcia P.R. Congenital lactase deficiency: Identification of a new mutation. *Anales de Pediatría*. 2015;82:365–366.
  - Diekmann L., Pfeiffer K., Naim H.Y. Congenital lactose intolerance is triggered by severe mutations on both alleles of the lactase gene. *BMC Gastroenterol*. 2015;15 doi: 10.1186/s12876–015–0261-y.
  - 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.
  - Holzel A. Sugar malabsorption due to deficiencies of disaccharidase activities and of monosaccharide transport. *Arch. Dis. Child* 1967; 42:341–352.
  - Challacombe D.N., Wheller E.E. Trophic action of epidermal growth factor on human duodenal mucosa culture in vitro. *Gut* 1991; 32: 9: 991–993
  - Sterch E.S., Mills P.R., Fransen J.A. Biogenesis of intestinal lactase-phlorizin hydrolase in adults with lactose intolerance. Evidence for reduced biosynthesis and slowed-down maturation in enterocytes. *Journal of Clinical Investigation* 1990; 86: 4: 1329–1337.
  - Lobley R.W., Burrows P.O., Pemberton P.W., Bradbury P.M., D’Souza S.W., Smart J.L. Longitudinal variation in the activities of mucosal enzymes in the small intestine of suckling rats. *Reprod Fertil Dev* 1996; 8: 3: 439–441.
  - Sangild P.T., Sjøstrom H., Norin O., Fowden A.L., Silver M. The prenatal development and glucocorticoid control of brush-border hydrolases in the pig small intestine. *Pediatr Res* 1995; 37: 2: 207–212.
  - Auricchio S., Rubino R., Murset G. Intestinal Glycosidase activities in the human embryo, fetus and newborn. *Pediatrics* 1965; 35: 944–945.
  - Бельмер С.В. Современный взгляд на непереносимость лактозы. *Педиатрия*. Приложение к журналу *Consilium Medicum* 2012; 4:7–10.
  - Lomer M.C.E., Parkes G.C., Sanderson J.D. Lactose intolerance in clinical practice—Myths and realities. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2008;27:93–103.
  - Enattah N.S., Sahi T., Savilahti E., Terwilliger J.D., Peltonen L., Jarvela I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat. Genet*. 2002;30:233–237.
  - Абатуров А.Е., Никулина А.А., Петренко Л.Л. Лактазная недостаточность у детей. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2015; 7(2):51–63
  - 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
  - Harrington L.K., Mayberry J.F. A reappraisal of lactose intolerance. *Int. J. Clin. Pract*. 2008; 62: 1541–1546
  - Enattah N., Sahi T., Savilahti E. et al. Identification of a variant associated with adult type hypolactasia. *Nat. Genetic*. 2002; 30:233–237.
  - Kuokkanen M., Enattah N.S., Oksanen A., Savilahti E., Orpana A., Jarvel I. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia. *Gut*. 2003 May; 52(5):647–652.
  - Усенко Д.В., Горелов А.В. Лактазная недостаточность у детей. — *Педиатрия*, 2009; 1: 33–6.
  - 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
  - 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.
  - Мельникова И.Ю., Новикова В.П. Методы исследования кишечника у детей и подростков. / (Учебное пособие. Гриф УМО) // Учебно-методическое объединение по медицинскому и фармацевтическому образованию. СПб., 2006. 82 с].
  - Новикова В.П. Методы исследования органов пищеварения. *Гастроэнтерология: руководство для врачей*. Под ред. Ткаченко Е.И. СПб.: «СпецЛит», 2013: 16–83.
  - 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.
  - Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., Lo Vecchio A., Shamir R., Szajewska H., European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition., European Society for Pediatric Infectious Diseases.. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Jul; 59(1):132–52.

36. Ward E., Picton S. Intolerance to an extensively hydrolysed formula mistaken for postoperative diarrhoea in a child with neuroblastoma. *J Hum Nutr Diet* 2001;14:149–52.
37. McWilliam V., Heine R., Tang M.L., Allen KJ. Multiple food protein intolerance of infancy or severe spectrum of non-IgE-mediated cow's milk allergy?—A case series. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Mar-Apr;4(2):324–6.
38. Lentze M. Congenital diseases of the gastrointestinal tract. *Georgian Med News*. 2014 May;(230):46–53.
39. Fawaz Elrefae, Ahmed Farag Elhassanien, Hesham Abdel-Aziz Alghiati. Congenital chloride diarrhea: a review of twelve Arabian children. *Clin Exp Gastroenterol*. 2013; 6: 71–75.
40. Thierry Hennett, Jürg Cabalzar. Congenital disorders of glycosylation: a concise chart of glycocalyx dysfunction. *Trends in biochemical Sciences*. 2015. 40 (7): p377–384.
41. Pecache N., Patole S., Hagan R. et al. Neonatal congenital microvillus atrophy. *Postgrad Med J*. 2004 Feb. 80(940):80–3.
42. Новикова В.П., Воронцова Л.В. Болезнь цитоплазматических включений микроворсинок. *Вопросы детской диетологии*. 2016; 14 (5):31–35.8.
43. Панова Т.Ф., Пуринь В.И., Петрова Н.В., Дубова Т.П., Иванов В.В., Блинов С.А. и др. Болезнь включения микроворсинок. Клинический случай. В сборнике: *Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии*. Под ред. Новиковой В.П., Косенковой Т.В. СПб., 2016.
44. Holmberg C., Perheentupa J. Congenital Na<sup>+</sup> diarrhea: a new type of secretory diarrhea. *J Pediatr* 1985; 106:56–61.
45. Мухина Ю.Г., Шумилов П.В., Дубровская М.И. Лактазная недостаточность у детей: опыт применения фермента лактаза *Вопросы практической педиатрии*. 2010. Т. 5, №5, с. 77–84.
46. Hicks J., Barrish J., Zhu S.H. Neonatal syncytial giant cell hepatitis with paramyxoviral-like inclusions. *Ultrastruct Pathol* 2001;25:65–71.