

ЛАКТАЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ ЛАКТОЗЫ: ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ И ПРИНЦИПЫ ДИЕТОТЕРАПИИ

© Наталья Михайловна Богданова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Наталья Михайловна Богданова — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: natasha.bogdanov@mail.ru

Резюме. Лактазная недостаточность — одна из форм дисахаридазной недостаточности, которая характеризуется снижением экспрессии или продукции фермента лактазы. Биологическую функцию данного фермента координирует ген лактазы (LCT), расположенный на длинном плече второй хромосомы (область 2q21). Его экспрессия регулируется промоторной областью, размещенной выше гена, от начала транскрипции лактазы в интроне соседнего гена MCM6, известного, как LCT C>T-13910 (rs4988235). Непереносимость лактозы — клинический синдром с совокупностью диспептических симптомов. В основе развития данного синдрома лежат, как генетически обусловленные состояния и заболевания, так и транзиторная морфофункциональная незрелость ферментных систем пищеварительного тракта младенцев, а также заболевания, приводящие к нарушению структуры энтероцита. Основной метод лечения непереносимости лактозы — диетотерапия, построение и длительность которой определяются факторами, которые приводят к манифестации симптомов интолерантности лактозы.

Ключевые слова: лактоза, лактаза, интолерантность, непереносимость лактозы, лактазная недостаточность, гиполактазия, алактазия, гипогалактия, генотип, фенотип, энзим, младенец, пробиотики, ферментированные молочные продукты, диетотерапия.

LACTASE DEFICIENCY AND INTOLERANCE TO LACTOSE: THE MAIN FACTORS OF DEVELOPMENT AND THE PRINCIPLES OF DIET THERAPY

© Natalya M. Bogdanova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical Universit. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Natalia M. Bogdanova — candidate of medical sciences, associate professor of the department of propaedeutics of childhood diseases with a course of general child care. E-mail: natasha.bogdanov@mail.ru

Summary. Lactase deficiency is a form of disaccharidase deficiency that is characterized by a decrease in the expression or production of the lactase enzyme. The biological function of this enzyme is coordinated by the lactase gene (LCT), located on the long arm of the second chromosome (region 2q21). Expression LCT is regulated by the promoter region located above the gene from the beginning of lactase transcription in the intron of the neighboring MCM6 gene, known as LCT C>T-13910 (rs4988235). Lactose intolerance is a clinical syndrome with a set of dyspeptic symptoms. The development of this syndrome is based on both genetically determined conditions and diseases, as well as transient morpho-functional immaturity of the enzyme systems of the digestive tract of infants, as well as diseases that lead to a violation of the structure of the enterocyte. The main method of treating lactose intolerance is diet therapy, the construction and duration of which are determined by factors that lead to the manifestation of symptoms of lactose intolerance.

Key word: lactose, lactase, intolerance, lactose intolerance, lactase deficiency, hypolactasia, alactasia, hypogalactia, genotype, phenotype, enzyme, infant, probiotics, fermented dairy products, diet therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Лактазная недостаточность или непереносимость лактозы — диагноз, который в последнее время стал популярным и его «широко» используют врачи. Однако, между этими терминами не только по определению, но и по сути, есть разница.

Лактазная недостаточность (ЛН) — наиболее частая форма дисахаридазной недостаточности, развивающаяся в результате снижения продукции фермента лактаза-флоризингидролаза энтероцитами слизистой оболочки тонкой кишки [1]. Рабочий протокол по диагностике и лечению лактазной недостаточности у детей, принятый обществом детских гастроэнтерологов, нутрициологов и гепатологов России, уточняет, что лактазная недостаточность — это врожденное или приобретенное состояние, протекающее скрыто или манифестно [2]. Сокращение активности энзима бывает полным (алактазия) или частичным (гиполактазия).

Непереносимость лактозы (НЛ) — клинический синдром, при котором организм не способен переварить (мальдигестия) и усваивать (мальабсорбция) лактозу, характеризующийся абдоминальной болью, вздутием живота, метеоризмом, флатуленцией и диареей [3]. Одной из причин развития непереносимости лактозы, может быть ЛН.

ЛАКТОЗА И ЛАКТАЗА

Лактоза (β -галактозил-1,4 глюкоза) — основной дисахарид в молоке человека и других млекопитающих. Здоровый доношенный малыш способен «переварить и усвоить» около 60–70 г лактозы в сутки, что эквивалентно одному литру зрелого грудного молока. Часто, дети первых месяцев не могут полностью «утилизировать» молочный сахар, содержащийся в грудном молоке (физиологическая мальабсорбция лактозы). Негидролизированный в тонком кишечнике дисахарид поступает в толстый, где ферментируется, преимущественно, бифидобактериями с образованием воды, водорода, углекислого газа и короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). Основная кислота, при бактериальном гидролизе лактозы грудного молока — молочная. Она оказывает защитное действие на целостность слизистой оболочки толстой кишки и благоприятно влияет на раннее развитие иммунитета у младенца [4].

Считается, что лактозосодержащие продукты, в первую очередь лактоза молоко, увеличи-

вают всасывание кальция, а соответственно, служат профилактикой формирования остеопороза [5].

Главный и единственный кишечный фермент, катализирующий гидролиз молочного сахара до глюкозы и галактозы, — лактаза-флоризингидролаза (LPH) или просто, лактаза.

Лактаза относится к семейству бета-галактозидаз и синтезируется только зрелыми энтероцитами. Наиболее высокая активность энзима приходится на середину тощей кишки. Дисахаридаза охватывает апикальную мембрану зрелых энтероцитов и состоит из двух идентичных внеклеточных полипептидных цепей 160 kDa, а также короткой интрацитоплазматической части [6].

Биологическую функцию энзима LPH координирует ген лактазы (LCT), который расположен на длинном плече второй хромосомы (область 2q21) [7]. Его экспрессия регулируется промоторной областью, размещенной выше гена, от начала транскрипции лактазы в интроне соседнего гена MCM6, известного, как LCT C>T-13910 (rs4988235) [8].

В промоторной области LCT идентифицировано несколько однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) [9]. Наиболее распространенный полиморфизм, связанный с персистенцией лактазы (стабильная активности фермента на протяжении всей жизни человека) у европеоидов, характеризуется изменением C>T в 13910 парах оснований перед геном LCT. Несколько других полиморфизмов для персистенции дисахаридазы обнаружено со специфическими региональными различиями в странах Океании, Азии и Америки [10–12]. Генотипы СТ и ТТ встречаются у лиц с персистенцией лактазы, а генотип СС13910 ассоциирован с *фенотипом lactase non-persistence* [13]. В работах последних лет, появились данные о том, что гетерозиготы, несущие аллели СТ, отличаются по своему ответу на пероральную нагрузку лактозой, по сравнению с генотипами СС и ТТ, что может свидетельствовать о промежуточном фенотипе [14].

ОСНОВНЫЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ЛАКТОЗЫ

Можно выделить две группы факторов, способных вызвать всю клиническую симптоматику синдрома непереносимости лактозы.

Первая группа — генетически обусловленные, включающие первичную лактазную недостаточность (*гиполактазия взрослого типа*,

phenomun lactase non-persistence) и врожденную лактазную недостаточность (*alactasia congenital — CLD*) [14].

Первичная ЛН (*гиполактазия взрослого типа, ассоциированная с фенотипом lactase non-persistence*) имеет аутосомно-рецессивный тип наследования.

У лиц с первичной гиполактазией установлен однонуклеотидный полиморфизм в регуляторном элементе (SNP), который находится в интроне MCM6-гена на расстоянии 13,9 kb выше гена лактазы (LCT) от точки начала транскрипции [8]. Положение нуклеотидов, а именно замена тимина (T) на цитозин (C) в позиции 13910 (C/T-13910) для европейской популяции и аргинина (A) на гуанин (G) (G/A-22018) для африканской, определяют генотип лактазной недостаточности, который характеризуется гомозиготностью по рецессивным аллелям (аллель C и аллель G). Выявлена корреляция между генотипом LCT-13910CC и генотипом LCT-22018GG с фенотипом *lactase non-persistence* (LNP) [15;16].

У большинства вскармливаемых и у лиц с фенотипом LNP активность дисахаридазы максимальна при рождении и в период лактации, когда молоко является единственным питательным субстратом. После отлучения от груди и до наступления зрелого возраста, экспрессия энзима снижается до 25% от ее уровня при рождении из-за отсутствия доминантного аллеля персистенции лактазы (LCT-13910T) [17], то есть происходит возрастная генетически детерминированная инволюция динамичности фермента.

Частота первичной гиполактазии в различных регионах мира меняется от 1–3% у народов северо-запада Европы до 90–100% у коренного населения Африки, Азии и Латинской Америки. На территории РФ распространенность лиц с фенотипом LNP варьирует от 35% в некоторых группах русских до 95% у коренного населения Сибири и Дальнего Востока [18].

Клинические проявления первичной гиполактазии взрослого типа, в большинстве случаев, могут манифестировать у детей, после 5–6 лет. Конкретный возраст дебюта данного состояния зависит от этнической принадлежности индивидуума, количества потребления лактозосодержащих продуктов, состояния энтероцитов, моторики кишки, микробиоты и др. [8; 19].

Врожденная ЛН (*alactasia congenital, CLD*), редкое аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, обусловленное снижением или полной потерей активности фермента лактазы

уже при рождении [20], манифестирует у новорожденных в течение нескольких дней, после начала кормления грудным молоком или молочной смесью. По описанию клинических проявлений, врожденная алактазия включает два типа: врожденная ЛН без лактозурии (*mun Holzel*) и с лактозурией (*mun Durand*) [21; 22].

Тип Durand — жизнеугрожающее состояние. Первый симптом — упорная водянистая диарея, рвота, прогрессирующая гипотрофия. Если диагноз ставится с опозданием и ребенок остается на обычном питании, то очень быстро нарастают обезвоживание, лактозурия, гипераминоацидурия, метаболический ацидоз, тромбоцитоз. Раннее выявление симптомов врожденной алактазии *mun Durand*, имеет решающее значение для предотвращения развития тяжелых осложнений и летального исхода новорожденного.

Врожденная алактазия тип Holzel протекает более благоприятно, характеризуется наличием диспепсических расстройств при сохранении аппетита и адекватном приеме пищи. Рвота и отказ от еды, как правило, отсутствуют.

Своевременная верификация представленных типов врожденной алактазии требует проведения генетического тестирования с выявлением патогенных мутаций гена лактазы, как в гомозиготном, так и сложном гетерозиготном паттерне наследования [23].

Недавно было показано, что первичная гиполактазия взрослого типа и врожденная алактазия (CLD) имеют различные молекулярные механизмы в гене лактазы. Так, при врожденном дефиците лактазы (CLD), разные мутации гена LCT провоцируют низкую активность энзима через нонсенс-опосредованный распад mPHK гена LCT, тогда как критические нуклеотидные варианты для первичной гиполактазии взрослого типа представляют собой дистальные полиморфизмы энхансеров, регулирующих уровни транскрипта LCT в клетках кишечника [24].

Вторая группа факторов детерминированы, во-первых, транзиторной морфо — функциональной незрелостью ферментных систем пищеварительного тракта (дети, рожденные раньше срока или рожденные в срок, но незрелые к сроку гестации), во-вторых, — заболеваниями, которые протекают с повреждением слизистой оболочки тонкой кишки и нарушением структуры энтероцита а, соответственно, сопровождаются уменьшением синтеза лактазы, без угнетения ее активности (вторичная ЛН). У детей раннего возраста, наиболее распространенными болезнями с подобным генезом, являются острый вирусный гастроэнтерит,

лямблиоз, не-IgE опосредованная энтеропатия к белкам коровьего молока, целиакия и болезнь Крона [19].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ (ИНТОЛЕРАНТНОСТИ) ЛАКТОЗЫ

Клинические симптомы НЛ обычно развиваются в течение 30–60 минут после приема лактозосодержащей пищи. У младенцев и детей первых двух лет жизни к ним относят: беспокойство, срыгивания, метеоризм, флатуленцию, водянистую, пенистую диарею с кислым запахом; возможно, снижение аппетита, абдоминальная боль, перианальное раздражение кожи и экскориации [16]. При развитии диспептических симптомов на фоне повреждения энтероцитов, эти признаки дополняются ухудшением общего состояния ребенка и масса — ростовых прибавок, а также наличием в стуле большого количества слизи, зелени, присутствие непереваренных остатков пищи и прожилок крови [25].

У детей старшего возраста и подростков, ведущий симптом — абдоминальная боль (64,1%), значительно реже встречаются: вздутие живота (22,6%), тошнота (15,1%), метеоризм (5,7%), флатуленция и незначительное разжижение стула (1,9%) [26].

Диарея, вызванная первичной гиполактазией, иногда приобретает хроническое течение. При этом, пострадавшие, обычно не теряют в весе. Некоторые респонденты, при наличии жидкого стула, могут испытывать затруднение дефекации, так называемый запорный понос [27].

В отдельных случаях, клинические проявления НЛ не ограничиваются гастроинтестинальными симптомам. Развитие системных жалоб таких как: общая слабость, потливость, тахикардия, озноб, боли в области сердца, экстрасистолия, аритмия, головная боль, головокружение, ухудшение памяти, летаргия, боли в мышцах и суставах, аллергия, язвы слизистых полости рта и боль в горле, вызваны влиянием токсических метаболитов (*ацетальдегид, ацетонин, этанол, пептид и белковые токсины*) на сигнальную систему клеток [28;29]. Данные метаболиты образуются в кишечнике в процессе бактериальной ферментации лактозы условно-патогенными микроорганизмами [28; 30].

При наличии общих жалоб, важно представлять являются ли они случайными или результатом патологического процесса, как со стороны пищеварительного тракта (инфекция, аллергия на белок молока, целиакия, болезнь

Крона и др.), так, и поражения других органов, и систем (эндокринная, сердечно-сосудистая, нервная и др.) [27].

Симптомы диспепсии (вздутие живота, метеоризм, флатуленция) требуют исключить вклад других диетических источников в их развитие, а именно, бобов и капусты. Эти овощи содержат два неперевариваемых в тонком кишечнике сахара: стахиозу (тетрасахарид) и рафинозу (трисахарид), но при бактериальном гидролизе в толстой кишке, они выделяют большое количество кишечных газов [31].

Таким образом, клиника НЛ связана с приемом молока или содержащих лактозу продуктов. А вот степень выраженности симптомов, их сочетание и тяжесть состояния пациента определяют ряд причин: экспрессия энзима, уровень поражения энтероцита, в каком виде (ферментированность, осмоляльность и жирность лактозосодержащей пищи) молочный сахар поступает в организм, состав кишечного микробиоценоза, моторная функция кишечника, индивидуальное восприятие боли и дискомфорта, а также способность колоноцитов к поглощению воды и продуктов бактериального брожения дисахарида [25;27]. Отмечено, что осмотическая диарея развивается преимущественно у младенцев и детей младшего возраста, поскольку в этой возрастной группе колоноциты не могут реабсорбировать продукты брожения молочного сахара. У детей старшего возраста, всасывание и метаболизм молочной кислоты снижают осмотическую нагрузку и значительно уменьшают симптом диареи [19].

Отсутствуют достоверные доказательства связи между признаками НЛ и ее количеством, доставленным в кишечник [25]. Проведенные исследования показали, что у лиц с первичной гиполактазией взрослого типа, правильно подобранная доза дисахарида (с учетом массы тела индивидуума) не приводит к снижению толерантности лактозы и возникновению гастроинтестинальных нарушений, не зависимо от этнической принадлежности, пола и возраста [32].

ДИЕТОТЕРАПИЯ — ОСНОВНОЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ЛАКТОЗЫ

Построение и длительность диетотерапии определяются факторами, которые приводят к развитию симптомов интолерантности лактозы.

1. При врожденной ЛН (*alactasia congenital, CLD*) диета назначается с рождения. Детей переводят с грудного молока или стандартной молочной смеси на безлактозную смесь. Учи-

тывая тяжесть состояния, чаще всего стартовым продуктом служит смесь на основе глубокого гидролиза молочного белка. В последующем, возможен обмен на безлактозную молочную смесь. Строгий безлактозный рацион сопровождает этих детей на протяжении всей жизни, поскольку даже минимальное содержание молочного сахара в кондитерских изделиях, выпечке или лекарственных препаратах, провоцирует у них развитие тяжелой диареи. В работе Savilahti E. et al (1983) есть данные, что старшие дети и взрослые могут потреблять небольшое количество диетической лактозы, в зависимости от тяжести заболевания [33]. Скорее всего, это лица с врожденной алактазией тип Holzel.

2. При первичной ЛН (*гиполактазия взрослого типа, фенотип lactase non-persistence*) — прием лактозы зависит от клинических проявлений, чаще с некоторым ограничением после 5–6 летнего возраста. Дети раннего и дошкольного возраста, как правило, хорошо переносят молочный сахар [34]. В более старшей возрастной группе, когда происходит генетически детерминированное снижение экспрессии энзима с возможными проявлениями клиники интолерантности лактозы, *потребление лактозосодержащих продуктов несколько ограничивают, но не исключают полностью!*

После первоначально лактозолимитированной диеты, дисахарид постепенно увеличивают в рационе и вводят до тех пор, пока не будет достигнут порог непереносимости лактозы у пациента. На этом этапе, для предотвращения развития симптомов интолерантности лактозы, следует придерживаться следующих правил [16]:

- использовать максимально ферментированные (йогурты и другие кисломолочные продукты) и «зрелые» молочные продукты, в которых лактоза частично или полностью удалена в процессе изготовления продуктов (сливочное масло, мягкие и твердые сыры);
- употреблять лактозосодержащие продукты вместе с другими, преимущественно зерновыми блюдами и продуктами (например, каша с добавлением молока, молоко с булочкой и т.д.);
- распределять равномерно в течение дня потребление максимально допустимой дозы лактозы.

Выполнение этих простых правил, повышает общую переносимость молочного сахара, т.к. замедляет его высвобождение в тонком кишечнике.

Lapides RA (2018) в обзоре научной литературы, посвященной проблеме интолерантности лактозы, приводит свидетельства того, что однократная доза лактозы 11–12 г (что эквивалентно количеству лактозы, содержащейся примерно в одном стакане молока — 240 мл), вводимая самостоятельно на голодный желудок, не вызывает никаких, даже незначительных гастроинтестинальных симптомов у лиц с непереносимостью или мальдигестией лактозы, независимо от возраста и пола [34]. Молочный сахар в объеме 15–18 г хорошо усваивается, если его употребляют вместе с другими продуктами (зерновые, сахароза). У большинства индивидуумов с фенотипом *lactase non-persistence* одномоментное потребление молочного сахара в количестве 18 г и более, может спровоцировать развитие симптомов НЛ [34].

3. Младенцам с *транзиторной незрелостью ферментных систем пищеварительного тракта (транзиторная ЛН)*, рожденным раньше 34 недели гестации, предпочтительно, молочный сахар вводить постепенно, начиная с 26 недели гестации. В научных статьях по вопросам вскармливания недоношенных детей, отмечено, что использование у младенцев, рожденных раньше 26 нед., стандартной молочной смеси (с уровнем лактозы 6–7 г на 100 мл готового продукта), даже в минимальных объемах, способствует развитию у них не только диарейного синдрома с гемоколитом, но и метаболического ацидоза [35, 36]. В последнее время установлено, что активность энзима лактазы на 26–34 нед. гестации составляет около 30% от его активности на 36–38 нед. Поэтому, введение в рацион детей, рожденных на 26–34 нед. полного объема лактозы допускается к 3–4 месяцу жизни, в зависимости от срока гестации при рождении. Доношенные малыши, имеющие признаки морфо-функциональной незрелости к моменту рождения, обычно толерантны к высокой нагрузке молочного сахара (60–70 г) с 1–2 месяца жизни.

При хорошей лактации у матери, малышам с транзиторной ЛН и клиникой НЛ (недоношенным детям до 3–4 мес., доношенным до 1–2 мес.), можно рекомендовать экзогенное введение фермента лактазы в индивидуально подобранной дозе, с последующей постепенной отменой. Кокрейновский обзор, изучающий роль энтеральной добавки лактазы на антропометрические показатели и желудочно-кишечные симптомы у недоношенных детей, не обнаружил серьезных клинических преимуществ [37].

При гипогалактии или агалактии у матери, малышам в качестве докорма назначают низко-

или безлактозные молочные смеси, в зависимости от выраженности симптомов НЛ и степени зрелости.

4. У детей с острой или хронической патологией, сопровождающейся *вторичной ЛН и симптомами НЛ*, диета, в первую очередь подчиняется характеру основного заболевания и тяжести диспептических симптомов. Снижение количества потребляемой лактозы сохраняется, примерно, в течение 1–3 месяцев, пока не будет купировано воспаление слизистой оболочки тонкой кишки и восстановлена структура поврежденного энтероцита [38]. При необходимости, на острый период, назначают фермент лактаза [39, 40]. Расширение спектра вводимой лактозы, такое же, как и при первичной гиполактазии взрослого типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ. М.; 2019.
2. Мухина Ю.Г., Чубарова А.И., Гераскина В.П., Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., Скворцова В.А., Яцык Г.В. Вопросы детской диетологии. Рабочий протокол по диагностике и лечению лактазной недостаточности у детей. 2016; 1: 64–9.
3. Fassio F., Facioni M.S., Guagnini F. Lactose Maldigestion, Malabsorption, and Intolerance: A Comprehensive Review with a Focus on Current Management and Future Perspectives. *Nutrients*. 2018; 10(11).
4. West C.E., Renz H., Jenmalm M.C., Kozyrskyj A.L., Allen K.J., Vuillermin P., Prescott S.L., in-FLAME Microbiome Interest Group. The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 3–13.
5. Abrams S.A., Griffin I.J., Davila P.M. Calcium and zinc absorption from lactose-containing and lactose-free infant formulas. *Am J Clin Nutr*. 2002; 76: 442–6.
6. Norén O., Sjöström H. Structure, biosynthesis and regulation of lactase-phlorizin hydrolase. *Scand J Nutr*. 2001; 45: 156–60.
7. Harvey C.B., Fox M.F., Jeggo P.A., Mantei N., Povey S., Swallow D.M. Regional localization of the lactase-phlorizin hydrolase gene, LCT, to chromosome 2q21. *Ann Hum Genet*. 1993; 57: 179–85.
8. Morales E., Azocar L., Maul X., Perez C., Chianale J., Miquel J.F. The European lactase persistence genotype determines the lactase persistence state and correlates with gastrointestinal symptoms in the Hispanic and Amerindian Chilean population: a case-control and population-based study. *BMJ Open*. 2011; 1(1): e000125.
9. Wang Y., Harvey C.B., Hollox E.J., Phillips A.D., Poulter M., Clay P., Walker-Smith J.A., Swallow D.M. The genetically programmed down-regulation of lactase in children. *Gastroenterology*. 1998; 114: 1230–6.
10. 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; 8: 145–51.
11. Xu L., Sun H., Zhang X., Wang J., Sun D., Chen F., Bai J., Fu S. The –22018A allele matches the lactase persistence phenotype in northern Chinese populations. *Scand J Gastroenterol*. 2010; 45: 168–74.
12. Macholdt E., Slatkin M., Pakendorf B., Stoneking M. New insights into the history of the C-14010 lactase persistence variant in eastern and southern Africa. *Am J Phys Anthropol*. 2015; 156: 661–4.
13. Harvey C.B., Hollox E.J., Poulter M., Wang Y., Rossi M., Auricchio S., Iqbal T.H., Cooper B.T., Barton R., Sarner M., Korpela R., Swallow D.M. Lactase haplotype frequencies in Caucasians: association with the lactase persistence/non-persistence polymorphism. *Ann Hum Genet*. 1998; 62: 215–23.
14. Dzialanski Z., Barany M., Engfeldt P., Magnuson A., Olsson L.A., Nilsson T.K. Lactase persistence versus lactose intolerance: is there an intermediate phenotype? *Clin Biochem*. 2016; 49: 248–52.
15. Amiri M., Diekmann L., Von Köckritz-Blickwede M., Naim H. The Diverse Forms of Lactose Intolerance and the Putative Linkage to Several Cancers. *Nutrients*. 2015; 7: 7209–30.
16. Mattar R., de Campos Mazo D.F., Carrilho F.J. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012; 5: 113–21.
17. Kuokkanen M., Enattah N.S., Oksanen A., Savilahti E., Orpana A., Järvelä I. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia. *Gut*. 2003; 52: 647–52.
18. Соколова М.В., Васильев Е.В., Козлов А.И. и др. Полиморфизм C/T — 13910 регуляторного участка гена лактазы и распространенность гиполактазии в популяциях Евразии. *Экологическая генетика*. 2007; 5(3): 25–35.
19. Heine R.G., AlRefaee F., Bachina P. et al. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children — common misconceptions revisited *World Allergy Organ J*. 2017; 10(1): 41.
20. Kuokkanen M., Kokkonen J., Enattah N.S., Ylisaukko-Oja T., Komu H., Varilo T., Peltonen L., Savilahti E., Järvelä I. Mutations in the Translated Region of the Lactase Gene (LCT) Underlie Congenital Lactase Deficiency. *Am.J. Hum. Genet*. 2006; 78: 339–44.
21. 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; 1: 79–81.

22. Holzel A. Sugar malabsorption due to deficiencies of disaccharidase activities and of monosaccharide transport. *Arch. Dis. Child.* 1967; 42: 341–52.
23. Wanes D., Husein D.M., Naim H.Y. Congenital Lactase Deficiency: Mutations, Functional and Biochemical Implications, and Future Perspectives. *Nutrients.* 2019; 11(2).
24. Robayo-Torres C.C., Nichols B.L. Molecular differentiation of congenital lactase deficiency from adult-type hypolactasia. *Nutr Rev.* 2007; 65(2): 95–8.
25. Suchy F.J., Brannon P.M., Carpenter T.O., et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference: lactose intolerance and health. *Ann Intern Med.* 2010; 152: 792–6.
26. Hegar B., Widodo A. Lactose intolerance in Indonesian children. *J Clin Nutr.* 2015; 24(1): 31–40.
27. Lomer M.C., Parkes G.C., Sanderson J.D. Review article: lactose intolerance in clinical practice — myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27: 93–103.
28. 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; 81: 167–73.
29. Harrington L.K., Mayberry J.F. A re-appraisal of lactose intolerance. *Int J Clin Pract.* 2008; 62: 1541–6.
30. 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: 268–76.
31. Suarez F.L., Levitt M.D. An understanding of excessive intestinal gas. *Curr Gastroenterol Rep.* 2000; 2: 413–9.
32. Suarez F.L., Savaiano D.A. Lactose digestion and tolerance in adult and elderly Asian-Americans. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994; 59: 1021–4.
33. Savilahti E., Launiala K., Kuitunen P. Congenital lactase deficiency. A clinical study on 16 patients *Arch Dis Child.* 1983; 58(4): 246–52.
34. Lapidés R.A., Savaiano D.A. Gender, Age, Race and Lactose Intolerance: Is There Evidence to Support a Differential Symptom Response? A Scoping Review. *Nutrients.* 2018; 10(12): 1956.
35. Иванов Д.О., Новикова В.П., Петренко Ю.В., Аврелькина Е.В., Александрович Ю.С., Алешина Е.И., Андрущенко Н.В., Барабанова Л.В., Бельмер С.В., Бехтерева М.К., Богданова Н.М., Бойцова Е.А., Бржеский В.В., Васильева О.Е., Вильниц А.А., Власюк В.В., Воронин Д.В., Воронцова Л.В., Гармашов Ю.А., Гасилина Т.В., Горелова И.В., Горланов И.А. Мальабсорбция лактозы. В книге: Руководство по перинатологии. В двух томах. СПб.; 2019: 911–9.
36. Мухина Ю.Г., Чубарова А.И., Гераськина В.П. Современные аспекты проблемы лактазной недостаточности у детей раннего возраста. *Вопр. дет. диетол.* 2003; 1(1): 50–6.
37. Tan-Dy C.R., Ohlsson A. Lactase treated feeds to promote growth and feeding tolerance in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005: CD004591.
38. Бельмер С.В. Лактазная недостаточность: происхождение и пути коррекции. *Лечащий врач.* 2018; 2(7).
39. Новикова В.П., Богданова Н.М., Лапин С.В., Кузнецова Д.А. Опыт использования лактазы в жидкой форме для коррекции вторичной лактазной недостаточности у детей раннего возраста. В сборнике: Материалы XXVI Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». 2019: 168–70.
40. Новикова В.П., Богданова Н.М., Лапин С.В., Кузнецова Д.А. Вторичная лактазная недостаточность у детей первых месяцев жизни: заместительная терапия лактазой в жидкой форме. *Вопросы практической педиатрии.* 2019; 14(1): 26–32.

REFERENCE

1. Natsional'naya programma optimizatsii vskarmlivaniya detey pervogo goda zhizni v RF. [National program for optimizing the feeding of children in their first year of life in the Russian Federation]. M.; 2019. (in Russian).
2. Mukhina YU.G., Chubarova A.I., Geras'kina V.P., Bel'mer S.V., Gasilina T.V., Borovik T.E., Roslavtseva Ye.A., Skvortsova V.A., Yatsyk G.V. Voprosy detskoj diyetologii. [Questions of children's nutrition]. *Rabochiy protokol po diagnostike i lecheniyu laktaznoy nedostatochnosti u detey.* 2016; 1: 64–9. (in Russian).
3. Fassio F., Facioni M.S., Guagnini F. Lactose Maldigestion, Malabsorption, and Intolerance: A Comprehensive Review with a Focus on Current Management and Future Perspectives. *Nutrients.* 2018; 10(11).
4. West C.E., Renz H., Jenmalm M.C., Kozyrskyj A.L., Allen K.J., Vuillermin P., Prescott S.L., in-FLAME Microbiome Interest Group. The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135: 3–13.
5. Abrams S.A., Griffin I.J., Davila P.M. Calcium and zinc absorption from lactose-containing and lactose-free infant formulas. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76: 442–6.
6. Norén O., Sjöström H. Structure, biosynthesis and regulation of lactase-phlorizin hydrolase. *Scand J Nutr.* 2001; 45: 156–60.
7. Harvey C.B., Fox M.F., Jeggo P.A., Mantei N., Povey S., Swallow D.M. Regional localization of the lactase-phlorizin hydrolase gene, LCT, to chromosome 2q21. *Ann Hum Genet.* 1993; 57: 179–85.
8. Morales E., Azocar L., Maul X., Perez C., Chianale J., Miquel J.F. The European lactase persistence genotype determines the lactase persistence state and correlates with gastrointestinal symptoms in the Hispanic and Amerindian Chilean population: a case-control and population-based study. *BMJ Open.* 2011; 1(1): e000125.
9. Wang Y., Harvey C.B., Hollox E.J., Phillips A.D., Poulter M., Clay P., Walker-Smith J.A., Swallow D.M. The ge-

- netically programmed down-regulation of lactase in children. *Gastroenterology*. 1998; 114: 1230–6.
10. 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; 8: 145–51.
 11. Xu L., Sun H., Zhang X., Wang J., Sun D., Chen F., Bai J., Fu S. The –22018A allele matches the lactase persistence phenotype in northern Chinese populations. *Scand J Gastroenterol*. 2010; 45: 168–74.
 12. Macholdt E., Slatkin M., Pakendorf B., Stoneking M. New insights into the history of the C-14010 lactase persistence variant in eastern and southern Africa. *Am J Phys Anthropol*. 2015; 156: 661–4.
 13. Harvey C.B., Hollox E.J., Poulter M., Wang Y., Rossi M., Auricchio S., Iqbal T.H., Cooper B.T., Barton R., Sarner M., Korpela R., Swallow D.M. Lactase haplotype frequencies in Caucasians: association with the lactase persistence/non-persistence polymorphism. *Ann Hum Genet*. 1998; 62: 215–23.
 14. Dzialanski Z., Barany M., Engfeldt P., Magnuson A., Olsson L.A., Nilsson T.K. Lactase persistence versus lactose intolerance: is there an intermediate phenotype? *Clin Biochem*. 2016; 49: 248–52.
 15. Amiri M., Diekmann L., Von Köckritz-Blickwede M., Naim H. The Diverse Forms of Lactose Intolerance and the Putative Linkage to Several Cancers. *Nutrients*. 2015; 7: 7209–30.
 16. Mattar R., de Campos Mazo D.F., Carrilho F.J. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012; 5: 113–21.
 17. Kuokkanen M., Enattah N.S., Oksanen A., Savilahti E., Orpana A., Järvelä I. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia. *Gut*. 2003; 52: 647–52.
 18. Sokolova M.V., Vasil'yev Ye.V., Kozlov A.I. i dr. Polimorfizm S/T — 13910 reguljatornogo uchastka gena laktazy i rasprostranennost' gipolaktozii v populyatsiyakh Yevrazii. [C / T polymorphism — 13910 of the regulatory region of the lactase gene and the prevalence of hypolactosis in populations of Eurasia]. *Ekologicheskaya genetika*. 2007; 5(3): 25–35. (in Russian).
 19. Heine R.G., AlRefaee F., Bachina P. et al. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children — common misconceptions revisited *World Allergy Organ J*. 2017; 10(1): 41.
 20. Kuokkanen M., Kokkonen J., Enattah N.S., Ylisaukko-Oja T., Komu H., Varilo T., Peltonen L., Savilahti E., Järvelä I. Mutations in the Translated Region of the Lactase Gene (LCT) Underlie Congenital Lactase Deficiency. *Am.J. Hum. Genet*. 2006; 78: 339–44.
 21. 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; 1: 79–81.
 22. Holzel A. Sugar malabsorption due to deficiencies of disaccharidase activities and of monosaccharide transport. *Arch. Dis. Child*. 1967; 42: 341–52.
 23. Wanes D., Husein D.M., Naim H.Y. Congenital Lactase Deficiency: Mutations, Functional and Biochemical Implications, and Future Perspectives. *Nutrients*. 2019; 11(2).
 24. Robayo-Torres C.C., Nichols B.L. Molecular differentiation of congenital lactase deficiency from adult-type hypolactasia. *Nutr Rev*. 2007; 65(2): 95–8.
 25. Suchy F.J., Brannon P.M., Carpenter T.O., et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference: lactose intolerance and health. *Ann Intern Med*. 2010; 152: 792–6.
 26. Hegar B., Widodo A. Lactose intolerance in Indonesian children. *J Clin Nutr*. 2015; 24(1): 31–40.
 27. Lomer M.C., Parkes G.C., Sanderson J.D. Review article: lactose intolerance in clinical practice — myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27: 93–103.
 28. 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; 81: 167–73.
 29. Harrington L.K., Mayberry J.F. A re-appraisal of lactose intolerance. *Int J Clin Pract*. 2008; 62: 1541–6.
 30. 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: 268–76.
 31. Suarez F.L., Levitt M.D. An understanding of excessive intestinal gas. *Curr Gastroenterol Rep*. 2000; 2: 413–9.
 32. Suarez F.L., Savaiano D.A. Lactose digestion and tolerance in adult and elderly Asian-Americans. *Am.J. Clin. Nutr*. 1994; 59: 1021–4.
 33. Savilahti E., Launiala K., Kuitunen P. Congenital lactase deficiency. A clinical study on 16 patients *Arch Dis Child*. 1983; 58(4): 246–52.
 34. Lapidus R.A., Savaiano D.A. Gender, Age, Race and Lactose Intolerance: Is There Evidence to Support a Differential Symptom Response? A Scoping Review. *Nutrients*. 2018; 10(12): 1956.
 35. Ivanov D.O., Novikova V.P., Petrenko YU.V., Avrel'kina Ye.V., Aleksandrovich Yu.S., Aleshina Ye.I., Andrushenko N.V., Barabanova L.V., Bel'mer S.V., Bekhtereva M.K., Bogdanova N.M., Boytsova Ye.A., Brzheskiy V.V., Vasil'yeva O. Ye., Vil'nits A.A., Vlasjuk V.V., Voronin D.V., Vorontsova L.V., Garmashov Yu.A., Gasilina T.V., Gorelova I.V., Gorlanov I.A. Mal'absorbtsiya laktozy. [Lactose malabsorption]. V knige: Rukovodstvo po perinatologii. V dvukh tomakh. SPb.; 2019: 911–9. (in Russian).
 36. Mukhina Yu.G., Chubarova A.I., Geras'kina V.P. Sovremennyye aspekty problemy laktaznoy nedostatochnosti u detey rannego vozrasta. [Modern aspects of the prob-

- lem of lactase deficiency in young children]. *Vopr. det. diyetol.* 2003; 1(1): 50–6. (in Russian).
37. Tan-Dy C.R., Ohlsson A. Lactase treated feeds to promote growth and feeding tolerance in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005: CD004591.
38. Bel'mer S. V. Laktaznaya nedostatochnost': proiskhozhdeniye i puti korrektsii. [Lactase deficiency: origin and correction]. *Lechashchiy vrach.* 2018; 2(7). (in Russian).
39. Novikova V.P., Bogdanova N.M., Lapin S.V., Kuznetsova D.A. Opyt ispol'zovaniya laktazy v zhidkoy forme dlya korrektsii vtorichnoy laktaznoy nedostatochnosti u detey rannego vozrasta. [The experience of using lactase in liquid form for the correction of secondary lactase deficiency in young children]. *V sbornike: Materialy XXVI Mezhdunarodnogo Kongressa detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG «Aktual'nyye problemy abdominal'noy patologii u detey».* 2019: 168–70. (in Russian).
40. Novikova V.P., Bogdanova N.M., Lapin S.V., Kuznetsova D.A. Vtorichnaya laktaznaya nedostatochnost' u detey pervykh mesyatsev zhizni: zamestitel'naya terapiya laktazoy v zhidkoy forme. [Secondary lactase deficiency in children of the first months of life: replacement therapy with lactase in liquid form]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2019; 14(1): 26–32. (in Russian).