



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-236-4-81-111>

Разработчики:

Научное общество гастроэнтерологов России,
Российское научное медицинское общество терапевтов.

Принято на секционных заседаниях

27-го Съезда Научного общества гастроэнтерологов России
15 ноября 2024 г.
и 29-го Национального Конгресса Терапевтов 21 ноября 2024 г.

Моно- и дисахаридазная недостаточность вкпе с пищевой аллергией на молоко и глютенотой энтеропатией. Пособие для практических врачей

Лазебник Л.Б.¹, Ситкин С.И.^{2,3}, Орешко Л.С.³, Лялюкова Е.А.⁴, Ткаченко Е.И.⁵

- ¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Долгоруковская, д. 4, Москва, Россия)
- ² Федеральное государственное бюджетное учреждение «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, (ул. Аккуратова, д. 2, г. Санкт-Петербург, 197341, Россия)
- ³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Кирочная, 41, г. Санкт-Петербург, Россия)
- ⁴ Федеральное государственное учреждение высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, (ул. Ленина, д. 12, Омск, 644099, Россия)
- ⁵ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования Военно- медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, (ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, 194044, Россия)

Для цитирования: Лазебник Л.Б., Ситкин С.И., Орешко Л.С., Лялюкова Е.А., Ткаченко Е.И. Моно- и дисахаридазная недостаточность вкпе с пищевой аллергией на молоко и глютенотой энтеропатией. Пособие для практических врачей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(4): 81–111 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-236-4-81-111

Mono- and disaccharidase deficiency coupled with food allergy to milk and gluten enteropathy. Guide for practicing physicians

L.B. Lazebnik¹, S.I. Sitkin^{2,3}, L.S. Oreshko³, E.A. Lyalyukova⁴, E.I. Tkachenko⁵

- ¹ Russian University of Medicine, (4, Dolgorukovskaya Str., 127006, Moscow, Russia)
- ² Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, (2, str. Akkuratova, St. Petersburg, 197341, Russia)
- ³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, (41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, Russia)
- ⁴ Omsk State Medical University, (12, Lenina str., 64409, Omsk, Russia)
- ⁵ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, (6, Akademika Lebedev Str., St. Petersburg, 194044, Russia)

For citation: Lazebnik L.B., Sitkin S.I., Oreshko L.S., Lyalyukova E.A., Tkachenko E.I. Mono- and disaccharidase deficiency coupled with food allergy to milk and gluten enteropathy. Guide for practicing physicians. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(4): 81–111. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-236-4-81-111

EDN: CGQUGX



В предлагаемом широкому кругу врачей практическом пособии мы никак не затрагиваем всемирно известные вопросы снижения толерантности к глюкозе при всех известных вариантах развития сахарного диабета 1-го, 2-го и 3-го типов. Внимание читателей обращено на интестинальные проблемы переносимости сахаридов, вопросы профилактики и устранения этих нежелательных явлений.

Пищевая непереносимость

Пищевая непереносимость – это негативная реакция, часто отсроченная, на продукт питания, напиток, пищевую добавку или вещество, содержащееся в продуктах питания, которая вызывает симптомы в одном или нескольких органах и системах организма, но обычно не связана с пищевой аллергией. Термин «пищевая гиперчувствительность» используется для обозначения как пищевой непереносимости, так и пищевой аллергии.

Пищевая аллергия – это иммунная реакция, обычно IgE-реакция, вызванная высвобождением гистамина, но также включающая в себя иммунные реакции, не связанные с Ig E. Из-за этого механизма аллергия обычно проявляется в виде немедленной реакции (от нескольких минут до нескольких часов) на продукты питания.

Причины пищевой непереносимости:

Хронические заболевания пищеварительного тракта – наиболее часто распространенный т.н. «синдром раздражённого кишечника» – абдоминальный болевой синдром, диарея или запор, метеоризм, мальабсорбция, произвольно объединяющий все воспалительно-дистрофические заболевания и нейро-дегенеративные заболевания кишки, нередко служащий причиной диагностических ошибок.

Дисбаланс микрофлоры кишечника, от которого страдает усвоение пищи и возникают реакции непереносимости, нехватка ферментов, которые расщепляют компоненты пищи. Например, при лактазной недостаточности в организме мало фермента лактазы, отвечающего за переваривание молочного сахара (лактозы). При повышенной проницаемости эпителиального кишечного барьера

Пищевая непереносимость может быть классифицирована в зависимости от механизма её возникновения. Непереносимость может быть вызвана отсутствием определённых химических веществ или ферментов, необходимых для переваривания пищевого продукта, как в случае с наследственной непереносимостью фруктозы. Она может быть вызвана нарушением способности организма усваивать питательные вещества, как при нарушении всасывания фруктозы. Пищевая непереносимость может быть вызвана естественными химическими веществами, содержащимися в продуктах, как в случае с чувствительностью к салицилатам. Лекарства растительного происхождения, такие как аспирин, также могут вызывать подобные реакции [1, 2, 3].

(т.н. «дырявая кишка» – “leaky gut”) токсические продукты метаболизма свободно проникают в кров- и лимфоток, печень, приводя к развитию системных токсических эффектов.

Повышенная чувствительность к определённым веществам в пищевых продуктах с развитием истинной и ложной пищевой аллергии. Так, гистамин, содержащийся в ферментированных сырах, копчёностях или красном вине, у некоторых людей провоцирует псевдоаллергические реакции.

В нашем «Пособии для практических врачей» мы попытались осветить лишь некоторые фрагменты проблем пищевой непереносимости, и именно причины, клиническую картину и лечебные подходы к дисахаридазной недостаточности и некоторых клинически ассоциированных состояний.

Содержание углеводов в сельскохозяйственных и пищевых продуктах

Углеводы содержатся в различной сельскохозяйственной и пищевой продукции. Это овощи, фрукты, крупы, молочные, кулинарные продукты и сладости.

Овощи

Многие овощи содержат сложные углеводы, особенно крахмалистые. Некоторые из них – картофель, сладкий картофель (батат), тыква, кукуруза, морковь и пр. Зелёные листовые овощи (шпинат, салат, капуста) содержат мало углеводов.

Фрукты

Фрукты содержат простые углеводы (фруктозу) и клетчатку. Некоторые из них – яблоки, бананы, груши, апельсины, ягоды, виноград, манго рекомендуют включать в рацион в умеренных количествах, т.к. они содержат много фруктозы.

Крупы

Некоторые крупы, содержащие углеводы – овёс, бурый рис, гречка, киноа, цельнозерновой хлеб, макароны из твёрдых сортов пшеницы и пр.

Молочные продукты

Молоко, йогурт, кефир и другие молочные продукты содержат лактозу (молочный сахар). В некоторых из них меньше лактозы и больше белка – например, в греческом йогурте.

Содержание углеводов в хлебо-булочных и кондитерских изделиях

Количество варьирует в зависимости от вида изделия. При расчёте пищевой и энергетической ценности готовых изделий учитывается количество усвояемых углеводов (глюкоза, фруктоза, галактоза,

сахароза, декстрины, крахмал). Неусвояемые углеводы (пищевые волокна или балластные вещества – целлюлоза, гемицеллюлоза и пектиновые вещества, не учитываются.

Переваривание углеводов

Рот

В полости рта начинается первичное расщепление углеводов под действием фермента слюны – амилазы. Так, крахмал (и гликоген) расщепляется до мальтозы, мальтотриозы и декстринов. Процесс идёт только при щелочном pH (опти-

мум – pH 6,0–7,0). Теоретически в ротовой полости может произойти полный гидролиз углеводов, но практически этого не происходит, так как пища в ротовой полости задерживается не более 15–20 секунд.

Желудок

Кислой среде желудка пища амилаза слюны инактивируется, поэтому в желудке происходит только частичный гидролиз дисахаридов сахарозы и мальтозы. Переваренная пища смешивается с желудочным соком и выводится отдельными порциями

в двенадцатиперстную кишку. Время полной эвакуации смешанной пищи из желудка здорового взрослого человека – 6–10 часов. Пища, богатая углеводами, быстрее эвакуируется из желудка, чем богатая белками.

Кишечник

Дальнейшее переваривание углеводов происходит в тонком кишечнике. В двенадцатиперстной кишке пищеварение происходит при участии α -амилазы поджелудочной железы – углеводы гидролизуются до декстринов и дисахаридов.

Кишечный сок содержит ферменты: глюкоамилазу и гликозидазы, а также лактазу, сахаразу и мальтазу, которые переваривают углеводы в простые сахара. Моносахариды, образовавшиеся в результате переваривания, всасываются эпителиальными клетками

тощей и подвздошной кишок с помощью специальных механизмов транспорта через мембраны клеток. Транспорт моносахаридов может осуществляться разными способами: путём облегчённой диффузии и активного транспорта. Всосавшиеся моносахариды в кишечнике по системе воротной вены поступают в печень. Здесь значительная часть задерживается и превращается в гликоген. Часть глюкозы попадает в общий кровоток и разносится по организму и используется как источник энергии.

Системная регуляция

Процесс переваривания углеводов регулируется различными факторами, особенно железами внутренней секреции. Например: всасывание глюкозы усиливается гормонами надпочечников, гипофиза, щитовидной и поджелудочной желез. Усиливают всасывание глюкозы серотонин и ацетилхолин. Несколько замедляет этот процесс гистамин, а соматостатин значительно тормозит. Общий принцип регуляции: раздражение пищей любого отдела пищеварительного тракта вызывает усиление активности нижележащих отделов и торможение вышележащих.

А.М. Уголевым сформулирована классическая концепция пристеночного пищеварения, согласно которой процесс деполимеризации пищи в кишечнике человека осуществляется последовательно

тремя механизмами: внеклеточным, внутриклеточным и мембранным.

Полостное, внеклеточное, пищеварение происходит в просвете тонкой кишки и сочетается с мембранным и внутриклеточным. Мембранное пищеварение, осуществляющееся на границе внеклеточной и внутриклеточной мембран, и реализуется преимущественно ферментами слизистой оболочки (компонентами микробиоты) тонкой кишки, связанными со структурами апикальной мембраны энтероцитов. Внутриклеточное пищеварение подразделяется на молекулярное и везикулярное и осуществляется в слоях стенки тонкой кишки [4].

Общая схема переваривания и всасывания углеводов, как элементов питания, представлена на рис. 1.

Структура углеводов

Сахароза, наряду с моносахаридами фруктозой и глюкозой, присутствует во многих фруктах, таких как бананы, персики, вишня, черешня, виноград, а также в мёде и других пищевых продуктах [5].

Сахара (углеводы) необходимы для обеспечения энергетических и пластических потребностей организма, а моносахариды являются их неотъемлемым компонентом. Структурная схема углеводов представлена на рис. 2.

В рационе человека наиболее распространёнными дисахаридами являются лактоза и сахароза.

Лактоза (молочный сахар) является основным углеводом молока и молочных продуктов, а сахароза-изомальтоза – обязательный компонент так называемой «западной» диеты, включающей различные кондитерские изделия (шоколад, печенье и др.) и сладкие напитки.

Рисунок 1.
Общая схема
переваривания
и всасывания
углеводов

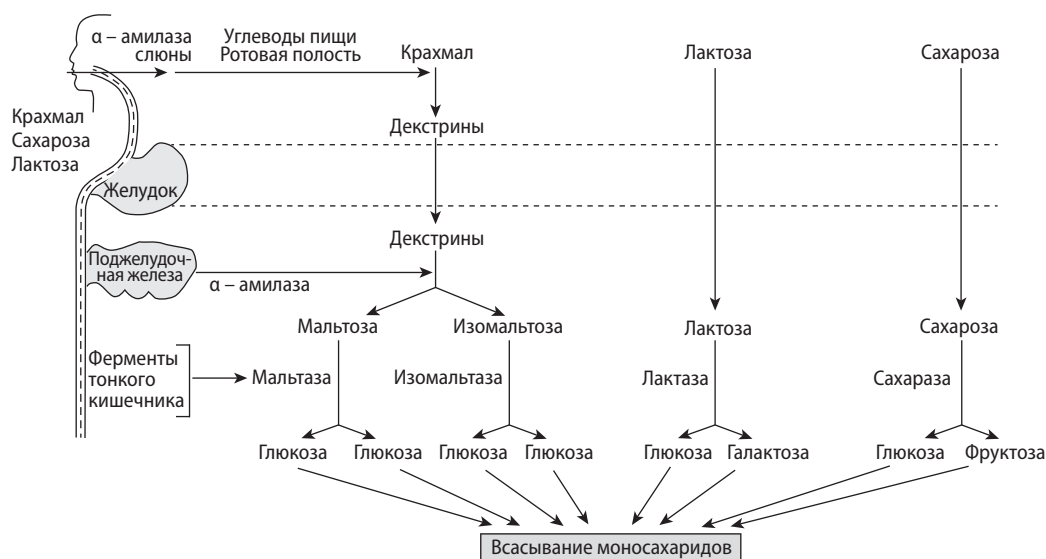


Рисунок 2.
Структурная схема
углеводов



Моносахариды

Глюкоза в организме является основным источником энергии, также средством медицинского назначения, широко используется в кондитерском деле и промышленности.

Фруктоза самый сладкий природный моносахарид, используется как подсластитель в пищевой промышленности.

Галактоза – основной компонент лактозы (молочного сахара), любого молока животного происхождения.

Рибоза и дезоксирибоза являются структурными элементами АТФ, РНК и ДНК.

Арабиноза (ксилоза, ликсоза) – встречается в растениях и микроорганизмах.

Манноза встречается в полисахаридах и гликопротеинах.

Моносахарид, у которого карбонильная группа расположена в конце цепи, называется альдоза и представляет собой альдегид.

При любом другом положении карбонильной группы моносахарид называется кетоза и является кетоном.

В зависимости от длины углеродной цепи (от трёх до десяти атомов) различают триозы, тетроз, пентозы, гексозы, гептозы и так далее.

Среди них наибольшее распространение в природе получили пентозы и гексозы.

Основное всасывание пищевых моносахаридов осуществляется микроворсинками эпителия в начальной части 12-типерстной кишки и проксимальном отделе тощей. Глюкоза и галактоза доставляется внутрь клетки белком-переносчиком SGLT1, фруктоза – GLUT5.

Фруктоза – моносахарид, содержащийся в меде, фруктах и многих овощах, потребляемых ежедневно. Он также является компонентом основного подсластителя – сахарозы, содержащейся в большинстве сладостей и сиропов. Небольшое количество фруктозы также вырабатывается в человеческом мозге через полиольный путь.

Фруктоза и недостаточность альдозазы В

Наследственная непереносимость фруктозы (мальабсорбция фруктозы, фруктоземия) – патология пищеварения, обусловленная врожденным дефицитом фермента альдозазы В. Это аутосомно-

рецессивное заболевание, вызванное мутацией ALDOB-гена, расположенного в локусе q22.3 9-й хромосомы. Ген кодирует фермент фруктозо-1-альдозазу печени.

У пациентов с наследственной непереносимостью фруктозы выявлено 8 типов структурных генов дефицита альдолазы В. Известно около 30 различных мутаций, наиболее распространенные из которых – миссенс-мутации A150P, A175D и N335K, которые в совокупности составляют около 80% мутантных аллелей. Риск рождения больного ребенка у родителей – носителей патологических генов при каждой новой беременности составляет 25%.

В норме фруктоза должна абсорбироваться в тонком кишечнике, при непереносимости она достигает толстого, там ферментируется бактериями с выделением газа, в том числе водорода и метана, что клинически проявляется метеоризмом, болью в животе, диареей. Это состояние может быть одной из причин синдрома регургитации, руминации, циклической рвоты, кишечной колики и других диспептических проявлений у детей первого года жизни, а у взрослых – функциональных нарушений пищеварения, синдрома раздраженного кишечника, цирроза печени, почечной недостаточности и др. [6].

Наследственная непереносимость фруктозы – аутосомно-рецессивное заболевание с мутацией в гене альдолазы В, дефицит которой приводит к накоплению фруктозо-1-фосфата в печени, торможению распада гликогена. При не назначении безфруктозной диеты нарушения функций печени прогрессируют, в дальнейшем развивается цирроз печени [7].

Непереносимость фруктозы связана с нарушением транспорта фруктозы в кишечнике, что приводит к её накоплению и симптомам, схожим с лактозной непереносимостью.

Галактоза и недостаточность галактазы

Галактоза – моносахарид из группы гексоз, один из простых сахаров, изомер глюкозы, отличается от глюкозы пространственным расположением водородной и гидроксильной групп у 4-го углеродного атома.

Галактоза в организме человека имеется в составе лактозы, группоспецифических полисахаридов, цереброзидов, кератосульфата, входит в состав дисахаридов (лактозы и лактулозы), присутствует в олигосахаридах (мелибиозе, рафинозе, стахиозе), входит в состав некоторых гликозидов, растительных и бактериальных полисахаридов (камедей, слизей, галактанов, пектиновых веществ, гемипеллюлоз), а также некоторых микроорганизмов.

Может существовать в двух формах – α-галактоза и β-галактоза.

Альфа-галактозидаза (α-галактозидаза, α-galactosidase), мелибиаза (melibiase) – фермент группы гликозид-гидролаз, способный отщеплять терминальные нередуцирующие остатки α-D-галактозы от α-D-галактозидов, как правило, с сохранением их оптической конфигурации, в частности, от галактозных олигосахаридов, галактоманнанов и галактолипидов, до легко метаболизирующихся более простых форм, помогает переваривать сложные углеводы с высоким газообразующим потенциалом, содержащиеся в хлебе, хлебобулочных изделиях, зерновых,

Непереносимость сорбита и других полиолов возникает из-за их неполного усвоения, что также вызывает осмотический эффект и брожение в кишечнике.

Непереносимость лактозы и фруктозы может быть ассоциирована с депрессией, возможно связанной с нарушением всасывания триптофана, а элиминация фруктозы из диеты достоверно улучшает симптомы депрессии у некоторых пациентов в толстом кишечнике неабсорбированная фруктоза ферментируется бактериями с высвобождением короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) и газов (водорода, метана и оксида углерода). Поскольку субстрат полностью ферментируется в проксимальном отделе толстой кишки и, возможно, дистальном отделе тонкой, быстрое образование газа в результате ферментации может приводить к локальному растяжению просвета кишки и возникновению симптомов СРК (пока не произойдет его последующая абсорбция или метаболизация). Короткоцепочечные жирные кислоты изменяют pH кишечного содержимого, обеспечивают энергетический субстрат для кишечного эпителия, нарушают натриевый и водный обмен и стимулируют моторику кишечника. Это влияние продуктов ферментации на моторную функцию кишечника может быть полезным для понимания нарушения привычной модели опорожнения кишки. выявленная Распространенность непереносимости фруктозы была достоверно выше среди пациентов с СРК, как с диареей, так и с запором [8].

Радикальными методами лечения и профилактики является исключение из пищевого режима фруктов и продуктов, содержащих фруктозу – эмпирический подбор и диета FODMAP [9, 10].

картофеле, овощах и фруктах. Попадая в неизменном виде в толстый кишечник, олигосахариды сбраживаются бактериями с высвобождением избыточного количества газов, что приводит к вздутию, урчанию, болям в животе и императивным позывам к освобождению кишечника от газов (флатуленции).

Альфа-галактозидаза входит в состав биологически активных добавок, предназначенных для снижения метеоризма после употребления продуктов, богатых ферментируемыми углеводами, в первую очередь бобовых культур (фасоль, горох и другие), приём в дозировках 300–1200 международных единиц.

Врождённый дефицит α-галактозидазы (GLA) является причиной болезни Фабри (болезнь Андерсона – Фабри, англ. Anderson – Fabry disease) – редкого генетически детерминированного заболевания с X-сцепленным типом наследования, из группы лизосомных болезней накопления, вызванного нарушением метаболизма сфинголипидов, имеет широкий спектр клинических симптомов – более необычного характера, пониженного потоотделения, мелких красновато-фиолетовых безболезненных папул на коже, хронической болезни почек, ослабления слуха и пр. Активность альфа-галактозидазы в крови у мужчин всегда снижена, у женщин может быть около нижней границы нормы.

Бета-галактозидаза (β -галактозидаза, β -galactosidase, бета-гал или β -гал; систематическое название β -D-галактозид галактогидролаза) – фермент группы гликозид-гидролаз, который катализирует гидролиз концевых нередуцирующих остатков β -D-галактозы в β -D-галактозидах. β -галактозидаза является ключевым ферментом в процасщепления молекул декстринов и крахмала с образованием глюкозы для выработки энергии и источником углерода за счёт расщепления лактозы на галактозу и глюкозу. β -галактоза содержится в молочных продуктах – йогурте, сметане, некоторых сырах и пр., которые обрабатываются ферментом для расщепления лактозы перед усвоением в качестве пищевого продукта.

Бета-галактозидаза (фактически лактаза), катализирующая расщепление лактозы, поми-

мо энтероцитов содержится в пробиотических микроорганизмах (бифидо- и лактобактериях), флавоноидах (веществ антиоксидантного действия) и веществах, влияющих на энергетический обмен [11].

Врожденный дефицит β -галактозидазы приводит к галактосиалидозу (мукополисахаридозу IV типа) или синдрому Моркио – наследственному заболеванию из группы лизосомных болезней накопления, впервые описано L. Morquio в 1929 г. Проявляет себя значительными деформациями скелета, особенно грудной клетки. В отличие от других типов мукополисахаридозов, IV тип характеризуется отсутствием снижения интеллекта, помутнения роговицы, гепатоспленомегалии и гротескных черт лица [12, 13].

Короткоцепочные простые сахара – олигосахариды (ди- и трисахариды)

Расщепление олигосахаридов до моносахаридов, или пристеночное пищеварение, осуществляется ферментативно энтероцитами, локализованными в щеточной кайме ворсинок тонкой кишки. В женском молоке галактоолигосахариды являются самой большой фракцией углеводов после лактозы, их концентрация составляет около 12–14 г/л.

Дисахариды:

- сахароза (глюкоза+фруктоза);
- лактоза (глюкоза+галактоза);
- мальтоза (глюкоза+глюкоза).

Трисахариды:

- рафиноза (галактоза+глюкоза+фруктоза) и пр.

Дисахарид лактулоза, не встречающийся в природе, представляет собой остатки галактозы и фруктозы, в основе получения ее искусственным путем лежит изомеризация лактозы, внесена в список основных лекарственных средств ВОЗ, в медицине используется как осмотическое слабительное средство [14].

Остатки непереваренных в тонкой кишке олигосахаридов перистальтическими волнами перемещаются в толстую кишку, где ферментируются компонентами микробиома, трансформируясь в короткоцепочные жирные кислоты (ацетат,

пропионат, бутират), становятся элементами метаболизма.

Ферментативных систем различных бактерий селективно используют различные нутриенты, что позволило условно выделить бактерии с преимущественно сахаролитической активностью, основным энергетическим субстратом которых являются углеводы (характерно в основном для сапрофитной флоры); с преимущественной протеолитической активностью, использующей белки для энергетических целей (характерно для большинства представителей патогенной и условно-патогенной флоры), и смешанной активностью [15].

Полисахариды

Полисахариды представляют собой длинноцепочечные углеводы растительного происхождения, и обладают выраженным пребиотическим эффектом.

Один из пребиотиков фруктан инулин, представляющий собой цепочку молекул фруктозы, является неотъемлемым компонентом питания микроорганизмов кишечника для поддержания микробиотического альфа-равновесия. В больших количествах содержится в артишоках, цикории, топинамбуре, луке, бананах и пр. Медицинские эффекты – способствует нормализации липидного и гликемического профиля сыворотки крови, повышает всасывание кальция, однако перегрузка пищевой фруктозой (добавленными сахарами) может привести к развитию и прогрессированию МАЖБП, стеатогепатита и фиброза печени.

Целлобиоза – нерастворимая пищевая клетчатка, является структурным компонентом целлюлозы, промежуточный продукт превращения растительной биомассы в полезную энергию. Не всасывается в кишечнике, транспортируясь через желудочно-кишечный тракт.

Полисахарид целлюлоза (пищевые волокна) является самым распространенным на Земле полимером, состоящим из тысяч остатков глюкозы. Не переваривается человеческим организмом (отсутствует фермент целлюлазы), но необходима для осуществления жизнедеятельности, т.к. является пребиотиком для микрофлоры кишечника, обязательным компонентом пристеночного пищеварения, определяет перистальтику кишки и формирование каловых масс.

Т. о., сахара могут быть отнесены к понятию «Пребиотические вещества – это непереваренные пищевые вещества, избирательно стимулирующие рост и/или биологическую активность одного или ограниченного числа представителей защитной микрофлоры кишечника человека, способствующие поддержанию ее нормального состава и биологической активности» [16, 17].

Результатом кишечного метаболизма всех сахаридов является брожение с получением конечных продуктов: спиртовое – этанола, молочнокислое – молочной кислоты и маслянокислое – масляной кислоты.

Результатом белкового брожения является образование аминов, фенолов и аммиака, являющихся в конечном итоге продуктами токсическими.

Выделяемые в результате брожения в поперечно-ободочной кишке газы – водород, углекислый газ,

метан, сероводород в физиологических количествах всасываются в кровь и накапливаются в толстой кишке для физиологического газоизвержения, но в избыточных служат причиной системной токсемии с негативными последствиями и развитием т.н. «синдрома раздраженной кишки», а в последующем и колоректального рака.

При определенных обстоятельствах и короткоцепочечные олигосахариды (бобовые, лук, чеснок и пр.), так и полисахариды пищевых волокон, т.е. содержащиеся в картофеле, рисе, бобовых в виде растворимой клетчатки пектины, инулин, бета-глюканы, крахмал, а также все моносахариды – лактоза, сахароза-изомальтоза, галактоза могут вызывать нежелательные эффекты (спазмы и боли в животе, метеоризм и осмотическую диарею – т.н. «синдром раздраженной кишки» и «синдром избыточного бактериального роста»).

Ферменты дисахаридазы

В организме человека ферменты дисахаридазы вырабатываются в щеточной кайме стенки тонкой кишки.

В просвете кишечника активность специфических дисахаридаз низка, они активны на поверхности эпителиальных клеток кишечника.

Генетический или приобретенный дефект может вызвать непереносимость или неэффективность одной или нескольких ассоциативно функционирующих дисахаридаз.

Дисахаридазы – локализованные в щеточной кайме энтероцитов и входящие в состав компонентов кишечного микробиома ферменты, расщепляющие сложные сахара – олиго- и полисахариды до простых моносахаридов (глюкозы, галактозы, фруктозы и пр.), поступающих в клетку и обеспечивающих нормальную жизнедеятельность целостного организма.

При гидролизе дисахариды расщепляются на моносахариды за счёт разрыва гликозидных связей между ними.

Дисахаридазы мембраны щеточной каймы эпителия тонкой кишки расщепляют дисахариды на

моносахариды – глюкозу, фруктозу и галактозу, которые затем всасываются и метаболизируются.

Лактаза расщепляет лактозу на глюкозу и галактозу, а сахараза-изомальтаза – различные сложные углеводы, такие как крахмал, а также сахарозу, мальтозу и изомальтозу. При гидролизе сахарозы образуются глюкоза и фруктоза, при гидролизе мальтозы и изомальтозы – две молекулы глюкозы [18].

Ферментный комплекс сахараза-изомальтаза в кишечнике человека отвечает практически за всю активность сахаразы и примерно за 60–80% активности мальтазы. Сахараза (инвертаза) расщепляет (катализирует гидролиз) сахарозы на глюкозу и фруктозу, всасывающиеся в кишечнике [19].

Следствием врожденной или приобретенной дисахаридазной недостаточности является накопление сложных сахаров в просвете и стенке кишки, нарушение пристеночного и внутрипросветного пищеварения, развитие дисбиоза, броидильных и воспалительных процессов, мальабсорбции и алиментарной недостаточности.

Функции дисахаридаз:

Активность дисахаридаз наиболее высока в средней части тощей кишки и наиболее низка – в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки и терминальном отделе подвздошной кишки [20].

- лактаза расщепляет лактозу (молочный сахар) на галактозу и глюкозу;
- изомальтаза расщепляет изомальтозу до глюкозы;
- сахараза расщепляет сахарозу (обычный столовый сахар) на фруктозу и глюкозу; активность может снижаться после поступления в организм большого количества сладостей;
- сахараза-изомальтаза расщепляет сложные сахара (столовый сахар) и крахмалистые сахара-декстрины;
- мальтаза расщепляет мальтозу на две молекулы глюкозы;

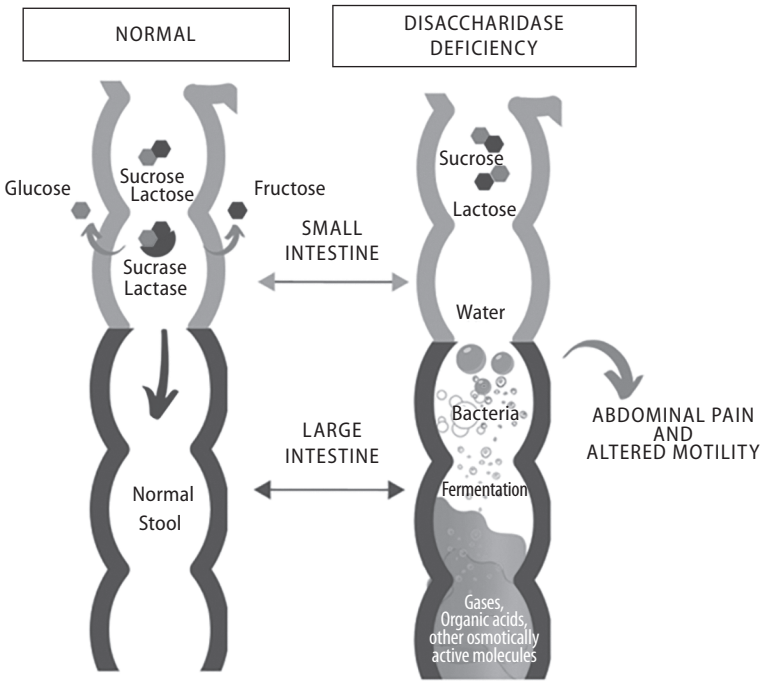
- глюкоамилаза расщепляет молекулы декстринов и крахмала до глюкозы;
- трегалаза гидролизует трегалозу (грибной сахар) на две молекулы глюкозы;
- альфа-галактозидаза (мелибиаза, гликозид-гидролаза) расщепляет терминальные галактозные олигосахариды до моносахаридов;
- бета-галактозидаза (галактогидролаза) – расщепляет молекулы декстринов и крахмала (а также лактозы) на галактозу и глюкозу.

Дефицит либо какой-либо одной, либо нескольких, либо всего комплекса природных дисахаридаз обозначается терминами моно-, олиго- и пандисахаридазная недостаточность.

Полисахаридазы расщепляют длинные цепи (целлюлозу, инулин и др.).

Гликозид-гидролазы (*карбогидразы* – устар.) – общее название всех ферментов, участвующих в утилизации сахаров.

Рисунок 3. Клинические последствия дефицита дисахаридаз



Распространенность дисахаридазной недостаточности

Дефицит дисахаридаз приводит к нарушению усвоения углеводов в тонкой кишке и развитию тонко- и толстокишечного дисбиоза (рис. 3). Данные о распространенности дисахаридазной недостаточности противоречивы, основаны на различных методах выявления, при этом генетические тесты дают более высокие показатели распространенности, нежели тесты на водородную дыхательную пробу.

В целом распространенность первичной дисахаридазной недостаточности в Европе варьирует от 2% до 70%, но касается в основном только лактазной недостаточности. Ниже мы приводим предлагаемую нами классификацию дисахаридазной недостаточности, адаптировав к ней известную ситематизацию форм лактазной недостаточности Cash BD с соавт. [21].

Классификация дисахаридазной недостаточности (НОГР – 2025)

Таблица 1.

По количеству установленных причин:	• монодисахаридазная; • олигодисахаридазная; • пандисахаридазная.
По генезу:	• врожденная; • приобретенная.
По генезу:	• алиментарная (указываются выявленные продукты питания); • дисбиотическая (указываются выявленные патогенные штаммы); • дистрофическая; • лекарственная (указываются наименования лекарственных препаратов, возможно и торговые); • поствоспалительная (указывается перенесенное или переносимое заболевание).
По характеру течения:	• впервые развившаяся, • рецидивирующая, • постоянная.

Cash B.D. с соавт. приводят описательную ситематизирующую картину лактазной недостаточности:

- первичный дефицит лактазы (наиболее распространенная причина) характеризуется снижением активности лактазы с возрастом (симптомы проявляются в подростковом возрасте или у взрослых);

- вторичный дефицит лактазы развивается на фоне воспалительных и других заболеваний или состояний, повреждающих слизистую оболочку тонкой кишки, таких как кишечные инфекции, в том числе вызванные ротавирусом и лямблиями, целиакия, болезнь Крона, СИБР, состояния на фоне химиотерапии, антибиотикотерапии, состояния после хирургических вмешательств и лучевой терапии;

- врожденный дефицит лактазы (наиболее редкая причина, описано около 40 случаев, в основном у младенцев в Финляндии) характеризуется снижением или отсутствием активности лактазы с рождения (аутосомно-рецессивный путь наследования) с тяжелыми симптомами, быстро развивающимися с началом грудного вскармливания;
- дефицит лактазы развития (наблюдается у недоношенных детей) представляет собой нарушение развития кишечника, приводящее к неспособности расщеплять лактозу (данное состояние регрессирует по мере развития кишечника).

Клиническая картина лактазной недостаточности представлена, как правило, неспецифическими СРК-подобными симптомами (вздутие живота, метеоризм, тошнота, боли в животе, водянистая диарея) с наличием четкой временной связи между симптомами и употреблением молочных продуктов (1–2 часа). Реже пациенты жалуются на миалгию, артралгию, слабость и головные боли.

Симптомы непереносимости лактозы обычно развиваются при уменьшении активности лактазы < 50% [21].

Дисахаридазная недостаточность может быть генетически обусловленной и приобретенной.

Дефицит дисахаридаз, в том числе и у взрослых, приводит к нарушению расщепления (мальдигестии) и всасывания (мальабсорбции) углеводов, часто вызывая симптомы их непереносимости, зачастую трактуется как т.н. «синдром раздраженного кишечника (СРК)» или «функциональные расстройства кишечника (ФРК)» и в последнее время все чаще приписываются расстройствам взаимодействия оси «кишечник–мозг» [22].

Как первичный, так вторичный дефицит дисахаридаз, приводящий к нарушению гидролиза углеводов в тонкой кишке и повышенной осмотической нагрузке дисахаридами, и, прежде всего, быстроферментируемыми лактозой и сахарозой, с развитием симптоматики – болями и вздутием живота, тенезмами, повышенным газообразованием, чувством распирания живота метеоризмом, диареей, императивными позывами на стул или испускание газов (флатуленция) трактуемые как т.н. СРК или ФРК. (рис. 1) [22].

Дефицит одной или нескольких дисахаридаз был выявлен у 56 из 120 (46,7%) пациентов. Из них 44 имели дефицит только одного фермента: лактазы наблюдался у 43 пациентов (35,8%) и мальтазы у 1 (0,8%) пациента. Одиннадцать участников (9,2%) испытывали дефицит во всех четырех дисахаридазах, которые были отнесены к дефициту пандисахаридаз. У одного пациента наблюдался комбинированный дефицит мальтазы и сахаразы (0,8%) [23].

Проблема мальабсорбции и/или непереносимости углеводов в настоящее время особенно актуальна в связи с растущим потреблением сахара, под которым обычно понимают не только дисахарид сахарозу (пищевой сахар), но и другие дисахариды, такие как лактоза и мальтоза, а также моносахариды – глюкозу, фруктозу и галактозу [24, 5].

Далеко не всегда дисахаридазная недостаточность диагностируется у детей и у взрослых, когда

им выставляется диагноз широко распространенного «синдрома раздраженной кишки».

Позиции, при которых необходимо проводить уточняющую диагностику, представлены в Приложении 1.

Однако при формулировке окончательного диагноза следует придерживаться следующих формулировок:

Нозологические формы непереносимости лактозы в МКБ-10 отнесены к классу «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ»

E73 Непереносимость лактозы

E73.0 Врожденная недостаточность лактазы

E73.1 Вторичная недостаточность лактазы

E73.8 Другая непереносимость лактозы

E73.9 Непереносимость лактозы неуточненная.

Нарушения всасывания в кишечнике (K90)

K90.4 Нарушения всасывания, обусловленные непереносимостью, не классифицированные в других рубриках:

- углеводов,
- жира,
- белка,
- крахмала.

K90.9 Нарушение всасывания в кишечнике неуточненное

Пациенты, не реагирующие на традиционные методы лечения, нуждаются в обследовании не только на дефицит лактазы, но и других дисахаридаз [25].

По российским данным дисахаридазная недостаточность была выявлена у пациентов с входящим диагнозом «функциональное расстройство кишечника», а именно – лактазная у 88%, мальтазная – у 49%, сахаразная – у 51%, причем нередко носила перекрестный характер и была обусловлена наличием повреждающих факторов, о чем мы уже упоминали ранее (НПВП, антибиотики, острые кишечные инфекции и др.).

Активность всех ферментов была понижена у 31–32% этих больных, а от 1 до 3 карбогидраз – у 63,5% [26].

Поэтому выявление наличия и причин дисахаридазной недостаточности становится обязательным [27].

Среди инуитов Гренландии выявляемость дисахаридазной недостаточности составила (5–10%), Аляски (3–7%) и Канады (около 3%).

Распространенность среди европейцев составляет от 0,2% до 0,05%. У афроамериканцев и латиноамериканцев распространенность ниже, чем у представителей европеоидной расы [28, 29, 30, 31].

Тотальный дефицит дисахаридаз – пандисахаридазная недостаточность или только некоторых из них характеризуется характерными клиническими симптомами и потерей веса [22].

Дефицит какого-либо одного фермента (моно- или олиго-дисахаридазная недостаточность) – термин наш) может либо не приводить к развитию полной клинической картины, либо проявлять себя кишечной симптоматикой в ответ на попадание

в тонкую кишку только одного вида пищевого продукта, к примеру, той же лактозы (хорошо известная непереносимость коровьего молока).

Пациенты с дефицитом только одного фермента предъявляли жалобы на боли в животе, вздутие живота, чувство переполнения, метеоризм, тошноту, а пациенты с пандисахаридазной

недостаточностью жаловались на вздутие живота и запоры и в меньшей степени на боль, чувство переполнения, тошноту, отрыжку, диарею и метеоризм. Интересно также, что у них наблюдалась большая потеря массы тела по сравнению с пациентами, имевшими дефицит только одной дисахаридазы.

Клинические варианты

Основные клинические признаки дисахаридазной недостаточности

Осмотическая («бродильная») диарея после употребления молока, фруктов, овощей, грибов, содержащих большое количество естественных углеводов, в т.ч. клетчатки (частый, жидкий, пенистый, с кислым запахом стул, с нередкими императивными позывами);

Болевой абдоминальный синдром;

Повышенное газообразование в кишечнике (метеоризм, вздутие кишечника, боли в животе); газы, как правило, не имеют зловонного запаха;

Развитие симптомов дегидратации.

Внекишечные проявления, обусловленные влиянием токсических метаболитов (ацетальдегид, ацетон, этанол, пептид и белковые токсины) на центральную и периферическую нервную систему.

Монодисахаридазная Недостаточность лактазы

Молекула лактазы имеет два активных каталитических центра: галактизидгидролаза и флоризидгидролаза. Лактазная активность связана с определенным участком (β -D галактозидгидролаза, участок Glu-1749) и отвечает за гидролиз лактозы до глюкозы и галактозы; флоризингидролаза (гликозил-N-ацилсфингозинглюкогидролаза, участок Glu-1273) – за гидролиз алифатических гликозидов (флорезина и флоретила) [32].

Лактаза синтезируется в виде одноцепочечного предшественника пре-/пролактазы, состоящего из 1927 аминокислотных последовательностей. Фермент претерпевает последовательные изменения в эндоплазматическом ретикулеуме (с образованием профермента) и комплексе Гольджи (с формированием 3-мерной структуры, характерной для «зрелого» фермента). Зрелый фермент лактаза-флоризингидролаза транспортируется на апикальную мембрану микроворсин щеточной каймы энтероцита.

Одной из форм непереносимости молока является наследственная галактоземия, развивающаяся из-за мутации в структуре гена, который отвечает за синтез фермента, участвующих в обмене моносахарида галактозы, одного из простых сахаров. Частота галактоземии в мире в среднем составляет 1: 60 000–1: 70 000. Выделяют несколько форм галактоземии, в зависимости от того в каком из генов произошла мутация, при этом подавляющее большинство случаев заболевания обусловлено мутациями в гене GALT (кодирует фермент галактозо-1-фосфат уридилтрансферазу) и приводят к галактоземии 1 типа. Также выделяют отдельный вариант галактоземии 1 типа – галактоземию Дуарте, при которой активность фермента ГАЛТ несколько снижена, уровень галактозы повышен, но тяжелые клинические проявления болезни не развиваются и большинство из тех, кто имеет этот вариант не нуждаются в диетотерапии. Два других типа галактоземии – тип 2 и тип 3 встречаются крайне редко [33].

Лактазная недостаточность, известная также как непереносимость лактозы, гиполактазия, дефицит лактазы – термин для описания состояний, вызванных снижением уровня лактазы и является наиболее изученной формой дисахаридазной недостаточности [34].

Это одна из форм дисахаридазной недостаточности, снижения экспрессии или продукции фермента лактазы, характеризуется скрыто или манифестно с клиническими симптомами после употребления молока и лактозосодержащих продуктов в виде метеоризма, приступообразных болей в животе, расстройств стула в виде поносов, носящих иногда императивный характер, и облегчением симптомов после исключения из рациона продуктов, содержащих дисахаридазы

В мире 35% взрослого населения обладают персистенцией лактазы, с большой вариативностью в разных географических регионах, в зависимости от культуры питания, при этом выявляемость может составить до 90% в северных странах против 10% в Юго-Восточной Азии [35].

Дефицит лактазы (лактазная недостаточность) встречается примерно у 15% лиц североευропейского происхождения (в среднем – около 28%, с колебаниями от 2% в Скандинавии до 70% в Южной Италии достигая максимума у чернокожих и латиноамериканцев (до 80%) и у коренных американцев и азиатов (до 100%) [36, 37].

В Швеции и Дании распространенность лактазной недостаточности составляет около 3%, в Финляндии, Швейцарии – 16%, Англии – 20–30%, в белой популяции США составляет 20%, в Азии достигает 100%, во Франции – 42%, в регионах Италии к 70%, в странах Юго-Восточной Азии и среди афроамериканцев США – 80–100%. В РФ распространенность лиц с фенотипом LNP варьирует от 35% в некоторых группах русских у коренного населения Сибири и Дальнего Востока до 95% [38, 39].

Значительные различия в распространенности лактазной недостаточности отражают генетическое

наследие, от которой и зависят данные о распространённости первичной лактазной недостаточности в этих популяциях [40, 41].

Лактазная недостаточность – группа заболеваний, характеризующихся возникновением клинических кишечных и внекишечных симптомов в течение нескольких часов, дней, недель после приема определенных продуктов питания, молока и молочных продуктов, связанных с отсутствием или недостаточной активностью фермента щеточной каймы энтероцитов – лактаза-флоризин-гидролазы [42, 43].

Клиническая картина лактазной недостаточности представлена, как правило, неспецифическими СРК-подобными симптомами (вздутие живота, метеоризм, тошнота, боли в животе, водянистая диарея) с наличием четкой временной связи между

симптомами и употреблением молочных продуктов (1–2 часа). Реже пациенты жалуются на миалгию, артралгию, слабость и головные боли.

Симптомы непереносимости лактозы обычно развиваются при уменьшении активности лактазы < 50% [21].

Однако, в то время, как у части людей с гиполактазией взрослого типа симптомы проявляются уже после употребления небольшого количества молока/молочных продуктов, другие же могут переносить 250 мл молока и более, прежде чем у них разовьются клинически выраженные симптомы [44].

Мы не исключаем, что причиной является наличие перекрестного дублирования функций, когда на себя роль «заместителя» ослабленной функции лактазы берет на себя другая дисахаридаза.

Классификация лактазной недостаточности

По степени выраженности:

- частичная (гиполактазия) – патологическое состояние, характеризующееся сниженным уровнем фермента в организме. Употребление небольшого количества молочных продуктов допустимо, но не превышает порог устойчивости к лактозе, определяемый индивидуально;
- полная (алактазия) – полное отсутствие фермента. Любое употребление небольшого количества молочных продуктов приводит к появлению клинических симптомов.

По происхождению:

- первичная ЛН – связана с врожденной сниженной активностью лактазы при морфологически сохранном энтероците (первичная гиполактазия взрослого типа);
- врожденная алактазия имеют различные молекулярные механизмы в гене лактазы. Так, при врожденном дефиците лактазы, разные мутации гена LCT определяют низкую активность энзима через нонсенс-опосредованный распад mРНК гена LCT, тогда как критические нуклеотидные варианты для первичной гиполактазии взрослого типа представляют собой дистальные полиморфизмы энхансеров, регулирующих уровни транскрипта LCT в клетках [38, 45, 46].

Вторичная лактазная обусловлена снижением активности лактазы, связанной с повреждением слизистой оболочки тонкой кишки, нарушением структуры энтероцита, сопровождаются снижением синтеза лактазы без угнетения ее активности.

По степени тяжести: определяется нарушением нутритивного статуса (гипотрофии), дегидратации,

диспепсических симптомов (диареи, болей в животе) и продолжительности заболевания.

Варианты первичной лактазной недостаточности:

- врожденная (генетически обусловленную, семейную);
- взрослого типа (конституциональную);
- транзиторная, наблюдается у недоношенных и незрелых к моменту рождения детей.

Первичная гиполактазия взрослого типа и врожденная алактазия имеют различные молекулярные механизмы в гене лактазы. При врожденном дефиците лактазы, разные мутации гена LCT провоцируют низкую активность энзима через нонсенс-опосредованный распад mРНК гена LCT, тогда как критические нуклеотидные варианты для первичной гиполактазии взрослого типа представляют собой дистальные полиморфизмы энхансеров, регулирующих уровни транскрипта LCT в клетках кишечника [47, 48, 49].

Транзиторная лактазная обусловлена морфофункциональной незрелостью ферментных систем пищеварительного тракта (у детей, рожденных ранее срока или рожденных в срок, но незрелые к сроку гестации), заболеваниями с повреждением слизистой оболочки тонкой кишки, повреждением структуры энтероцита и уменьшением синтеза лактазы без снижения ее активности (вторичная лактазная недостаточность) [50, 51, 52].

Возрастной дебют лактазной недостаточности зависит от этнической принадлежности индивидуума, количества потребления лактозосодержащих продуктов, состояния энтероцитов и количественного состава микробиоты.

Недостаточность трегалазы

Эволюционно человеческий организм способен вырабатывать крайне небольшое количество трегалазы (грибного сахара), поэтому при переизбытке грибов и других трегалозосодержащих продуктов возникают функциональная недостаточность фермента трегалозы и характерные симптомы пищевой непереносимости [53, 54, 55, 56].

Активность фермента трегалазы зависит от гена TREN. Если у человека есть в нём мутация, то

организм выделяет в три раза меньшее количество трегалазы, чем нужно. Это приводит к расстройству пищеварения (боль, вздутие живота, диарея) при употреблении грибов и других продуктов, содержащих трегалозу, содержащуюся в грибах, водорослях, насекомых, некоторых растениях, в различных кондитерских изделиях и полуфабрикатах, где трегалоза выступает как заменитель сахара, загуститель или стабилизатор.

Наиболее часто непереносимость трегалозы встречается у корейцев (58%), монголов (50%), казахов (36%) и якутов (28%). Также довольно часто мутация встречается у башкир (17%), евреев ашкенази, чеченцев и карачаевцев (по 14%) [57].

Олигодисахаридазная Недостаточность сахаразы(сукрозы)-изомальтазы

Дефицит или отсутствие функции сахаразы-изомальтазы может вызывать хронические желудочно-кишечные расстройства всякий раз, когда человек употребляет в пищу продукты, содержащие сахарозу или крахмалистые сахара, которые часто встречаются в углеводах. На самом деле фермент сахаразы-изомальтаза отвечает за переваривание всех продуктов, содержащих сахарозу, и примерно 60–80% всех продуктов, содержащих крахмалистые сахара. Если сахароза или крахмал не всасываются в желудочно-кишечном тракте, они попадают в толстую кишку (ободочную кишку), где происходят два процесса [58].

Помимо синдрома дефицита сахаразы-изомальтазы, первичные желудочно-кишечные расстройства, такие как желудочно-кишечная инфекция, целиакия или болезнь Крона, могут временно подавлять пищеварительную функцию сахаразы-изомальтазы, вызывая приобретенную форму дефицита сахаразы-изомальтазы, устраняемого после лечения.

Генетически детерминированная приобретенная сахаразная недостаточность это нарушение работы сахарозо-изомальтазного комплекса эпителия тонкой кишки, проявляющее себя у маленьких пациентов осмотической диарей [59].

При врожденных (наследственных) формах дисахаридазной недостаточности (например, при дефиците сахаразы-изомальтазы) симптомы могут проявляться уже в младенчестве в виде задержки развития и обезвоживания [60].

Частота дефицита сахаразы-изомальтазы у взрослых оценивается в пределах от 0,05–0,2% в Европе и Северной Америке до 5–10%

у коренного населения Аляски, Канады и эскимосов Гренландии [60].

Общая распространенность врожденной недостаточности сахаразы-изомальтазы составляет 4–5%, при этом примерно у 10% детей и взрослых с клинически выраженными симптомами наблюдается снижение активности сахаразы-изомальтазы (включая случаи вторичной недостаточности), однако в популяциях умеренного климата мальабсорбция сахарозы встречается редко [61].

Врожденная недостаточность сахаразы-изомальтазы исторически считается редким ауто-сомно-рецессивным (реже ауто-сомно-доминантным) заболеванием, впервые описанное в 1960 году, которое выявляется у младенцев с симптомами диареи, боли в животе, вздутия живота, мальабсорбции и задержкой развития [60, 62].

Дети больных является облигатными носителями. Гомозиготные формы данной патологии встречаются в популяции с частотой 0,02% [63].

В настоящее время патологические варианты (мутации) гена сахаразы-изомальтазы SI все чаще встречаются у детей и взрослых с дисбиозами кишечника и, соответственно, нарушениями оси «кишка-мозг» [60, 64, 62, 65].

Клинические проявления врожденной недостаточности сахаразы-изомальтазы в зависимости от возраста представлены в таблице 1. Следует отметить, что заболевание может существенно повлиять на качество жизни пациентов, связанное со здоровьем, причем не только у детей и подростков, но и у взрослых, нередко приводя к отказу от приема пищи и эмоциональному стрессу [58].

Наиболее распространенные клинические проявления врожденной недостаточности сахаразы-изомальтазы в зависимости от возраста:

- младенцы: задержка мочеиспускания, опрелости, диарея;
- дети дошкольного возраста: вздутие живота, перианальная сыпь, умеренная или выраженная диарея;
- дети школьного возраста: вздутие живота, периодически жидкий стул;
- подростки и взрослые: избыточное газообразование, жидкий стул

Диагностика врожденной недостаточности сахаразы-изомальтазы может быть затруднена из-за схожести клинических проявлений с симптомами ФРК/СРК. По данным Smith H. et al., у более чем четверти пациентов процесс диагностики занимал три или более года

Риск фенотипических проявлений сахарозо-изомальтазной энзимопатии в популяциях регионов России – населения Чукотки, Камчатки и Северного Приохотья, оценен в 0,4% при 95% доверительном интервале 0,2–2,3%.

У 5% гренландских эскимосов и у 6,9% индейцев Северной Манитобы (Канада) дефицит сахаразы-изомальтазы распространен значительно шире, чем у населения умеренной климатической зоны.

Изменения диеты коренных северян России, ярко проявившиеся во второй трети XX в., неизбежно провоцировали клинические проявления сахарозо-изомальтазной энзимопатии, что и заставило практических врачей обратить внимание на мальабсорбцию сахарозы как на заболевание, характерное для некоторых арктических популяций, в т.ч. народов Азии и Америки: Чукотки, Камчатки и Северного Приохотья.

Медико-генетические методы исследования повышают точность дифференциальной диагностики первичной и вторичной дисахаразной энзимопатии и других форм нарушений усвоения ди- и полисахаридов. Существует вероятность носительства варианта SI delAG в популяциях эвенков, ительменов, юкагиров, алеутов, нивхов. Комплексные исследования индивидов с генетически детерминированной

сахаразо-изомальтазной энзимопатией важны для уяснения физиологической функции фермента и понимания краткосрочных и долгосрочных последствий, обусловленных утерей способности усваивать

сахарозу и крахмал в тонкой кишке. Таким образом, «арктический» вариант гена SI имеет большой потенциал для более глубокого понимания механизмов регуляции метаболизма углеводов [66, 67].

Пандисахаридная недостаточность

Основными видами пандисахаридной недостаточности являются лактазная и сахаразно – изомальтазная недостаточность, но следует помнить, что пандисахаридная недостаточность встречается у взрослых чаще, чем это считалось ранее, и эта группа пациентов имеет характерный клинический фенотип.

Из 496 пациентов с т.н. «синдромом раздраженной кишки» (78.4% женщины) 143 (28.8%) имели дефицит единственного энзима, 9 (1.8%) – двух, и у 48 (9.7%) выявлен пандефицит дисахаридаз

Характерно, что спазмы, несварение, вздутие живота и тошнота были идентичными у всех больных [68].

У 35,8% взрослых пациентов с желудочно-кишечными симптомами наблюдался дефицит лактазы, у 9,2% имелся дефицит всех 4 дисахаридаз (так называемая «пандисахаридная» недостаточность), у 0,8% – дефицит мальтазы и у 0,8% – комбинированный дефицит сахаразы, мальтазы и изомальтазы [22].

Схожие цифры приведены и в отечественной литературе.

У 120 взрослых с жалобами энтерологического характера у 0,8% была подтверждена сочетанная недостаточность сахаразы, мальтазы и изомальтазы,

а у 9,2%, еще и дефицит лактазы, т.е. пандисахаридная недостаточность [69].

Выраженность симптомов и тяжесть состояния пациента зависит от определенных факторов: экспрессии энзима, уровня поражения энтероцита, в каком виде (ферментованность, осмолярность и жирность лактозосодержащей пищи) молочный сахар поступил в организм, состава кишечного микробиома, моторной активности кишки, индивидуального восприятия боли и дискомфорта, способности колоноцитов к поглощению воды и продуктов бактериального брожения дисахарида, характера препринтиваемой антидиарейной, противоболевой и антифлагеллярной терапии.

Для всех форм дисахаридной недостаточности характерны рецидивирующие боли в животе, вздутие и растяжение живота, метеоризм, диарея и другие симптомы со стороны ЖКТ после приема определенных углеводов. Многие авторы указывают на разницу в выраженности и интенсивности симптоматики в зависимости от вида дисахаридной недостаточности, но отмечают, что пандисахаридной недостаточности характерна более выраженная потеря веса [22, 70, 71, 72].

Пандисахаридная недостаточность нередко носит вторичный характер.

Дисбиотический генез дисахаридной недостаточности

В 1857 г. Луи Пастер установил, что спиртовое брожение вызывается дрожжами, а молочнокислое – бактериями.

Вся совокупность микроорганизмов и макроорганизм составляют своеобразный симбиоз, представляющую собой суперорганизм [73].

Межмикробиомный баланс, определяемый взаимодействием полностью функционирующих межбактериальных сигнальных путей, носит название quorum sensing (QS – «чувство кворума»), блокирует выработку факторов вирулентности патогенными микроорганизмами, что фактически обеспечивает здоровое состояние индивидуума.

Противоположное состояние называется Quorum quenching (QQ – «подавление кворума») – стратегия подавления quorum sensing (QS), блокирования межбактериальных сигнальных путей, обеспечивающих здоровое состояние суперорганизма.

У здоровых лиц в кишечнике насчитывается более 500 видов микроорганизмов. Общая масса микробиоты кишечника составляет от 1 до 3 кг. В разных отделах ЖКТ количество бактерий различно, большинство микроорганизмов локализовано в толстой кишке (около 10¹⁰–12 КОЕ/мл), что составляет 35–50% ее содержимого. Микробиота здорового человека идеально адаптирована к потребностям именно его организма и поэтому ее состав достаточно стабилен на протяжении всей жизни. Это предопределяет необходимость поддержания

«своей» микробиоты, так как полноценное ее моделирование «извне» невозможно. Взаимоотношения микро- и макроорганизма носят сложный характер, реализующийся на метаболическом, регуляторном, внутриклеточном и генетическом уровне.

Однако нормальное функционирование микробиоты возможно только при хорошем физиологическом состоянии организма и в первую очередь нормальном питании. Питание микроорганизмов, населяющих кишечник, обеспечивается за счет нутриентов, поступающих из вышележащих отделов ЖКТ, которые не перевариваются собственными ферментативными системами и не всасываются в тонкой кишке.

Эти вещества необходимы для обеспечения энергетических и пластических потребностей микроорганизмов. Способность использовать нутриенты для своей жизнедеятельности зависит от ферментативных систем различных бактерий. В зависимости от этого условно выделяют бактерии с преимущественно сахаролитической активностью, основным энергетическим субстратом которых являются углеводы (характерно в основном для сапрофитной флоры); с преимущественной протеолитической активностью, использующей белки для энергетических целей (характерно для большинства представителей патогенной и условно-патогенной флоры), и смешанной активностью. Соответственно, преобладание в пище тех или иных нутриентов,

нарушение их переваривания будут стимулировать рост различных микроорганизмов

Основные источники энергии для молочнокислых микроорганизмов – моно- и дисахариды (глюкоза, лактоза, сахароза, мальтоза), некоторые штаммы сбраживают полисахариды, а также органические кислоты (лимонная, яблочная, пировиноградная, фумаровая, уксусная и муравьиная) в концентрации 30–50 мкг/мл. Из жирных кислот рост молочнокислых микроорганизмов стимулируют олеиновая, линолевая, а также линоленовая. При отсутствии углеводов и органических кислот молочнокислые бактерии могут использовать в качестве источника энергии аминокислоты.

В условиях избытка глюкозы и ограниченно-го поступления кислорода гомоферментативные бактерии катаболизируют один моль глюкозы по механизму гликолиза (путь Эмбдена – Мейергофа – Парнаса) с получением двух молей пирувата.

Внутриклеточный окислительно-восстановительный баланс поддерживается за счет окисления NADH, сопровождающегося превращением пирувата в молочную кислоту при помощи лактатдегидрогеназы. От стереоспецифичности лактатдегидрогеназы и наличия лактатрацемазы зависит, какой энантиомер молочной кислоты будет превалировать в продуктах – L-, D-молочная кислота или же DL-рацемат. Продуктом гомоферментативного молочнокислого брожения является молочная кислота, которая составляет не менее 90% всех продуктов брожения. Этот процесс дает два моля АТФ на моль потребляемой глюкозы. Такое брожение вызывают представители родов *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Pediococcus* и группа термолактобацилл – *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus lactis*.

Гетероферментативные молочнокислые микроорганизмы используют пентозофосфатный путь. Один моль глюкозо-6-фосфата первоначально превращается в 6-фосфоглюконат и затем декарбоксилируется с получением одного моля СО₂. Образующийся из ксилулозо-5-фосфата глицеральдегид-3-фосфат окисляется до молочной кислоты, ацетилфосфат восстанавливается до этанола, некоторые гетероферментативные молочнокислые бактерии окисляют полученный этанол частично или полностью до ацетата. Таким образом, при гетероферментативном молочнокислом брожении образуется не только молочная кислота, но и уксусная кислота, этанол, двуокись углерода, могут также образовываться диацетил и ацетоин (ароматообразующие вещества). Строгими гетероферментативными молочнокислыми бактериями являются представители родов *Leuconostoc*, *Oenococcus*, *Weissella* и группы *Lactobacillaceae* молочнокислых стрептококков.

Большинство молочнокислых микроорганизмов не способны синтезировать органические соединения азота, и поэтому нуждаются в присутствии их в питательной среде. В частности, им необходимы аминокислоты – аргинин, цистеин, глутаминовая кислота, лейцин, фенилаланин, триптофан, тирозин, валин.

Все виды лактобацилл нуждаются в пантотеновой кислоте, биотине, никотиновой кислоте, а гетероферментативным бактериям нужен тиамин.

Для роста и развития молочнокислым микроорганизмам нужны соединения меди, железа, натрия, калия, фосфора, йода, серы, магния и марганца.

При мальдигестии и мальабсорбции углеводов, обусловленными дисахаридазной недостаточностью, может развиваться дисбиоз – значительное снижение α-разнообразия фекальной микробиоты, появление патогенных и патобионтных штаммов, изменение баланса кишечных бактерий (например, увеличение численности *Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Bacteroides fragilis*, *Haemophilus*, большинство из которых являются патогенами или патобионтами), снижение количества продуцирующих бутират и другие короткоцепочечные жирные кислоты полезных бактерий, таких как *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* и *Roseburia* [74].

Таксономические изменения микробиоты кишечника тесно связаны с изменениями ее метаболизма.

Так, при непереносимости лактозы повышенные уровни *Enterobacteriaceae* и *Escherichia coli* отрицательно коррелируют с уровнями полезных метаболитов – индола, индол-3-карбинола, индол-3-карбоксальдегида, фосфатидилхолина и лизофосфатидилхолина, тогда как пониженные уровни *Faecalibacterium prausnitzii* и *Eubacterium rectale*, напротив, положительно коррелируют с уровнем индола.

У пациентов с непереносимостью лактозы значимо снижены сывороточные концентрации микробных метаболитов триптофана и индола, играющих решающую роль в поддержании кишечного и системного гомеостаза [74].

Метагеномный и метаболомный анализы также выявили обогащение сигнальных путей МАРК у пациентов с непереносимостью лактозы, наряду с повышенными концентрациями провоспалительных цитокинов, что может свидетельствовать об усилении воспалительного ответа и объяснить потенциальную связь между непереносимостью лактозы и раком толстой кишки [75].

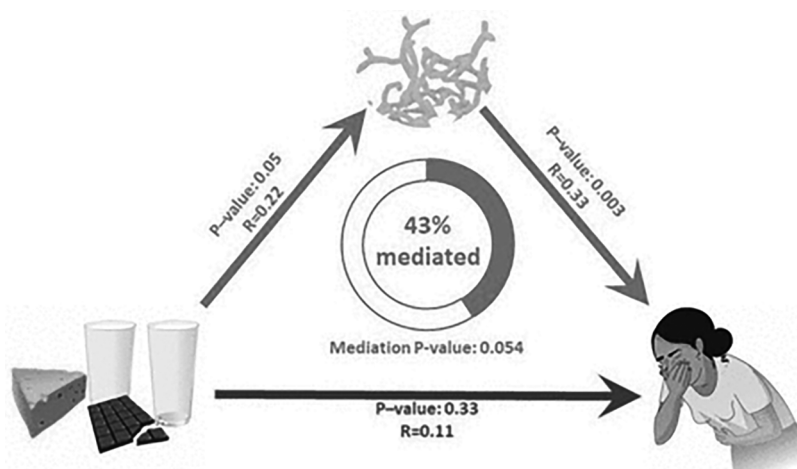
Результаты недавнего менделевского рандомизированного исследования также подтвердили наличие причинно-следственной связи между изменениями кишечной микробиоты и непереносимостью лактозы, показав, что роды *Lachnospiraceae* UCG008, *Eubacterium hallii* group и *Ruminococcus gauvreauii* group защищают от развития непереносимости лактозы, но род *Holdemania* оказывает противоположный эффект [76].

Мутации гена сахаразы-изомальтазы SI, ответственные за развитие врожденной недостаточности сахаразы-изомальтазы, например полиморфизм p.Val15Phe (однонуклеотидный полиморфизм rs9290264), также связаны с нарушениями микробиоты кишечника (уменьшение численности *Parabacteroides* и увеличение численности *Blautia*) и повышенным риском развития СРК [62, 65].

Подобные изменения микробиоты могут усугублять желудочно-кишечные симптомы, такие как вздутие живота, диарея и висцеральная гиперчувствительность, за счет воспалительных или токсичных метаболитов (сукцинат, бактериальные

Рисунок 4.

Наличие жалоб со стороны кишечника, связанных с потреблением молочных продуктов у лиц с непереносимостью лактозы, в значительной степени обусловлено количеством бифидобактерий (верхний угол треугольника). Статистически значимые связи обозначены светло-серыми стрелками, темно-серая стрелка – незначимая корреляция.



токсины), продуцируемых бактериями, ферментирующими неметаболизированные дисахариды, что нередко трактуется практическими врачами как «синдром раздраженной кишки».

При приобретенной, вторичной дисахаридазной недостаточности сами дисбиотические агенты, к примеру, возбудители кишечных инфекций, в том числе паразитарных, также могут приводить к ее развитию.

Исследования на животных показали, что уровни дисахаридаз – сахаразы, мальтазы и лактазы, значительно снижаются после заражения мышей штаммом GS кишечной лямблии (*Giardia duodenalis*), человеческого паразита, вызывающего CD4+ Т-клеточный ответ с продукцией провоспалительных цитокинов [77].

Специфические кишечные симптомы, наблюдаемые у пациентов с непереносимостью лактозы,

могут быть следствием обилия бифидобактерий в кишечнике, а не прямым следствием потребления лактозы, что означает соответственно, что переизбыток микробиотически производимой эндогенной лактозы также может явиться причиной лактазной недостаточности. (рис. 4) [78].

В то же время известно, что регулярное употребление лактозы в небольших количествах в качестве пребиотика вызывает функциональную адаптацию микробиома кишечника, потенциально усиливая бактериальный метаболизм лактозы.

Бактериальная ферментация лактозы к ее пребиотическому потенциалу, обеспечивает существенный таксономический сдвиг в сторону продуцентов β-галактозидазы (увеличение численности молочнокислых бактерий и *Bifidobacterium* при уменьшении популяции *Bacteroides*, менее эффективно ферментирующих лактозу) [79].

Вторичная дисахаридазная недостаточность

Вторичные или приобретенные формы дисахаридазной недостаточности могут возникать из-за состояний, влияющих на структурную целостность тонкой кишки. Особенно уязвима при повреждении кишечника лактаза, поскольку она локализуется на самом кончике кишечных ворсинок.

Причины вторичной дисахаридазной недостаточности – это такие заболевания, при которых повреждается щеточная кайма эндоцитов – целиакия, болезнь Крона, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР), острый гастроэнтерит или другие состояния, в том числе и лекарственная терапия, которая может повредить щеточную кайму (химиотерапия, антибиотикотерапия) [22].

Как уже указывалось, частыми причинами повреждения тонкой кишки являются кишечные инфекции, целиакия, болезнь Крона, СИБР, язвенный колит, состояния на фоне химиотерапии, лучевой терапии, антибиотикотерапии, перенесенные хирургические вмешательства.

По данным Dbar S. et al., у более чем 90% пациентов с т.н. функциональными кишечными расстройствами симптоматика была обусловлена вторичным дефицитом дисахаридаз, развившимся после острых кишечных инфекций, антибиотикотерапии, применения НПВП и т.п. [27].

Гиполактазия взрослого типа была обнаружена у 31% пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, из них у 42,4% с функциональными расстройствами, мальабсорбция лактозы у 27,9% пациентов с болезнью Крона, у 22,6% с язвенным колитом и у 24,2% с функциональными расстройствами.

Вторичная лактазная недостаточность у пациентов с ВЗК не зависела от локализации, продолжительности и активности заболевания и количества рецидивов [80].

Лактазная недостаточность может быть причиной персистирующих симптомов при болезни Крона и воспалительных заболеваний кишечника и может влиять на костную массу и абсорбцию левотироксина [81].

Общая выборка составила 71 342 237 пациентов, из которых 598 129 (0,83%) страдали ВЗК – болезнью Крона и язвенным колитом. У пациентов с ВЗК риск развития лактазной недостаточности в 2,7 раза выше. Скрининг на лактазную недостаточность обязателен во избежание путаницы или наложения симптомов [82].

Клинические последствия вторичного дефицита дисахаридаз часто являются временными, и с разрешением основного заболевания ферментативная активность, как правило, возвращается к норме [21].

Дисахаридазная недостаточность, развивающаяся вследствие недостаточности галактозидаз, ферментов гидролиза дисахаридов, причем вероятность ее в этих ситуациях может достигать 22–26%, поэтому на практике нередко диагностируется как синдром раздраженной кишки.

Сочетание лактазной недостаточности и не-IgE опосредованной энтеропатии к белкам коровьего молока

Распространенность аллергии к белкам коровьего молока варьирует в различных регионах, достигая 17%. Проявления в основном отмечаются со стороны органов желудочно-кишечного тракта (50–60%), кожи (50–60%) и дыхательных путей (20–30%) и варьируют от легкой и умеренной степени до тяжелой.

Немедленной реакцией на пищу является индуцированный пищевыми протеинами синдром энтероколита, обусловленный клеточным ответом иммунитета у пациентов с отрицательным титром специфических Ig E. Этот синдром отмечают у пациентов раннего возраста с тяжелыми желудочно-кишечными проявлениями и метаболическим ацидозом. Объем коровьего молока, необходимый для немедленной реакции варьирует от одной капли до 150 мл и более. Это свидетельствует о том, что некоторые пациенты переносят значительное количество молока до появления симптомов. Отсроченные реакции – кожные или желудочно-кишечные проявления (проктоколит, энтеропатия), как правило, развиваются по прошествии нескольких часов или дней. Список потенциальных дифференциальных диагнозов аллергии к белкам коровьего молока включает рецидивирующие вирусные инфекции и преходящую непереносимость лактозы. В то же время, например, беспокойство и срыгивание наблюдается у 20% детей как с аллергией на белки коровьего молока, так и в ее отсутствии. С другой стороны, гастроэзофагеальный рефлюкс может быть проявлением аллергии к белкам коровьего молока. Аллергия также может быть причиной кишечных колик: сенсibilизация к белкам коровьего молока в 10% случаев является причиной колик. У некоторых пациентов определяется корреляция аллергии к белкам коровьего молока и атопического дерматита, хотя во многих случаях они не связаны между собой. Чем младше ребенок и чем тяжелее протекает атопический дерматит, тем сильнее связь. Однако реакции на некоторые продукты питания (яйца, сою, пшеницу, рыбу, арахис) отмечают чаще, особенно в случае сочетания атопического дерматита с аллергией к белкам коровьего молока. Таким образом, следует избегать введения прикорма во время диагностической элиминационной диеты [83].

Частота выявления специфических IgE (sIgE) антител к этому белку составляет в этих возрастных группах 1,6 и 6,8% соответственно. Среди европейских детей первых 2 лет жизни истинная аллергия к белкам коровьего молока была подтверждена в 0,59% случаев, при этом 0,5–1,5% младенцев находились на естественном вскармливании, а 2–5% – на искусственном.

Частота аллергических реакций на говядину непрерывно увеличивается и составляет 43,4% среди обследованных детей с аллергией на белки коровьего молока. Распространенность аллергии

Выраженность клинических проявлений ЛН не зависит от степени недостаточности фермента лактазы, однако имеется дозозависимый эффект от количества употребленной лактозы: увеличение пищевой нагрузки лактозой ведет к более выраженным клиническим проявлениям.

на говядину среди этих лиц составляет 13–20%, и число случаев повышенной чувствительности к говядине постоянно растёт. Отмечено, что среди детей с атопическим дерматитом с этим вариантом аллергии пищевая чувствительность к говядине отмечалась в 73% случаев.

Задачи диагностики истинной молочной аллергии направлены на выявление причинно-значимых белков коровьего молока и его компонентов. При диагностике аллергии к белкам коровьего молока особое внимание уделяют данным анамнеза жизни и болезни, анализу ллергологического и пищевого дневника. К специфическим методам относятся кожные и провокационные тесты, методы выявления IgE АТ к молочным белкам и их компонентам, а также к мясу животных [84].

В 2018–2020 гг. были опубликованы, представляющие собой четкие диагностические и лечебные алгоритмы врачебной тактики при появлении симптоматики аллергии на коровье молоко (повидимому, применимые к молоку всех жвачных) у детей [85].

Использование немодифицированного белка млекопитающих, в том числе молока коров, овец, буйволов, лошадей или козьего молока (а также немодифицированного соевого молока или риса), не рекомендуется для младенцев с аллергией на белки коровьего молока [86].

Белковый профиль коровьего и козьего молока имеет сходную картину, в то время как в верблюжьем молоке отсутствует β -лактоглобулин – один из основных аллергенов коровьего и козьего молока, в связи с чем рекомендуется использовать в качестве сырья верблюжье молоко, которое не содержит аллерген- β -лактоглобулин [87].

Верблюжье молоко является гипоаллергенным его можно рекомендовать для профилактики заболеваний желудочно-кишечного тракта. Высокий уровень лактоферрина, иммуноглобулина, лизоцима и лактопероксидазы способствует лучшему перевариванию пищи. Учитывая состав и свойства иммуноглобулинов верблюжьего молока целесообразно использовать этот продукт для профилактики пищевой аллергии детей [88].

Для лечения тяжёлых случаев аллергии на белки коровьего молока предлагается использовать омализумаб [89].

Одной из распространенных патологий у детей первого года жизни является лактазная недостаточность и аллергия на белок коровьего молока. Лечение лактазной недостаточности и аллергии на белок коровьего молока у детей раннего возраста требует дифференцированного подхода. Оптимальным продуктом питания для ребенка первых месяцев жизни является материнское молоко, обеспечивающее адекватное развитие детского организма. Применение препаратов лактазы, например, при

лактазной недостаточности патогенетически обосновано и позволяет за короткое время устранить ее основные клинические проявления, сохранив при этом возможность грудного вскармливания [90].

Непереносимость лактозы и аллергия являются наиболее распространенными побочными реакциями на коровье молоко.

В то время как непереносимость лактозы обусловлена недостаточной активностью лактазы тонкого кишечника и/или большим количеством потребленной лактозы, аллергия на коровье молоко является aberrантной иммунной реакцией на белки коровьего молока, в частности казеин или β -лактоглобулин.

Однако клинические проявления обеих патологий, особенно их желудочно-кишечные признаки и симптомы, очень похожи, что может привести к неправильной диагностике или задержке диагностики, а также к нутритивным рискам из-за ненужных диетических вмешательств или ненужных ограничений в питании [91].

Для усвоения лактозы необходим ферментативный гидролиз лактазой до D-глюкозы и D-галактозы. Доношенные дети вырабатывают достаточно лактазы для переваривания около одного литра грудного молока ежедневно. Физиологическая мальабсорбция лактозы в младенчестве обеспечивает полезные пребиотические эффекты, включая формирование богатой бифидобактериями фекальной микробиоты. Во многих популяциях уровни лактазы снижаются после отлучения от груди (неперсистенция лактазы).

Первичная лактазная недостаточность обычно клинически не проявляется до 5 лет. У детей младшего возраста она обычно вызвана фоновыми заболеваниями кишечника, такими как вирусный гастроэнтерит, лямблиоз, энтеропатия, вызванная коровьим молоком, целиакия или болезнь Крона.

Таким образом, гиполактазия в детском возрасте, как правило, является транзиторной и проходит с разрешением основной патологии.

Существующая постоянная путаница между лактазной недостаточностью и аллергией на коровье молоко по-прежнему приводит к ошибочной диагностике, неправильному питанию и к ненужному ограничению потребления молока и неблагоприятным последствиям для питания.

Лечение лактазной недостаточности включает в себя сокращение, но не полное исключение продуктов, содержащих лактозу. В отличие от этого, грудным детям с подозрением на аллергию на коровье молоко следует назначать строгую элиминационную диету без коровьего молока [51, 92, 93].

Именно непереносимость лактозы, а не лактазная недостаточность, встречается чаще у пациентов с синдромом раздраженной кишки, который среди других функциональных расстройств кишечника является возможным фактором, способствующим развитию лактазной недостаточности у пациентов с лактозной непереносимостью [94].

Высокие уровни специфических IgE к пищевым белкам не характерны для коморбидной

пищевой аллергии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Преобладают не-IgE-опосредованные механизмы пищевой аллергии, т.к. не выявлено корреляции связи суммы баллов анкеты с уровнями IgE к белкам коровьего молока [95].

Обсуждая вопрос о сочетании лактазной недостаточности и лактозной непереносимости, эти авторы пришли к заключению, что назначение безлактозной диеты является малоинформативным, тогда как проведение водородного дыхательного теста в виде рутинного обследования является обоснованным клиническим решением [96].

Симптомы пищевой аллергии могут указывать на возможный иммуногенный IgE-зависимый или IgE-независимые механизмы. В случае если симптомы нетипичны для иммуногенно обусловленной аллергической реакции, необходимо проведение дифференциально-диагностических мероприятий для исключения других состояний, протекающих с поражением кожи и желудочно-кишечного тракта.

Указание на тяжелые аллергические реакции в анамнезе требует оценки риска и более детального и тщательного плана ведения больного. Несмотря на развитие современных иммунологических методов диагностики пищевой аллергии, элиминационная диета, в особенности при гастроинтестинальных не-IgE-опосредованных состояниях, по-прежнему остается ведущим диагностическим, а также единственным патогенетическим методом лечения.

При отсутствии положительной динамики со стороны органов-мишеней элиминационная диета должна быть приостановлена.

При этом следует снова провести дифференциально-диагностический поиск для уточнения этиологии патологического процесса и по его результатам назначить адекватное этиопатогенетическое лечение [97].

Клиника лактазной недостаточности и повышенной чувствительности к коровьему молоку могут пересекаться. Общие гастроинтестинальные симптомы – диарея, метеоризм, абдоминальные боли. Кожные симптомы аллергии – крапивница, атопический дерматит, бронхолегочные – ринит, кашель.

Однако для практической деятельности следует помнить, что не существует универсального анализа на аллергию к молоку. Диагноз ставится на основании анамнеза, ответа на элиминационную диету и, при необходимости, данных провокационного теста. Лабораторные исследования являются важными вспомогательными тестами (определение sigE к чувствительным белковым компонентам молока, особенно к казеину). Необходимо выявление не-IgE-опосредованных заболеваний (энтероколиты различного генеза и т.п.), в т.ч. дисахаридазной недостаточности с проведением водородного теста и биопсии, возможно, с генетическим тестированием.

Дисахаридазная недостаточность и глютенная энтеропатия (целиакия)

Нередко встречающаяся непереносимость глютена – глютенная энтеропатия – может протекать под разнообразными соматическими «масками», одной

из которых является коморбидное состояние – сочетание непереносимости лактозы или иных сахаров и глютенной энтеропатии. Дисахаридазная

недостаточность часто может быть выявлена у больных целиакией [98].

Целиакия характеризуется нарушением кишечного всасывания, суб- или атрофией слизистой оболочки тонкой кишки, положительной реакцией на аглютиновую диету (исключение из пищи *продуктов из злаков, содержащих глютен*: рис, гречка, кукуруза, пшено, а также более экзотичные для России амарант, киноа, монгина, чумиза, саго, сорго, также мука и крахмалы, приготовленные из корнеплодов, бобовых и различных орехов).

Среди клинических вариантов следует выделять истинную целиакию и синдром целиакии, который может развиваться при самых разнообразных заболеваниях кишечника (аномалии развития, инфекции, продолжительный приём антибиотиков и другие).

Начало целиакии нередко совпадает со введением в пищевой рацион ребёнка прикормов, содержащих мучные изделия. Поэтому заболевают чаще дети в возрасте 6–12 месяцев; этот период особенно опасен в плане провокации целиакии.

Появляется учащённый, пенистый стул: обильный, с резким запахом, светлый или с сероватым оттенком, жирный; в кале, как правило, не обнаруживается патогенная кишечная микрофлора. Лечение диспепсии обычными средствами (антибиотики, ферментные препараты, редукция в питании и другие) эффекта не даёт. Ребёнок становится вялым, бледным, теряет массу тела, снижается аппетит. Постепенно развивается дистрофия, и дети приобретают типичный для целиакии вид: резкое истощение, потухший взгляд, яркие слизистые оболочки, огромных размеров живот. В ряде случаев развиваются отёки на нижних конечностях; нередко спонтанные переломы костей. Определяется псевдоасцит (скопление жидкости в атоничном кишечнике). Далее присоединяются симптомы поливитаминовой недостаточности (сухость кожи, стоматит, дистрофия зубов, ногтей, волос и другие).

Как правило, при целиакии (особенно при длительном её течении) имеет место нарушенное всасывание дисахаров, жиров, витаминов, железа, кальция; нарушается транспорт цистина, обмен триптофана; то есть речь идёт об универсальной мальабсорбции (от лат. «malus» плохой, и «absorb-tio» поглощение). В связи с этим понятен полиморфизм клинической картины. Дети страдают не только физически, но и психически (лабильность настроения, замкнутость, повышенная возбудимость, негативизм). Важным признаком заболевания, при длительном его течении, является низкорослость.

Непереносимость сахарозы или генетический дефицит сахаразы-изомальтазы (ГДИ) – это состояние, при котором сахараза-изомальтаза, фермент, необходимый для правильного метаболизма сахарозы (сахара) и крахмала (например, в зерновых), не вырабатывается или вырабатываемый фермент частично или полностью нефункционален в тонком кишечнике. У всех пациентов с ГДИ отсутствует полностью функциональная сахараза, в то время как активность изомальтазы может варьироваться от минимальной до почти нормальной. Наличие остаточной активности изомальтазы может объяснить, почему некоторые пациенты с нарушением

всасывания глюкозы лучше переносят крахмал в рационе, чем другие.

Течение целиакии волнообразное; нередко присоединяется вторичная инфекция; в редких случаях летальный исход.

Следует учитывать, что крахмал, содержащий следы глютена, может быть компонентом многих пищевых продуктов и лекарственных средств. Поэтому при жёсткой диете необходим контроль и за отсутствием крахмала в составе оболочек таблеток, принимаемых для терапии тех или иных проблем.

Глютен может содержаться в крупах или бобовых, которые проходят различную обработку на предприятиях (шлифовка, удаление оболочек семян и так далее). Например, некоторые производители обычного сухого гороха указывают на упаковке о возможном содержании глютена в их продукте. Предположительно, в таких случаях попадание глютена в безопасные продукты происходит из-за использования одного и того же оборудования для обработки семян различных растений.

У пациентов с положительным дыхательным тестом на H₂-лактозу наблюдалась высокая распространённость целиакии по сравнению со здоровыми людьми контрольной группы. У этих пациентов дефицит лактазы, по-видимому, является единственным проявлением целиакии. Мы рекомендуем проводить серологический скрининг на целиакию всем пациентам с положительным дыхательным тестом на H₂-лактозу перед началом диеты с исключением молока [99].

Наследственная лактазная недостаточность часто встречается детей с целиакией [100].

Хотя лактазная недостаточность не вызывает прямого нарушения всасывания кальция, диета с ограничением лактозы и исключением молочных продуктов может привести к недостаточной минерализации костей [100].

Генетическая предрасположенность к непереносимости глютена обнаружена у 37% лиц. Среди них значительно чаще отмечалось повышение содержания Т-клеток 2-го типа, что подтверждает наследственную природу особенностей иммунного ответа при целиакии. Гиперчувствительность к аллергену пшеницы определена у 29%. Маркеры лактазной недостаточности – у 89% пациентов. Гиперчувствительность к аллергену коровьего молока – у 39%. Около 50% лиц с предрасположенностью к непереносимости глютена или лактазной недостаточности не имели сенсibilизации к обоим аллергенам. Сенсibilизация к молоку часто сочеталась с предрасположенностью к лактазной недостаточности (38% vs 4%, $p < 0,001$). Сенсibilизация к пшенице преобладала у лиц без предрасположенности к развитию целиакии (39% vs 10%, $p < 0,001$). Поскольку при отсутствии гаплотипов DQ2/DQ8 диагноз целиакии маловероятен, выявление сенсibilизации к пшенице свидетельствует о наличии аллергии, включая WDEIA или NCGS [101].

Локальный дисбаланс дисахаридаз выявляется при различных расстройствах тонкокишечной функции. Так, у больных с целиакией и т.н. синдромом раздражённой кишки было выявлено повышение содержания глюкоамилазы, мальтазы

и сахаразы в проксимальном и дистальном отделе тонкой кишки, в то время как отклонений в содержании лактазы выявить не удалось. Авторы отнесли этот момент к компенсаторной реакции, адаптационному сдвигу, описанному в 1985 г. А. М. Уголевым [102].

Среди больных целиакией с нормальной структурой слизистой оболочки тонкой кишки на фоне строгой безглютеновой диеты дефицит кишечных карбогидраз может наблюдаться в 39,4–69,7% случаев. Чаще всего имеет место лактазная недостаточность (69,7% случаев). Изменения в активности карбогидраз слизистой оболочки тонкой кишки могут служить основанием для установления диагноза дисахаридазной недостаточности у больных целиакией, имеющих гистологическую ремиссию заболевания [103].

У больных с впервые выявленной целиакией достоверно чаще выявляется снижение активности глюкоамилазы (84,6%), мальтазы (87,2%) и сахаразы (82,05%) ($p < 0,01$) по сравнению с третьей группой (глюкоамилаза – 33,3%; мальтаза – 45,2%; сахараза – 45,2%).

Дефицит всех карбогидраз (глюкоамилазы, мальтазы, сахаразы и лактазы) выявлен у 61,5% больных. При сравнении показателей активности карбогидраз оказалось, что средний уровень активности глюкоамилазы, сахаразы и мальтазы достоверно чаще возрастал по мере соблюдения аглютеновой диеты, однако их средние показатели оставались ниже контрольного уровня, что в меньшей степени касалось мальтазы.

Так, уровень мальтазы был 860 (644,5; 1413,5), а в группе контроля – 887,0 (854,5; 1146), что указывает на высокую способность мальтазы к восстановлению при строгом следовании требованиям соблюдения аглютеновой диеты.

Уровень активности лактазы в группах пациентов с различной приверженностью аглютеновой диете достоверно не отличался и был существенно ниже, чем в контрольной группе, что свидетельствует о факте некоррегируемости лактазной недостаточности только аглютеновой диетой [104, 105].

Клинический пример сочетания лактазной недостаточности с целиакией был приведен нами в предыдущем сообщении [106].

В практической деятельности следует обратить внимание на сочетание симптоматики дисахаридазной недостаточности с непереносимостью продуктов пшеницы. Целиакия нередко проявляет себя внекишечными симптомами – железодефицитной анемией, осеопорозом, афтозным стоматитом, дерматитом Дюринга, необъяснимым бесплодием, повышением печеночных трансаминаз. Серологические тесты – антитела к тканевой транслугтаминазе, антиэндомизальные антитела. Проводится эзофагогастродуоденоскопия с оценкой состояния слизистой (атрофия складок, гипертрофия крипт и увеличение количества интраэпителиальных лимфоцитов по Marsh) и забора биопсийного материала из 12-типерстной кишки, необходимого для подтверждения диагнозов и целиакии, и различных вариантов возможной пандисахаридазной недостаточности.

ВРАЧЕБНАЯ ТАКТИКА

Устранение *quorum quenching* Выявление пищевого агрессора

Общие принципы диагностики и лечения дисахаридазной недостаточности подробно изложены в статье [26].

Мы постарались оновременить приведенные выше классические постулаты, адаптировав их

к жизненным требованиям нередко встречаемых некоторых коморбидных состояний, суммарно обозначаемых расплывчатым термином «синдром раздраженного кишечника».

Анамнез

Тщательный сбор анамнеза и обучение больного ведению пищевого дневника самонаблюдения с фиксацией ощущений и симптоматики плохой переносимости молока, фруктов, овощей, меда, грибов, сладостей, хлебо-булочных изделий из крахмала, белого хлеба и пшеницы, а также пищевых добавок, БАД и торговых наименований лекарственных препаратов, с анализом текстов листовок-вкладышей к ним на предмет выявления содержания сахароз в качестве наполнителей таблеток.

Установление клинического варианта реакции на молоко: пищевая аллергия имеет, как правило, кожную и бронхолегочную форму проявлений.

Глютеновая энтеропатия имеет четкую связь с плохой переносимостью пищевых продуктов из пшеницы, кроме того, имеются системные клинические проявления. При этом важно строго соблюдать безглютеновую диету для предотвращения осложнений, включая повышенный риск онкологических заболеваний кишечника.

Основным методом лечения лактазной (дисахаридазной) недостаточности при целиакии является диетотерапия, направленная на уменьшение или полное исключение лактозы (дисахаридов) из рациона питания. Снижение их количества в питании может быть достигнуто путем исключения продуктов, их содержащих и в первую очередь цельного молока.

Тест с исключением из рациона пищевого агрессора и последующей его элиминацией

Один из способов оценки основного заболевания – попеременное исключение из рациона продуктов, содержащих лактозу и глютен, что приведет к разрешению симптомов.

Возобновление симптомов при повторном введении этих продуктов будет указывать на непереносимость лактозы.

Разрешение симптоматики является показанием к исключению из пищевого рациона данного продукта питания.

Лабораторно-инструментальное подтверждение

Перечень достаточно простых диагностических приемов [107] хорошо известен:

- Тест на переносимость молока. Больному предлагают выпить 500 мл молока и затем определяют уровень глюкозы в крови. Повышение уровня сахара в крови менее чем на 9 мг/дл указывает на мальабсорбцию лактозы.
- Водородный дыхательный тест. Избыток ионов водорода проявляется повышением их концентрации в выдыхаемом воздухе, диагностируемым т.н. водородным тестом – измерение содержания водорода в выдыхаемом воздухе после приема лактозы. Тест считается положительным на мальабсорбцию лактозы, если значение водорода в дыхании после лактозы повышается >20 ppm по сравнению с исходным уровнем. Согласно рекомендациям ESPGHAN, не рекомендуется для диагностики врожденной недостаточности сахаразы-изомальтазы. Проводится в том числе с 13C-сахарозой и с 13C-метаном.
- Анализ кала на кислотность. Неусвоенная лактоза ферментируется кишечными бактериями в молочную кислоту, которая снижает pH кала.
- Тест на переносимость лактозы. Этот тест определяет всасывание лактозы после приема жидкости, содержащей лактозу. Измеряют серийные уровни глюкозы в крови после пероральной нагрузки лактозой. После получения уровня глюкозы в сыворотке натошак вводят 50 г лактозы. Затем уровень глюкозы в сыворотке измеряется через 0, 60 и 120 минут. Отсутствие повышения уровня глюкозы в крови на 20 г может указывать на непереносимость лактозы. Этот тест имеет специфичность 96% и чувствительность 75%. Ложноотрицательные результаты могут быть у пациентов с диабетом или избыточным бактериальным ростом в тонком кишечнике. На результаты также влияет аномальное опорожнение желудочно-кишечного тракта.
- Тест на провокацию сахарозой. Неинвазивный тест для взрослых пациентов с подозрением на дефицит сахаразы-изомальтазы. Оценка выраженности (тяжести) желудочно-кишечных симптомов по 10-балльной шкале Лайкерта после приема сахарозы (обычно 50 г) натошак.
- Пробная ферментозаместительная терапия. Неинвазивный тест. Оценка выраженности симптомов на фоне приема сахаразы, синтетической сахарозы из пекарских дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*). Противопоказана пациентам с гиперчувствительностью к пекарским дрожжам.
- Гастроскопия и биопсия тонкой кишки. Проводится визуальная оценка слизистой оболочки с оценкой состояния слизистой. Для целиакии характерна атрофия ворсинок, сглаживание складок, расширение межворсинчатых пространств, мозаичный рисунок слизистой, субэпителиальные линейные борозды. Однако на начальных стадиях или при частичной атрофии эти изменения могут быть минимальными или отсутствовать.
- Биопсия слизистой оболочки является золотым стандартом. Рекомендуется брать несколько биоптатов (минимум 4 фрагмента) из разных участков двенадцатиперстной кишки и тощей кишки для выявления синдрома избыточного бактериального роста в тонком кишечнике, заключается в измерении уровня активности четырех кишечных дисахаридаз. Анализ дисахаридазы проводится из образцов тканей верхних отделов тонкого кишечника во время эндоскопического исследования. Если уровень активности какой-либо дисахаридазы (напр., сахаразы) ниже нормального, ставится диагноз «синдром недостаточности сахаразы». Нормальный уровень активности трегалазы – например, 29,3 ед. (U/g protein), у носителей генотипа AA (rs2276064) активность трегалазы в 3 раза снижена по сравнению с гомозиготами GG, у таких людей плохо усваивается грибной сахар.
- Гистологический диагноз целиакии оценивается по степени поражения слизистой по классификации Marsh независимо от наличия или отсутствия визуальных изменений.
- Генотипирование.
 - ◇ Ген MCM6 (Adult Lactase Deficiency (Gene MCM6));
 - ◇ Комплексное молекулярно-генетическое исследование при непереносимости лактозы и фруктозы (варианты -13915 A>C, -13910 C>T, -13907 C >G гена MCM6, варианты p.A149P, p.A174D гена ALDOB);
- Генетическое тестирование.
 - ◇ Диагностика врожденных (наследственных) форм дисахаридазной недостаточности. Скрининг мутаций генов, таких как SI (ген сахаразы-изомальтазы), LCT (ген лактазы) и MCM6 (ген-энхансер, имеющий регуляторную область гена LCT). Генотип CC – первичная лактазная недостаточность, генотип TC – вариабельный вариант недостаточности лактазы, генотип TT – хорошая переносимость лактозы.

Восстановление quorum sensing Элиминационная диета

Пациента следует проконсультировать с дипломированным диетологом или нутрициологом, который может помочь пациенту составить рацион, удовлетворяющий индивидуальной переносимости и потребности в питательных веществах.

Соблюдение пищевого рациона является обязательным при всех вариантах дисахаридазной недостаточности соло, а также сочетающихся с пи-

щевой аллергией или с глютеновой энтеропатией [108, 109, 22, 110].

Поэтому рекомендуется после тщательного сбора пищевого анамнеза назначить больному диету “low-FODMAP”, состоящую из невсасывающихся тонкой кишкой углеводов: безлактозное молоко и продукты на его основе (безлактозные йогурты, творог, сыры), растительное молоко (миндальное,

Таблица 2.
Структура диеты
FODMAP

Структура FODMAP-диеты		
FODMAP	Исключить (высокое содержание FODMAP)	Возможные альтернативы (низкое содержание FODMAP)
Избыток фруктозы	Фрукты: яблоки, персики, манго, груши, консервированные фрукты в собственном соку, арбуз	Фрукты: бананы, виноград, грейпфрут, дыня, канталупа, карамбола, дуриан, киви, лимон, лайм, апельсин, маракуйя, папайя, танжело
	Мед и медсодержащие продукты	Заменители меда: светлая патока, кленовый сироп
	Повышенная концентрация фруктозы: большие порции фруктов, сухофруктов, фруктовый сок, концентрированные фруктовые соусы	Сахарозаменители: любые подсластители, кроме полиолов
Лактоза	Молоко: обычное и с низким содержанием жира, козье молоко; мороженое на основе цельного молока и сливок	Молоко: безлактозное, соевое Заменители мороженого: замороженные соки, шербет
	Йогурты: обычные и нежирные	Йогурты: безлактозные
	Сыры: мягкие, сливочные с повышенной жирностью, моцарелла, адыгейский, сулугуни	Сыры: твердые
Олиго/дисахариды (фруктаны и / или галактаны)	Овощи: артишоки, спаржа, свекла, брокколи, брюссельская капуста, белокочанная капуста, укроп, бамя (окра), чеснок, репчатый лук, лук-порей, лук-шалот	Овощи: китайская капуста, стручковый перец, морковь, сельдерей, зеленый лук, кукуруза, баклажаны, зеленая фасоль, салат, пастернак, тыква, мангольд, побеги бамбука
	Зерновые: крупы из ржи и пшеницы, а также печенье, хлеб, макаронные изделия	Зерновые: безглютеновые и полбы хлеб/крупяная продукция
	Бобовые: запеченная фасоль, нут, чечевица, красная фасоль, горох, стручковая фасоль	
Полиолы	Фрукты: яблоки, хурма, арбузы, белые персики, рамбутан	Фрукты: бананы, дыня, карамбола, дуриан, виноград, грейпфрут, киви, лимон, лайм, апельсин, маракуйя, папайя
	Овощи: капуста, стручковый горох	
	Грибы	
	Подсластители: изомальтит, мальтит, маннит, сорбит, ксилит и другие подсластители, оканчивающиеся на «-ол»	Сахарозаменители: глюкоза, сахар (сахароза), другие искусственные подсластители, не заканчивающиеся на «-ол»

соевое, рисовое, кокосовое, овсяное), переносимые пациентом кисломолочные продукты (кефир, йогурт, ряженка, творог), некоторые виды сыров (твердые, например, пармезан) и т.д.

Из пищевого режима исключаются ферментируемые углеводы (диета FODMAP – F (fermentable) – ферментируемые, O (oligosaccharides) – олигосахариды, D (disaccharides) – дисахариды (мальтоза, лактоза), M (monosaccharides) – моносахариды (фруктоза), A (and) – и P (polyols) – полиолы (сорбитол, ксилитол, маннитол, эритритол и другие), которые, попадая в толстую кишку, расщепляются кишечной флорой, из-за чего выделяется большое количество газов [111].

Следует рекомендовать больному придерживаться определенных правил питания:

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

Частичное исключение из рациона продуктов питания, имеющих в своем составе лактозу при первичной ЛН (гиполактазия взрослого типа, фенотип lactase non-persistence). Прием лактозы зависит от клинических проявлений, рекомендовано ограничение после 5–6 летнего возраста. Дети раннего и дошкольного возраста хорошо переносят молочный сахар. В старшей возрастной группе наблюдается генетически детерминированное снижение экспрессии энзима с клиническими проявлениями интолерантности лактозы, поэтому потребление лактозосодержащих продуктов ограничивают, но не исключают полностью [112, 113, 114, 115, 116].

При вторичной лактазной недостаточности основное внимание уделяется лечению основного заболевания, деконтаминации и восстановлению структуры и функций слизистого кишечного барьера, коррекции дисбиоза, по потребности корректируются принципы полного или неполного соблюдения диет FODMAP [117, 118, 119, 52, 120].

Необходимым условием эффективности диетического лечения является обязательное ведение больным пищевого дневника.

Структура диеты FODMAP приведена в табл. 2 [121, 122].

Пищевые добавки

Лактаза – применяется для гидролиза лактозы в молоке и молочных продуктах, что делает их более усвояемыми для людей с лактазной недостаточностью. Лактазу получают из различных источников: дрожжей (*Kluyveromyces fragilis*, *Kluyveromyces lactis*), грибов (*Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae*). По форме выпуска лактаза для пищевых продуктов и напитков сегментируется на порошковую и жидкую.

Некоторые области применения:

- Безлактозное молоко. Лактаза расщепляет лактозу, в результате продукт становится слаще и легче усваивается.
- Йогурты, кефиры, творог, сыры. Фермент добавляют на этапе производства или используют ферментированные закваски с лактазой. В некоторых сортах сыра (например, Гауда, Чеддер) лактаза ускоряет созревание и улучшает вкус за счёт более полного расщепления лактозы.
- Молочные десерты, мороженое. Снижение количества лактозы уменьшает кристаллизацию и улучшает текстуру продуктов.
- Детское и специализированное питание. Лактаза используется в безлактозных молочных смесях для младенцев с лактазной недостаточностью, а также в продуктах для спортсменов (протеиновые коктейли на молочной основе) для повышения усвояемости белка.
- Кондитерские и хлебобулочные изделия. Гидролизованная лактоза делает выпечку с молочными компонентами мягче и слаще,

а в шоколаде и конфетах лактаза улучшает консистенцию и предотвращает кристаллизацию сахара.

Сакрозидаза – ферментный препарат на основе дрожжей, который заменяет фермент сахаразу, обычно вырабатываемый в организме. Сахараза помогает организму расщеплять и перерабатывать определённые сахара в процессе пищеварения, и у людей с её дефицитом сахар может попадать в кишечник, где взаимодействует с бактериями, вызывая вздутие живота, газы, боли в животе и водянистую диарею. Сакрозидаза используется для пероральной заместительной терапии врождённого дефицита сахаразы-изомальтазы (CSID).

Инвертаза – (шифр КФ 3.2.1.26; пищевая добавка E1103) (систематическое имя: бета-фруктофуранозидаза) – фермент, который катализирует гидролиз сахарозы (сахара). Полученные в результате фруктоза и глюкоза называются инвертным сахаром. Близкими к инвертазам являются сахаразы. Инвертазы расщепляют О-С (фруктоза) связь, тогда как сахаразы расщепляют О-С (глюкоза) связь.

Альфа-галактозидаза – биологически активная добавка, которая содержит одноименный фермент, необходимый для расщепления углеводов из группы галактанов. Эти углеводы содержатся преимущественно в бобовых, овощах и цельных злаках. Фермент предотвращает вздутие, боли и другой дискомфорт после употребления указанных продуктов.

Общие принципы устранения симптомов мальабсорбции:

- исключение продуктов, которые не усваиваются организмом (например, глютен при целиакии, лактоза при лактазной недостаточности);
- повышение содержания белка в рационе при белковой недостаточности;
- ограничение жиров при тяжёлой стеаторее (избыточном выделении жира с калом);
- полное исключение алкоголя, кофеина, острых блюд, консервированных продуктов, жареной пищи и свежей сдобной выпечки.

При некоторых состояниях (например, при нарушении всасывания аминокислот) может потребоваться переход на специализированные питательные смеси. Медикаментозная терапия

Препараты назначаются в зависимости от симптомов и причин мальабсорбции:

Заместительная ферментная терапия. При недостаточности поджелудочной железы назначают панкреатические ферменты.

Коррекция дефицитов. При анемиях – препараты железа, фолиевой кислоты; при дефиците витаминов – пероральные или внутривенные формы

(особенно важны жирорастворимые витамины А, D, Е, К); при гипопроотеинемии – внутривенное введение растворов аминокислот или специализированные питательные смеси.

При инфекциях и паразитарных заражениях – антибиотики и противопаразитарные препараты.

При болезни Крона и язвенном колите – гормональная терапия (например, преднизолон) и топические стероиды.

При нарушении всасывания жиров на фоне болезней печени или печёночной недостаточности, а также при синдроме короткой кишки – холеретики (например, урсодезоксихолевая кислота) для улучшения выработки и состава желчи.

Для остановки диареи – сорбенты (смектит), вяжущие препараты (например, на основе белой глины), средства, влияющие на моторику кишечника.

Для защиты слизистой оболочки кишечника – вяжущие и обволакивающие средства.

При болях в животе – спазмолитики.

Для восстановления микрофлоры кишечника после противомикробной терапии – про- и пребиотики.

Парентеральное питание

В тяжёлых случаях, когда кишечник не справляется с всасыванием питательных веществ, применяют парентеральное питание – внутривенное введение специализированных растворов, обогащённых

белками, витаминами, электролитами, макро- и микроэлементами. Это позволяет дать кишечнику время на восстановление и предотвратить истощение.

Хирургическое лечение

В некоторых случаях может потребоваться оперативное вмешательство, например, при неоперабельных опухолях, обширной резекции кишечника или при прогрессировании заболевания, которое не поддается консервативной терапии.

Дополнительные меры

Восстановление водно-электролитного баланса. При диарее важно восполнять потери жидкости и электролитов.

Профилактика осложнений.

Трансплантация донаторов и продуцентов дисахаридаз Деконтаминация патобионта пре- и пробиотиками

В Российском отраслевом стандарте «Протокол ведения больных. «Дисбактериоз кишечника»» (ОСТ 91500.11.0004–2003) под дисбактериозом кишечника понимают клинико-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава микрофлоры кишечника с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств.

Общие принципы коррекции любого варианта дисбиоза кишечника полно изложены в обзорной статье [123], а также в крайне осторожной резолюции Совета экспертов от 19 февраля 2022 г. [124].

Коррекция дисбиоза при дисахаридазной недостаточности у пациентов с непереносимостью лактозы определяется ферментативной активностью некоторых штаммов бифидобактерий и лактобацилл, продуцирующих дисахаридазы, например, β-галактозидазу/лактазу – *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* CNCM I-2494/DN-173 010 или пробиотической формулы i3.1 (*Lactiplantibacillus plantarum* CECT7484, *Lactiplantibacillus plantarum* CECT7485 и *Pediococcus acidilactici* CECT7483) [125, 126, 127].

Применение галактоолигосахаридов может быть эффективным для увеличения в микробиоме популяции пробиотических *Bifidobacterium*, в том числе за счет патобионтных *Bacteroides* [128].

Отечественные наблюдения высоко оценивают эффективность синбиотиков, представляющих собой собранные воедино компоненты активных пробиотических штаммов *Bifidobacterium lactis* HN019TM, *Lactobacillus acidophilus* NCFM® 109 и 1010, альфа- и бета-галактозидазу и компоненты лекарственных растений [129].

Прием кисломолочных и пробиотических продуктов, содержащих *Lactobacillus acidophilus*, особенно актуален, так как они являются источниками полноценных легкоусвояемых и незаменимых нутриентов – биологически активных веществ, повышающих иммунитет. Пробиотики, содержащие *Lactobacillus acidophilus* улучшают эрадикационную терапию при наличии хеликобактерной инфекции, уменьшают болевой синдром и нормализуют функцию кишечника при синдроме раздраженного кишечника, нормализуют функцию печени, снижают уровень печеночных ферментов, предотвращают развитие печеночной энцефалопатии при неалкогольной жировой болезни печени, поддерживают клиническую ремиссию при язвенном колите.

Также они эффективны для профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи, в том числе при клостридиальной инфекции, улучшают кишечную микробиоту. При многих заболеваниях желудочно-кишечного тракта влияние пробиотиков имеет высокий уровень.

Лактобактерии *Lactobacillus acidophilus* NCFM имеют хорошую переносимость, значительно улучшают время кишечного транзита, уменьшают симптомы функциональных расстройств ЖКТ: запор, нерегулярный стул, вздутие живота, диарею, способствуют значительному уменьшению симптомов метеоризма.

Бифидобактерии *Bifidobacterium lactis* HN019 TM обладают высокой способностью адгезироваться к эпителиальным клеткам кишечника, что обеспечивает колонизационную резистентность и препятствует адгезии и инвазии патогенов. Имеют статус GRAS (Generally Regarded as Safe), что означает международное признание безопасности бифидобактерий *Bifidobacterium lactis* HN019 TM, в т.ч. для детей с первых дней жизни, отсутствие ограничений использования в пищевой и фармацевтической промышленности.

Живые бифидобактерии *Bifidobacterium lactis* HN019 TM и лактобактерии *Lactobacillus acidophilus* NCFM® 109 и 1010 способствуют восстановлению баланса микрофлоры кишечника и подавляют активность газообразующих и гнилостных бактерий. *Bifidobacterium lactis* HN019 TM является пробиотиком, способствующим облегчению перистальтики кишечника. Посредством короткоцепочечных жирных кислот, полученных в результате микробной ферментации за счет модуляции оси кишечник–мозг–микробиота через серотониновый сигнальный путь, сокращает время прохождения через кишечник и увеличивает частоту дефекаций.

Прием *Lactobacillus acidophilus* NCFM и *Bifidobacterium lactis* HN019 через две недели у больных с запорами значительно сократил время прохождения содержимого через толстую кишку и увеличил количество дефекаций. *B. lactis* HN019 TM поддерживает барьерную функцию кишки при желудочно-кишечных инфекциях, конкурируя и исключая потенциальные патогены с помощью различных механизмов, поддерживая нормальную функцию плотного соединения.

Кроме того, *B. lactis* HN019 TM сокращает время кишечного транзита и увеличивает частоту

дефекаций при функциональных запорах за счет модуляции оси кишечник-мозг-микробиота, в основном через сигнальный путь серотонина и через короткоцепочечные жирные кислоты, вырабатываемые в результате микробной ферментации.

Протокол клинических исследований LAPIBSS показал достаточно высокую эффективность эффектов смеси *Lactobacillus acidophilus* NCFM и LAFTI L10 для улучшения симптомов синдрома раздраженного кишечника.

Пробиотики *Bifidobacterium* (Bif.) *lactis* HN019 TM, *Lactobacillus* (Lb.) *acidophilus* NCFM® и *Lb. Rhamnosus* HN001TM для потребления человеком не оказали негативного влияния на баланс микрофлоры кефира, а также на необходимое время брожения.

Жизнеспособность пробиотических штаммов была удовлетворительной в течение всего срока хранения кефира с отличной стабильностью до 3-х недель.

В литературе упоминаются рациональное комбинирование *Lactobacillus acidophilus* и альфа-галактозидазы. Биологически активная добавка к пище «Lactoflorene® Плоский Живот» – комплексное средство, в состав которой включены пробиотики, ферменты пищеварения и растительные экстракты. В состав биокомплекса включены бифидобактерии (*Bifidobacterium lactis*), ацидофильные лактобактерии (*Lactibacillus acidophilus*), альфа- и бета-галактозидазы, а также биологически активные растительные компоненты.

Входящий в структуру *E. coli* структурный для β-галактозидазы ген *lacZ* является активируется в присутствии лактозы в условиях низкого уровня глюкозы.

Наш персональный клинический опыт указывает на чрезвычайно высокую эффективность этого поликомпонентного биокомплекса [106].

Энтеропротекция тканевого барьера ребамипидом

Особого внимания заслуживает использование энтеропротекторов (ребамипида) в коррекции нарушений кишечной проницаемости. Доказано, что ребамипид обладает энтеропротективными свойствами, подавляет свободнорадикальное

Вторичная лактазная недостаточность была выявлена у 59,4% больных с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника, сопровождалась синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке с высокими показателями водородного теста. Назначенное лечение комбинацией пробиотиков *Bifidobacterium longum* и *Enterococcus faecium* привело к исчезновению метеоризма и околопупочных болей почти у всех наблюдавшихся больных, но не полностью восстановило диарейный синдром у больных с тяжелой формой заболевания [130].

Компания Nebraska Cultures показывает, что уникальный штамм *DDS-1 Lactobacillus acidophilus* ее производства является безопасным для употребления и улучшает оценки абдоминальных симптомов (диареи, схваткообразных болей в животе, рвоты) при проведении острой провокационной пробы с лактозой.

В двойном слепом исследовании наблюдали волонтеров в возрасте от 18 до 75 лет, предъявлявших жалобы на непереносимость лактозы, но считавших себя здоровыми. Установлено, что на четвертой неделе лечения в ходе 6-часовой пробы с лактозой продольное сравнение групп DDS-1 и плацебо показало статистически значимое ослабление таких абдоминальных симптомов, как диарея ($p = 0,033$), схваткообразные боли в животе ($p = 0,012$), рвота ($p = 0,0002$), при общей оценке симптомов ($p = 0,037$). Нежелательных явлений зарегистрировано не было – продукт «Lactoflorene® Гастро» Подтверждение эффективности *Lactobacillus acidophilus* DDS-1 для коррекции лактозной непереносимости подтверждается рядом современных сообщений, показано, что *Lactobacillus acidophilus* DDS-1 значительно превосходит плацебо [131, 132, 126, 133].

окисление тканей, стимулирует факторы роста, усиливает пролиферацию эпителиоцитов, тем самым способствует увеличению активности дисахаридаз на 60–80%, в том числе и в составе диеты FODMAP [134, 135].

Симптоматическая терапия проявлений «синдрома раздраженного кишечника» спазмолитиками, антидиарейными, адсорбентами и ветрогонными

Синдром раздраженного кишечника

Клинические рекомендации РФ 2024 (Россия) Категории МКБ: Другие уточненные функциональные кишечные нарушения (K59.8), Неврогенная возбудимость кишечника, не классифицированная в других рубриках (K59.2), Неинфекционный гастроэнтерит и колит неуточненный (K52.9), Неопределенный колит

(K52.3), Синдром раздраженного кишечника (K58), Синдром раздраженного кишечника без диареи (K58.9), Синдром раздраженного кишечника с диареей (K58.0), Функциональная диарея (K59.1), Функциональное нарушение кишечника неуточненное (K59.9) Разделы медицины: Гастроэнтерология, Гастроэнтерология детская, Проктология [136, 137, 138, 139].

Приложение 1

Состав рабочей группы экспертов, авторы:

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор кафедры терапии и профилактической медицины; Президент Научного общества гастроэнтерологов России, вице-президент Российского медицинского научного общества терапевтов
Ситкин Станислав Игоревич, к.м.н., зав. НИГ эпигенетики и метабеномики; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса

Орешко Людмила Ваварбековна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины

Лялюкова Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины

Ткаченко Евгений Иванович, д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии № 2 (для усовершенствования врачей)

Leonid B. Lazebnik, MD, Professor, Department of Therapy and Preventive Medicine; President of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia, Vice President of the Russian Medical Scientific Society of Therapists

Stanislav I. Sitkin, MD, PhD, Head of the Research Institute of Epigenetics and Metagenomics; Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology, and Dietetics named after S.M. Ryss

Ludmila S. Oreshko, MD, Professor, Department of Internal Medicine and Family Medicine

Elena A. Lyalyukova, MD, Professor, Department of Internal Medicine and Family Medicine

Evgeny I. Tkachenko, MD, Professor, Department of Therapy No. 2 (for advanced training of physicians)

Литература | References

- Porkka M, Kumm M, Siebert S, Varis O. From food insufficiency towards trade dependency: a historical analysis of global food availability. *PLoS One*. 2013 Dec 18;8(12): e82714. doi: 10.1371/journal.pone.0082714.
- Baer-Nawrocka A, Sadowski A. Food security and food self-sufficiency around the world: A typology of countries. *PLoS One*. 2019 Mar 7;14(3): e0213448. doi: 10.1371/journal.pone.0213448.
- Brink B.T., Giesen P., Knoope P. Future responses to environment-related food self-insufficiency, from local to global. *Reg Environ Change*. 2023;(23):87. doi: 10.1007/s10113-023-02069-4.
- Ugolev A.M. Theory of adequate nutrition and trophology. Ed. N.V. Natarova. Saint Petersburg: Nauka, 1991. (in Russ.)
Уголев А.М. Теория адекватного питания и трофология. Под ред. Н.В. Натаровой. СПб.: Наука, 1991.
- Walton J, Bell H, Re R, Nugent AP. Current perspectives on global sugar consumption: definitions, recommendations, population intakes, challenges and future direction. *Nutr Res Rev*. 2023 Jun;36(1):1-22. doi: 10.1017/S095442242100024X.
- Nagornaya N., Bordyugova Y., Dudchak A., Koval A. Hereditary Fructose Intolerance. *CHILD'S HEALTH*. 2014;3(54):92-96. (in Russ.) doi: 10.22141/2224-0551.3.54.2014.76039.
Нагорная Н.В. и др. Наследственная непереносимость фруктозы. Здоровье ребенка. 2014;3 (54): 92-96.
- Isaev M. R. et al. A rare case of hereditary fructose intolerance and drug-induced hepatitis in a pregnant woman. *Orenburg Medical Bulletin*. 2019;7(1 (25)):33-37. (in Russ.)
Исаев М.Р. и др. Редкий случай наследственной непереносимости фруктозы и лекарственного гепатита у беременной. Оренбургский медицинский вестник. 2019;7(1 (25)):33-37.
- Sizenko A.K. Fructose intolerance in patients with IBS. *Crimean therapeutic journal*. 2010;2 (15):112-116. (in Russ.)
Сизенко А.К. Непереносимость фруктозы у больных с синдромом раздраженной кишки. Крымский терапевтический журнал. 2010;2 (15):112-116.
- Choi YK, Kraft N, Zimmerman B, Jackson M, Rao SS. Fructose intolerance in IBS and utility of fructose-restricted diet. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Mar;42(3):233-8. doi: 10.1097/MCG.0b013e31802cbc2f.
- Singh SK, Sarma MS. Hereditary fructose intolerance: A comprehensive review. *World J Clin Pediatr*. 2022 Jul 9;11(4):321-329. doi: 10.5409/wjcp.v11.i4.321.
- Kulygina Yu.A., Osipenko M.F. Course of irritable bowel syndrome associated with small intestinal bacterial overgrowth. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(5):232-236. (in Russ.) doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-232-236.
Кулыгина Ю.А., Осипенко М.Ф. Особенности течения синдрома раздраженного кишечника при присоединении синдрома избыточного бактериального роста. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(5):232-236. doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-232-236.
- Novikov P. V., Khodunova A.A., Denisova S.N. [Galactosemia in children: prevalence, clinical and genetic heterogeneity, diagnostic and treatment methods]. *Issues of pediatric dietetics*. 2006;4(6):53-65. (in Russ.)
Новиков П.В., Ходунова А.А., Денисова С.Н. Галактоземия у детей: распространенность, клинко-генетическая гетерогенность, способы диагностики и лечения. Вопросы детской диетологии. 2006;4(6):53-65.
- Pichkur N.O., Olkhovich N.V., Doronina Ya.I. Classic galactosemia: features of diagnosis and treatment. *Child's health*. 2018;13(1):48-58. (in Russian)
Пичкур Н.А., Ольхович Н.В., Доронина Я.И. Классическая галактоземия: особенности диагностики и лечения. Здоровье ребенка. 2018;13(1):48-58.
- World Health Organization. Model List of Essential Medicines. 22nd List. 2021. Available at: https://syntheticdrugs.unodc.org/uploads/syntheticdrugs/res/library/access_html/WHO_Model_List_of_Essential_Medicines_RU.pdf (in Russ.) Accessed: 05.04.2025.
Всемирная организация здравоохранения. Примерный перечень основных лекарственных средств. 22-й перечень. 2021 г. https://syntheticdrugs.unodc.org/uploads/syntheticdrugs/res/library/access_html/WHO_Model_List_of_Essential_Medicines_RU.pdf
- Malkoch A.V., Belmer S.V. Prebiotics and their role in the formation of intestinal microflora. *Pediatrics. Journal im. GN Speransky*. 2009;87(4):111-114. (in Russ.)
Малкоч А.В., Бельмер С.В. Пребиотики и их роль в формировании кишечной микрофлоры. Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. 2009;87(4):111-114.
- [Functional food products. Methods for determining bifidogenic properties]. GOST R: 56201-2014. (in Russ.)

- Продукты пищевые функциональные. Методы определения биодобавочных свойств. ГОСТ Р 56201–2014.
17. Khrantsov A.G., Ryabtseva S.A., Budkevich R.O., Akhmedova V.R., Rodnaya A.B., Marugina E.V. Prebiotics as functional food ingredients: terminology, choice and comparative evaluation criteria, classification. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2018; 87 (1): 5–17. (in Russ.) doi: 10.24411/0042–8833–2018–10001. Храмов А.Г., Рябцева С.А., Будкевич Р.О., Ахмедова В.Р., Родная А.Б., Маругина Е.В. Пребиотики как функциональные пищевые ингредиенты: терминология, критерии выбора и сравнительной оценки, классификация. *Вопросы питания*. 2018;87(1):5–17. doi: 10.24411/0042–8833–2018–10001.
 18. Yates HSA, Carter JF, Joseph A, Chaussende M, Fletcher MT, Santiago V, Hungerford NL. An Introduction to Simple Saccharides and Oligosaccharides, and a Decadal Review of Their Analysis in Food by Ion Chromatography and Ion Chromatography/Mass Spectrometry. *Food Sci Nutr*. 2025 Sep 26;13(10): e70855. doi: 10.1002/fsn3.70855.
 19. Chey WD. Integrated care for disorders of gut-brain interaction. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Oct;5(10): 876–877. doi: 10.1016/S2468–1253(20)30235–1.
 20. Chey WD, Cash B, Lembo A, Patel DB, Scarlata K. Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency: What, When, and How? *Gastroenterol Hepatol*. 2020;16(10 Suppl 5):3–11.
 21. Cash BD, Patel D, Scarlata K. Demystifying Carbohydrate Maldigestion: A Clinical Review. *Am J Gastroenterol*. 2025 Apr 1;120(4S):1–11. doi: 10.14309/ajg.0000000000003374.
 22. Viswanathan L, Rao SS. Intestinal Disaccharidase Deficiency in Adults: Evaluation and Treatment. *Curr Gastroenterol Rep*. 2023 Jun;25(6):134–139. doi: 10.1007/s11894–023–00870-z.
 23. Viswanathan L, Rao SSC, Kennedy K, Sharma A, Yan Y, Jimenez E. Prevalence of Disaccharidase Deficiency in Adults With Unexplained Gastrointestinal Symptoms. *J Neurogastroenterol Motil*. 2020 Jul 30;26(3):384–390. doi: 10.5056/jnm19167.
 24. Huang Y, Chen Z, Chen B, Li J et al. Dietary sugar consumption and health: umbrella review. *BMJ*. 2023 Apr 5;381: e071609. doi: 10.1136/bmj-2022–071609.
 25. Dahlqvist A. Disaccharide intolerance. *JAMA*. 1966 Jan 17;195(3):225–7. PMID: 5951868.
 26. Parfenov AI, Akhmadullina OV, Sabel'nikova EA, Belostotsky NI, Kirova MV, Khomeriki SG, Bykova SV. Disaccharidase deficiency and functional bowel diseases. *Therapeutic Archive*. 2017;89(4):45–52. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201789445–52. Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Сабельникова Е.А., Белостоцкий Н.И., Кирова М.В., Хомерики С.Г., Быкова С.В. Дисахаридазная недостаточность и функциональные заболевания кишечника. *Терапевтический архив*. 2017;89(4):45–52. doi: 10.17116/terarkh201789445–52.
 27. Dbar S, Akhmadullina O, Sabelnikova E, Belostotskiy N, Parfenov A, Bykova S, Bakharev S, Baulo E, Babanova A, Indeykina L, Kuzmina T, Kosacheva T, Spasenov A, Makarova A. Patients with functional bowel disorder have disaccharidase deficiency: A single-center study from Russia. *World J Clin Cases*. 2021 Jun 16;9(17):4178–4187. doi: 10.12998/wjcc.v9.i17.4178.
 28. Baudon JJ, Veinberg F, Thioulouse E, Morgant G, Aymard P, Charritat JL. Sucrase-isomaltase deficiency: changing pattern over two decades. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996 Apr;22(3):284–8. doi: 10.1097/00005176–199604000–00010.
 29. Sander P, Alfalah M, Keiser M, Korponay-Szabo I, Kovács JB, Leeb T, Naim HY. Novel mutations in the human sucrase-isomaltase gene (SI) that cause congenital carbohydrate malabsorption. *Hum Mutat*. 2006 Jan;27(1):119. doi: 10.1002/humu.9392.
 30. Treem WR. Clinical aspects and treatment of congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Nov;55 Suppl 2: S7–13. doi: 10.1097/01.mpg.0000421401.57633.90.
 31. Cohen SA. The clinical consequences of sucrase-isomaltase deficiency. *Mol Cell Pediatr*. 2016 Dec;3(1):5. doi: 10.1186/s40348–015–0028–0.
 32. Sokolova M.V., Vasiliev E.V., Kozlov A.I., Rebrikov D.V., Senkeeva S.S., Kozhekbaeva Zh.M. et al. [Polymorphism C/T-13910 of the regulatory region of the lactase gene and the prevalence of hypolactasia in the populations of Eurasia]. *Ecological Genetics*. 2007; 5(3): 25–35. (in Russ.) Соколова М.В., Васильев Е.В., Козлов А.И., Ребриков Д.В., Сенкеева С.С., Кожекбаева Ж.М. и др. Полиморфизм C/T-13910 регуляторного участка гена лактазы и распространенность гиполактазии в популяциях Евразии. *Экологическая генетика*. 2007; 5(3): 25–35.
 33. Galactose Metabolism Disorders (Galactosemia). Clinical Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ISC) coding: E74.2, Year of approval (revision frequency): 2024, Revision no later than: 2026, ID: 375_3, Age category: Adults, Children. (in Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/375_3 Accessed: 05.04.2025. Нарушения обмена галактозы (Галактоземия). Клинические рекомендации МЗ РФ. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: E74.2, Год утверждения (частота пересмотра): 2024, Пересмотр не позднее: 2026, ID: 375_3, Возрастная категория: Взрослые, Дети. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/375_3.
 34. Goosenberg E, Afzal M. Lactose Intolerance. 2025 Aug 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
 35. Toca MDC, Fernández A, Orsi M, Tabacco O, Vinderola G. Lactose intolerance: myths and facts. An update. *Arch Argent Pediatr*. 2022 Feb;120(1):59–66. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2022.eng.59.
 36. Catanzaro R, Sciuto M, Marotta F. Lactose intolerance: An update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nutr Res*. 2021 May;89:23–34. doi: 10.1016/j.nutres.2021.02.003.
 37. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox MR. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut*. 2019 Nov;68(11):2080–2091. doi: 10.1136/gutjnl-2019–318404.
 38. Ingram CJ, Mulcare CA, Itan Y, Thomas MG, Swallow DM. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. *Hum Genet*. 2009 Jan;124(6):579–91. doi: 10.1007/s00439–008–0593–6.
 39. Séguirel L, Bon C. On the Evolution of Lactase Persistence in Humans. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2017 Aug 31;18:297–319. doi: 10.1146/annurev-genom-091416–035340.
 40. Storhaug CL, Fosse SK, Fadnes LT. Country, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: a systematic review and meta-analysis.

- Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017 Oct;2(10):738–746. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30154-1. Epub 2017 Jul 7. Retraction in: *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2025 Jan;10(1):13. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00398-4.
41. Bioinformatics Resources & Software. Available at: <http://bionit.ugr.es/pages/investigacion/software/bioinformatics-methods-software>. (Accessed: 05.04.2025)
 42. Lomer MC. Review article: the aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Feb;41(3):262–75. doi: 10.1111/apt.13041.
 43. Wanes D, Husein DM, Naim HY. Congenital Lactase Deficiency: Mutations, Functional and Biochemical Implications, and Future Perspectives. *Nutrients.* 2019 Feb 22;11(2):461. doi: 10.3390/nu11020461.
 44. Opekun AR Jr, Chumpitazi BP, Abdulsada MM, Nichols BL Jr. Routine disaccharidase testing: are we there yet? *Curr Opin Gastroenterol.* 2020 Mar;36(2):101–109. doi: 10.1097/MOG.0000000000000614.
 45. Itan Y, Jones BL, Ingram CJ, Swallow DM, Thomas MG. A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes. *BMC Evol Biol.* 2010 Feb 9;10:36. doi: 10.1186/1471-2148-10-36.
 46. Goodrich JK, Davenport ER, Beaumont M, Jackson MA, Knight R, Ober C, Spector TD, Bell JT, Clark AG, Ley RE. Genetic Determinants of the Gut Microbiome in UK Twins. *Cell Host Microbe.* 2016 May 11;19(5):731–43. doi: 10.1016/j.chom.2016.04.017.
 47. Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annu Rev Genet.* 2003;37:197–219. doi: 10.1146/annurev.genet.37.110801.143820.
 48. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Järvelä I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet.* 2002 Feb;30(2):233–7. doi: 10.1038/ng826.
 49. Diekmann L, Pfeiffer K, Naim HY. Congenital lactose intolerance is triggered by severe mutations on both alleles of the lactase gene. *BMC Gastroenterol.* 2015 Mar 21;15:36. doi: 10.1186/s12876-015-0261-y.
 50. Heyman MB; Committee on Nutrition. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2006 Sep;118(3):1279–86. doi: 10.1542/peds.2006-1721.
 51. Heine RG, AlRefaee F, Bachina P, De Leon JC, Geng L, Gong S, Madrazo JA, Ngamphaiboon J, Ong C, Rogacion JM. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children – common misconceptions revisited. *World Allergy Organ J.* 2017 Dec 12;10(1):41. doi: 10.1186/s40413-017-0173-0.
 52. Szilagyi A, Galiatsatos P, Xue X. Systematic review and meta-analysis of lactose digestion, its impact on intolerance and nutritional effects of dairy food restriction in inflammatory bowel diseases. *Nutr J.* 2016 Jul 13;15(1):67. doi: 10.1186/s12937-016-0183-8.
 53. Murray IA, Coupland K, Smith JA, Ansell ID, Long RG. Intestinal trehalase activity in a UK population: establishing a normal range and the effect of disease. *Br J Nutr.* 2000 Mar;83(3):241–5. doi: 10.1017/s0007114500000313.
 54. Arola H, Koivula T, Karvonen AL, Jokela H, Ahola T, Isokoski M. Low trehalase activity is associated with abdominal symptoms caused by edible mushrooms. *Scand J Gastroenterol.* 1999 Sep;34(9):898–903. doi: 10.1080/003655299750025372.
 55. Kaybysheva V.O., Baranskaya Ye.K. Carbohydrate intolerance. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(5):94–104. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-94-104.
 - Кайбышева В.О., Баранская Е.К. Непереносимость углеводов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(5):94–104. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-94-104.
 56. Kaibysheva V.O. The role of nutrition in the development and treatment of functional gastrointestinal diseases. Intolerance to food components. *Effective pharmacotherapy.* 2019;15(2):90–93. (in Russ.)
Кайбышева В.О. Роль питания в развитии и лечении функциональных заболеваний ЖКТ. Непереносимость компонентов продуктов питания. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(2):90–93.
 57. Kozlov A.I., Balanovsky O.P., Vershubskaya G.G., Gorin I.O., Balanovska E.V., Lavryashina M.B. Genetically determined trehalase deficiency in various population groups of Russia and neighboring countries. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2021; 90 (5): 96–103. (in Russ.) doi: 10.33029/0042-8833-2021-90-5-96-103.
Козлов А.И., Балановский О.П., Вершубская Г.Г., Горин И.О., Балановская Е.В., Лавряшина М.Б. Генетически детерминированная недостаточность трегалазы в различных группах населения России и сопредельных стран // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 5.С. 96–103. doi: 10.33029/0042-8833-2021-90-5-96-103.
 58. Smith H, Romero B, Flood E, Boney A. The patient journey to diagnosis and treatment of congenital sucrose-isomaltase deficiency. *Qual Life Res.* 2021 Aug;30(8):2329–2338. doi: 10.1007/s11136-021-02819-z.
 59. Almukhametova A.A., Petrova N.V. Sucrase deficiency. *Medicine: theory and practice.* 2020;5(1):80–86. (in Russ.)
Альмухаметова А.А., Петрова Н.В. Сахаразная недостаточность. Медицина: теория и практика. 2020;5(1):80–86.
 60. Danialifar TF, Chumpitazi BP, Mehta DI, Di Lorenzo C. Genetic and acquired sucrose-isomaltase deficiency: A clinical review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024 Apr;78(4):774–782. doi: 10.1002/jpn3.12151.
 61. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA.* 2015 Mar 3;313(9):949–58. doi: 10.1001/jama.2015.0954.
 62. Henström M, Diekmann L, Bonfiglio F et al. Functional variants in the sucrase-isomaltase gene associate with increased risk of irritable bowel syndrome. *Gut.* 2018 Feb;67(2):263–270. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312456.
 63. Pobedinskaya A.I. Clinical case of congenital Sucrase-isomaltase deficiency. *Medical Genetics.* 2022;21(10):9–11. (In Russ.) doi: 10.25557/2073-7998.2022.10.9-11.
Побединская А.И. Клинический случай наследственного дефицита сахаразы-изомальтазы. Медицинская генетика. 2022;21(10):9–11. doi: 10.25557/2073-7998.2022.10.9-11.
 64. Street K, Tao W, Cash B, Leung J, Hayes C, Cooper D, Peterson W. The sucrose challenge symptoms test optimized for diagnosis of congenital sucrose isomaltase deficiency. *PLoS One.* 2024 Sep 18;19(9): e0310705. doi: 10.1371/journal.pone.0310705.
 65. Thingholm L, Rühlemann M, Wang J, Hübenthal M, Lieb W, Laudes M, Franke A, D'Amato M. Sucrase-isomaltase 15Phe IBS risk variant in relation to dietary carbohydrates and faecal microbiota composition. *Gut.* 2019 Jan;68(1):177–178. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315841.
 66. Kozlov A.I., Malyarchuk B.A., Lavryashina M.B., Vershubskaya G.G. Sucrose malabsorption confirms the distinctive genetic history of the inuit. *Lomonosov Journal of Anthropology (LJA).* (Moscow University Anthropology Bulletin). 2023;(2):82–91. (in Russ.)

67. Козлов А.И., Малярчук Б.А., Лавряшина М.Б., Вершубская Г.Г. Нарушения усвоения сахарозы подтверждают своеобразие генетической истории эскимосов. Вестник Московского университета. Серия 23. Антропология. – 2023. – № 2. – С. 82–91.
68. Kozlov A.I., Malyarchuk B.A. Genetics of sucrose metabolism disorders in different population groups. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2024; 93 (2): 52–62. (in Russ.) doi: 10.33029/0042–8833–2024–93–2–52–62.
Козлов А.И., Малярчук Б.А. Генетика нарушений метаболизма сахарозы в различных группах населения. Вопросы питания. 2024. Т. 93, № 2. С. 52–62. doi: 10.33029/0042–8833–2024–93–2–52–62.
69. Kemple B, Rao SSC. Disaccharidase Enzyme Deficiency in Adult Patients With Gas and Bloating. *Clin Transl Gastroenterol*. 2025 Mar 1;16(3): e00809. doi: 10.14309/ctg.0000000000000809.
70. Kozlov A.I., Lavryashina M.B., Vershubskaya G.G., Balanovska E.V. The peculiarity of sub-ethnic groups of nenets in genetic determinants of the metabolism of sucrose, trehalose and lactose. *Lomonosov Journal of Anthropology (LJA)*. (Moscow University Anthropology Bulletin). 2022;(3):63–71. (in Russ.) doi: 10.32521/2074–8132.2022.3.063–071.
Козлов А.И., Лавряшина М.Б., Вершубская Г.Г., Балановская Е.В. Свообразие субэтнических групп ненцев по генетическим детерминантам метаболизма сахарозы, трегалозы и лактозы. Вестник Московского университета. Серия 23. Антропология. 2022;(3):63–71. doi: 10.32521/2074–8132.2022.3.063–071.
71. Pawłowska K, Seredyński R, Umlawska W, Iwańczak B. Hydrogen excretion in pediatric lactose malabsorbers: relation to symptoms and the dose of lactose. *Arch Med Sci*. 2018 Jan;14(1):88–93. doi: 10.5114/aoms.2016.57884.
72. Malik TF, Panuganti KK. Lactose Intolerance. 2023 Apr 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 30335318.
73. Patel PK, Tanpowpong P, Sriaroon P, Lockey RF. Nonallergic Diseases Associated With Foods. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024 Mar;12(3):607–619. doi: 10.1016/j.jaip.2023.09.027.
74. Tkachenko E.I., Oreshko L.S., Sitkin S.I. Gastroenterology of the 21st century from the standpoint of multidimensional biology. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2012; (2–3): 2–4. (in Russ.)
Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Ситкин С.И. Гастроэнтерология XXI века с позиций многомерной биологии. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2012;(2–3):2–4.
75. Xue H, Wang Y, Mei C, Han L, Lu M, Li X, Chen T, Wang F, Tang X. Gut microbiome and serum metabolome alterations associated with lactose intolerance (LI): a case-control study and paired-sample study based on the American Gut Project (AGP). *mSystems*. 2024 Oct 22;9(10): e0083924. doi: 10.1128/msystems.00839–24.
76. Asfari MM, Hamid O, Sarmini MT, Kendrick K, Pappoppula LP, Sifuentes H, Sridhar S. The Association of Lactose Intolerance With Colon and Gastric Cancers: Friend or Foe? *Cureus*. 2022 May 3;14(5): e24713. doi: 10.7759/cureus.24713.
77. Xie Y, Cao Q, Huang Z, Zou X. Gut Microbiota in Lactose Intolerance: A Mendelian Randomization Study on Microbial Mechanisms and Potential Links to Tumor Inflammatory Microenvironments. *Mediators Inflamm*. 2025 Jun 5;2025:8181816. doi: 10.1155/mi/8181816.
78. Solaymani-Mohammadi S, Singer SM. Host immunity and pathogen strain contribute to intestinal disaccharidase impairment following gut infection. *J Immunol*. 2011 Oct 1;187(7):3769–75. doi: 10.4049/jimmunol.1100606.
79. Brandao Gois M.F., Sinha T., Spreckels J.E., Hiv Vila A., Bolte L.A., Versma R.K., Wiimenga S., Fu J., Zhernakova A., Kurilshikov A. The role of the intestinal microbiome in the manifestation of symptoms of lactose intolerance. *Gut*. 2022 Jan;71(1):215–217. doi: 10.1136/gutjnl-2020–323911.
80. Angima G, Qu Y, Park SH, Dallas DC. Prebiotic Strategies to Manage Lactose Intolerance Symptoms. *Nutrients*. 2024 Mar 29;16(7):1002. doi: 10.3390/nu16071002.
81. Jasielska M, Grzybowska-Chlebowczyk U. Lactose Malabsorption and Lactose Intolerance in Children with Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterol Res Pract*. 2019 Dec 1;2019:2507242. doi: 10.1155/2019/2507242.
82. Usai-Satta P, Lai M., Oppia F. Lactose malabsorption and suspected related diseases: a review of current data. *Nutrients*. 2022. January 28th. 14(3):584. doi: 10.3390/nu14030584.
83. Asfari MM, Sarmini MT, Kendrick K, Hudgi A, Uy P, Sridhar S, Sifuentes H. Association between Inflammatory Bowel Disease and Lactose Intolerance: Fact or Fiction. *Korean J Gastroenterol*. 2020 Oct 25;76(4):185–190. doi: 10.4166/kjg.2020.76.4.185.
84. Vishneva E.I., Namazova-Baranova L.S., Alexeeva E.I., Turti T.V., Torshkhoeva R.M., Levina Yu.G. Treatment with amino-acid-based formula of children with alimentary allergy to cow milk proteins. *Current Pediatrics*. 2012;11(3):65–69. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v11i3.298.
Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Торшхоева Р.М., Алексеева А.А., Левина Ю.Г. Аллергия к белкам коровьего молока. Подходы и алгоритмы лечения. Вопросы современной педиатрии. 2012;11(3):65–69. doi: 10.15690/vsp.v11i3.298.
85. Revyakina V.A., Mukhortykh V.A., Larkova I.A., Kuvshinova E.D. Food allergies to cow's milk proteins and meat. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2023; 26(5): 368–375. (In Russ.) doi: 10.46563/1560–9561–2023–26–5–368–375.
Ревякина В.А., Мухортых В.А., Ларькова И.А., Кувшинова Е.Д. Пищевая аллергия к белкам коровьего молока и мясу. Российский педиатрический журнал. 2023; 26(5): 368–375. doi: 10.46563/1560–9561–2023–26–5–368–375.
86. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation “Allergy to cow's milk proteins in children”. Republican Center for Healthcare Development. ICD categories: Allergic and alimentary gastroenteritis and colitis (K52.2), Allergy, unspecified (T78.4), Dermatitis caused by food (L27.2), Other atopic dermatitis (L20.8), Other adverse reactions, not elsewhere classified (T78.8), Other manifestations of a pathological reaction to food (T78.1). Sections of medicine: Pediatric allergology, Pediatric gastroenterology, Pediatric dermatology, Pediatrics (in Russ.) Available at: <https://docs.yandex.ru/docs/view?tm=1765272577&tld=ru&lang=ru&name> Accessed: 05.04.2025.
Клинические рекомендации МЗ РФ «Аллергия к белкам коровьего молока у детей». Республиканский центр развития здравоохранения. Категории МКБ: Аллергический и алиментарный гастроэнтерит и колит (K52.2), Аллергия неуточненная (T78.4), Дерматит, вызванный съеденной пищей (L27.2), Другие атопические дерматиты (L20.8), Другие неблагоприятные реакции, неклассифицированные в других рубриках (T78.8), Другие проявления патологической реакции на пищу (T78.1). Разделы медицины: Аллергология детская, Гастроэнтерология детская, Дерматология

- детская, Педиатрия// Источник -<https://docs.yandex.ru/docs/view?tm=1765272577&tld=ru&lang=ru&name>
87. Kazyukova T.V. Cow's milk allergy: strategy of dietotherapy (review). *Effective pharmacotherapy. Pediatrics*. 2013;(3):31–34. (in Russ.)
Казюкова Т.В. Аллергия к белкам коровьего молока: стратегия выбора лечебного питания (обзор литературы). Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2013;(3):31–34.
88. Shuvarikov A.S., Yurova E.A., Pastukh O.N. Qualitative indicators of cow, goat and camel milk taking into account allergenicity. *Bulletin of the Timiryazev Agricultural Academy*. 2017;(5):115–123. (in Russ.)
Шувариков А.С., Юрова Е.А., Пастух О.Н. Качественные показатели коровьего, козьего и верблюжьего молока с учетом аллергенности. Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии. 2017;(5):115–123.
89. Kozhakhmetova T.K., Agedilova M.T., Kaldybaeva A.K. Allergy and camel milk. *Current issues of our time*. 2016;(3):186–189. (in Russ.)
Кожанметова Т.К., Агедилова М.Т., Калдыбаева А.К. Аллергия и верблюжье молоко. Актуальные проблемы современности. 2016;(3):186–189.
90. Klein B, Simon JC, Treudler R. Treatment of severe cow's milk allergy with omalizumab in an adult. *Allergol Select*. 2023 Feb 3;7:20–24. doi: 10.5414/ALX02372E.
91. Filatova T.A., Ipatova M.G., Mukhina Yu.G., Shumilov P.V. The Differentiated Approach to the Treatment of Lactase Deficiency and Allergies to Cow's Milk Protein in Infants. *Childhood infections*. 2016;(2):24–30. (in Russ.)
Филатова Т.А., Ипатова М.Г., Мухина Ю.Г., Шумилов П.В. Дифференцированный подход к лечению лактазной недостаточности и аллергии на белок коровьего молока у детей раннего возраста. Детские инфекции. 2016;(2):24–30.
92. Darma A, Sumitro KR, Jo J, Sitorus N. Lactose Intolerance versus Cow's Milk Allergy in Infants: A Clinical Dilemma. *Nutrients*. 2024 Jan 31;16(3):414. doi: 10.3390/nu16030414.
93. Madrazo J.A., Alrefai F., Chakrabarti A., de Leon J.K., Geng L., Gong S., Haine R.G., Yarvi A., Ngamfaibun J., Ong K. et al. An international cross-sectional study among healthcare professionals on the treatment of cow's milk protein allergy and lactose intolerance in infants and children. *Pediatrics. Gastroenterology. Hepatology. Nutr*. 2022;25:263–275. doi: 10.5223/pghn.2022.25.3.263.
94. Di Costanzo M, Biasucci G, Maddalena Y, Di Scala C, De Caro C, Calignano A, Canani RB. Lactose Intolerance in Pediatric Patients and Common Misunderstandings About Cow's Milk Allergy. *Pediatr Ann*. 2021 Apr;50(4):e178–e185. doi: 10.3928/19382359–20210312–01.
95. Varyu P., Gede N., Sakach Z., Hegi P., Kazaku I.M., Pechi D., Fabian A., Shepes Z., Vince A., Tenk Y., Balasco M., Rumbus Z., Garami A., Chupor D., Zimmer Y. Lactose intolerance, but not a violation of lactose digestion, is more common in patients with irritable bowel syndrome than in healthy people: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2019 May; 31 (5): e13527. doi: 10.1111/nmo.13527.
96. Gordeeva I. G. [Allergy to cow's milk proteins and lactase deficiency in children with inflammatory bowel diseases]. Diss... Cand. Sci. Med. Moscow, 2023. (in Russ.)
Гордеева И.Г. Аллергия к белкам коровьего молока и лактазная недостаточность у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. – Москва: Автореф Дис... канд. мед. наук. 2023.
97. Cancarevic I, Rehman M, Iskander B, Lalani S, Malik BH. Is There a Correlation Between Irritable Bowel Syndrome and Lactose Intolerance? *Cureus*. 2020 Jan 20;12(1): e6710. doi: 10.7759/cureus.6710.
98. Makarova S.G., Vishnyova Ye.A., Lavrova T. Ye., Petrovskaya M.I. Food allergy: strategy and tactics of management of patients in terms of evidence-based medicine. *Current Pediatrics*. 2014;13(6):46–51. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v13i6.1201.
Макарова С.Г. и др. Пищевая аллергия: стратегия и тактика ведения больных с точки зрения доказательной медицины. Вопросы современной педиатрии. 2014;13(6):46–51. doi: 10.15690/vsp.v13i6.1201.
99. Klimov L. Ya., Stoyan M.V., Abramskaya L.M. et al. Lactase activity as a limiting factor in the use of dairy products in children with celiac disease. *Practical Medicine*. 2016;8 (100):67–71. (in Russ.)
Климов Л.Я., Стоян М.В., Абрамская Л.М. и др. Лактазная активность-лимитирующий фактор в использовании молочных продуктов у детей с целиакией. Практическая медицина. 2016;8 (100):67–71.
100. Ojetti V, Nucera G, Migneco A et al. High prevalence of celiac disease in patients with lactose intolerance. *Digestion*. 2005;71(2):106–10. doi: 10.1159/000084526.
101. Basso MS, Luciano R, Ferretti F et al. Association between celiac disease and primary lactase deficiency. *Eur J Clin Nutr*. 2012 Dec;66(12):1364–5. doi: 10.1038/ejcn.2012.153.
102. Bychkova N.V. et al. Potential for comprehensive laboratory diagnostics of genetic predisposition to lactose and gluten intolerance and sensitization to wheat flour and cow's milk allergens. *Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*. 2023, volume 12, no. 2; 302–309.
Бычкова Н.В. и др. Возможности комплексной лабораторной диагностики генетической предрасположенности к непереносимости лактозы и глютена и сенсибилизации к аллергенам пшеничной муки и коровьего молока. Laboratory Diagnostics. Eastern Europe. 2023, volume 12, № 2; 302–309.
103. Kondrashova EA, Belostotsky NI, Parfenov AI. Carbohydrase activity in proximal and distal segments of small intestine in health, irritated bowel syndrome and enteropathy with membrane digestion disturbance. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(2):102–106. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2024.02.202589.
Кондрашова Е.А., Белостоцкий Н.И., Парфенов А.И. Активность карбогидраз в проксимальном и дистальном отделах тонкой кишки в норме, при синдроме раздраженного кишечника и энтеропатии с нарушением мембранного пищеварения. Терапевтический архив. 2024;96(2):102–106. doi: 10.26442/00403660.2024.02.202589.
104. Akhmadullina O.V., Sabelnikova E.A., Belostotsky N.I., Bykova S.V., Parfenov A.I. Disaccharidase Deficiency in Celiac Disease Patients with Histological Remission. *Effective pharmacotherapy*. 2019;15(18):78–81. (in Russ.) doi: 10.33978/2307–3586–2019–15–18–78–81.
Ахмадуллина О.В., Сабельникова Е.А., Белостоцкий Н.И., Быкова С.В., Парфенов А.И. Дисахаридазная недостаточность у больных целиакией в период гистологической ремиссии. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(18):78–81. doi: 10.33978/2307–3586–2019–15–18–78–81.
105. Parfenov A.I., Akhmadullina O.V., Sabel'nikova E.A., Belostotskiĭ N.I., Gudkova R.B., Khomeriki S.G. Carbohydrase activities may serve as a marker for small intestinal mucosal recovery in patients with celiac disease. *Terapevticheskii arkhiv*. – 2015. – Vol. 87. – N. 2. – P. 24–29.

- Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Сабельникова Е.А., Белостоцкий Н.И., Гудкова Р.Б., Хомерики С.Г. Активность карбогидраз как маркер восстановления слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией. *Терапевтический архив*. – 2015. – Т. 87. – № 2. – С. 24–29.
106. Bykova S.V., Sabelnikova E.A., Akhmadullina O.V. et al. The Activity of Intestinal Carbohydrases in Patients with Celiac Disease, Depending on Adherence to the Gluten-free Diet. *Effective pharmacotherapy*. 2022; 18 (14): 18–23. (in Russ.) doi: 10.33978/2307–3586–2022–18–14–18–23.
 - Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Ахмадуллина О.В. и др. Активность кишечных карбогидраз у больных целиакией в зависимости от приверженности аглютиновой диете. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (14): 18–23. doi: 10.33978/2307–3586–2022–18–14–18–23.
 107. Lazebnik L.B., Lyalukova E.A. Multicomponent bio-complex consisting of Bifidobacterium lactis HN019TM, Lactobacillus acidophilus NCFM® 109 and 1010, alpha and beta-galactosidase, extracts of lemon balm, chamomile, passionflower, and ginger for the treatment of lactase deficiency and irritable bowel syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(2):224–233. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-234–2–224–233.
 - Лазебник Л.Б., Лялюкова Е.А. Поликомпонентный биокомплекс для лечения синдрома раздраженной кишки и дисахаридной недостаточности, состоящий из целевых пробиотиков Bifidobacterium lactis HN019TM, Lactobacillus acidophilus NCFM® 109 и 1010, ферментов альфа- и бета-галактозидазы, экстрактов Melissa, ромашки, пассифлоры и имбиря. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(2): 224–233. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-234–2–224–233.
 108. Sheptulin A.A., Vize- Khripunova M.A. Comparative of relation of American, German, French and Russian guidelines on irritable bowel syndrome management. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):43–49. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2016–26–2–43–49.
 - Шептулин А.А., Визе- Хрипунова М.А. Сравнительная оценка американских, немецких, французских и российских рекомендаций по ведению больных с синдромом раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(2):43–49. doi: 10.22416/1382–4376–2016–26–2–43–49.
 109. Fernández-Bañares F. Carbohydrate Maldigestion and Intolerance. *Nutrients*. 2022 May 4;14(9):1923. doi: 10.3390/nu14091923.
 110. Burke M. Carbohydrate Intolerance and Disaccharidase Measurement – a Mini-Review. *Clin Biochem Rev*. 2019 Nov;40(4):167–174. doi: 10.33176/AACB-19–00025.
 111. Lin HC, Batiuk E, Hunter AK. Assessment of dietary interventions including low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols diet as management for fructose intolerance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024 Mar;78(3):548–554. doi: 10.1002/jpn3.12113.
 112. Black C.J., Staudacher H.M., Ford A.C. Efficacy of a low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2022 Jun;71(6):1117–1126. doi: 10.1136/gutjnl-2021–325214.
 113. Mattar R, de Campos Mazo DF, Carrilho FJ. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012;5:113–21. doi: 10.2147/CEG.S32368.
 114. Jo J, Garssen J, Knippels L, Sandalova E. Role of cellular immunity in cow's milk allergy: pathogenesis, tolerance induction, and beyond. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:249784. doi: 10.1155/2014/249784.
 115. Al-Beltagi M, Saeed NK, Bediwy AS, Elbeltagi R. Cow's milk-induced gastrointestinal disorders: From infancy to adulthood. *World J Clin Pediatr*. 2022 Nov 9;11(6):437–454. doi: 10.5409/wjcp.v11.i6.437.
 116. Lapiés RA, Savaiano DA. Gender, Age, Race and Lactose Intolerance: Is There Evidence to Support a Differential Symptom Response? A Scoping Review. *Nutrients*. 2018 Dec 11;10(12):1956. doi: 10.3390/nu10121956.
 117. Gille D., Walter B., Badertscher R., Boschhart A., Brugger K., Brulhart M., Gauh R., Noth P., Verger G., Egger L. Determination of lactose in low-lactose products. *Int. Dairy J*. 2018;83:17–19. doi: 10.1016/j.idairyj.2018.03.003.
 118. Hu Y, Gui L, Chang J et al. The incidence of infants with rotavirus enteritis combined with lactose intolerance. *Pak J Pharm Sci*. 2016 Jan;29(1 Suppl):321–3. PMID: 27005498.
 119. Bonani M, Pereira RM, Misselwitz B, Fehr T, Wüthrich RP, Franzen D. Chronic Norovirus Infection as a Risk Factor for Secondary Lactose Maldigestion in Renal Transplant Recipients: A Prospective Parallel Cohort Pilot Study. *Transplantation*. 2017 Jun;101(6):1455–1460. doi: 10.1097/TP.0000000000001376.
 120. Gaffey MF, Wazny K, Bassani DG, Bhutta ZA. Dietary management of childhood diarrhea in low- and middle-income countries: a systematic review. *BMC Public Health*. 2013;13 Suppl 3(Suppl 3):S17. doi: 10.1186/1471–2458–13-S3-S17.
 121. Marie I, Leroi AM, Gourcerol G, Levesque H, Menard JF, Ducrotte P. Lactose malabsorption in systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Nov;44(10):1123–1133. doi: 10.1111/apt.13810.
 122. Kazyulin A.N., Dicheva D.T., Russ I.S. et al. Diet therapy with a reduced content of fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) for the irritable bowel syndrome. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (8): 75–78.
 - Казюлин А.Н., Дичева Д.Т., Русс И.С. и др. Диетотерапия со сниженным содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (FODMAP) при синдроме раздраженного кишечника. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (8): 75–78.
 123. Characteristics of the low FODMAP diet I. O. diet with limited FODMAP carbohydrates (low FODMAP diet) I. General characteristics of the low FODMAP diet. (in Russ.) Available at: <https://expert-clinica.ru/files/docs/dieta-low-fodmap.pdf> Accessed: 05.04.2025.
 124. Ardatskaya MD, Bel'mer SV, Dobritsa VP, Zakharenko SM, Lazebnik LB, Minushkin ON, Oreshko LS, Sitkin SI, Tkachenko EI, Suvorov AN, Khavkin AI, Oreshko LS. [Colon dysbacteriosis (dysbiosis): modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2015;(5):13–50. (in Russ.) PMID: 26387170.
 - Ардатская М.Д. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;(5):13–50.
 125. Gorelov A.V., Zakharova I.N., Khavkin A.I. et al. Resolution of the Council of Experts "Dysbiosis. Immediate and long-term consequences of microbiome disorders and options for their correction with probi-

- otics». *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2022;1:90–96. (in Russ.) doi: 10.26442/26586630.2022.1.201535.
- Горелов А.В., Захарова И.Н., Хавкин А.И. и др. Резолюция Совета экспертов «Дисбиоз. Ближайшие и отдаленные последствия нарушения микробиома и варианты их коррекции с помощью пробиотиков». *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2022;1:90–96. doi: 10.26442/26586630.2022.1.201535.
126. He T, Priebe MG, Zhong Y, Huang C, Harmsen HJ, Raangs GC, Antoine JM, Welling GW, Vonk RJ. Effects of yogurt and bifidobacteria supplementation on the colonic microbiota in lactose-intolerant subjects. *J Appl Microbiol*. 2008 Feb;104(2):595–604. doi: 10.1111/j.1365-2672.2007.03579.x.
127. Cano-Contreras AD, Minero Alfaro IJ, Medina López VM, Amieva Balmori M, Remes Troche JM, Espadaler Mazo J, Perez Lopez N. Efficacy of i3.1 Probiotic on Improvement of Lactose Intolerance Symptoms: A Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial. *J Clin Gastroenterol*. 2022 Feb 1;56(2):141–147. doi: 10.1097/MCG.0000000000001456.
128. Arnold JW, Simpson JB, Roach J, Bruno-Barcena JM, Azcarate-Peril MA. Prebiotics for Lactose Intolerance: Variability in Galacto-Oligosaccharide Utilization by Intestinal *Lactobacillus rhamnosus*. *Nutrients*. 2018 Oct 16;10(10):1517. doi: 10.3390/nu10101517.
129. Mysore Saiprasad S, Moreno OG, Savaiano DA. A Narrative Review of Human Clinical Trials to Improve Lactose Digestion and Tolerance by Feeding Bifidobacteria or Galacto-Oligosaccharides. *Nutrients*. 2023 Aug 12;15(16):3559. doi: 10.3390/nu15163559.
130. Lyalyukova E.A. Differential diagnosis in the syndrome of irritable large intestine: lactase insufficiency is in the spotlight. *LVrach*. 2019;(6):62–67. (in Russ.) doi: 10.26295/OS.2019.48.13.014.
Лялюкова Е.А. Дифференциальный диагноз при синдроме раздраженной толстой кишки: в фокусе лактазная недостаточность. *Лечащий врач*. 2019;(6):62–67. doi: 10.26295/OS.2019.48.13.014.
131. Shcherbakov PL, Parfenov AI, Ruchkina IN, Fadeeva NA, Gubina AV, Melik-Agadzhanian NB, Poleva NI, Khomeriki SG, Chikunova BZ. [Lactase deficiency in patients with postinfectious irritable bowel syndrome and the role of intestinal microflora in its development]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2012;(5):91–8. Russian. PMID: 23402179.
Щербakov П.Л. и др. Лактазная недостаточность у больных с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника и роль микрофлоры кишечника в ее развитии (Результаты рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;(5):91–98.
132. Oliveira LS, Wendt GW, Crestani APJ, Casaril KBPB. The use of probiotics and prebiotics can enable the ingestion of dairy products by lactose intolerant individuals. *Clin Nutr*. 2022 Dec;41(12):2644–2650. doi: 10.1016/j.clnu.2022.10.003.
133. Vemuri R, Martoni CJ, Kavanagh K, Eri R. *Lactobacillus acidophilus* DDS-1 Modulates the Gut Microbial Co-Occurrence Networks in Aging Mice. *Nutrients*. 2022 Feb 25;14(5):977. doi: 10.3390/nu14050977.
134. Lazebnik L.B. Targeted probiotics *Lactobacillus acidophilus* DDS-1® and *Bifidobacterium lactis* UABla-12™ (BB-12) eliminate irritable bowel syndrome and associated stress and dermatological conditions in adults and children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(1):77–85. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-233–1–77–85.
Лазебник Л.Б. Целевые пробиотики *Lactobacillus acidophilus* DDS-1® и *Bifidobacterium lactis* UABla-12™ (BB-12) устраняют «синдром раздраженного кишечника» и ассоциированные стрессорные и дерматологические состояния у взрослых и детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2025;(1): 77–85. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-233–1–77–85.
135. Kondrashova E.A., Parfenov A.I. Normal Disaccharidase Activity and Disaccharidase Activity in Patients with Functional Enteropathies. *Doctor.Ru*. 2021; 20(4): 55–60. (in Russ.) doi: 10.31550/1727–2378–2021–20–4–55–60.
Кондрашова Е.А., Парфёнов А.И. Активность дисахаридаз в норме и у пациентов с функциональными заболеваниями кишечника. *Доктор.Ру*. 2021; 20(4): 55–60. DOI: 10.31550/1727–2378–2021–20–4–55–60.
136. Baulo EV, Belostotsky NI, Akhmadullina OV, Dbar SR, Bykova SV, Parfenov AI. The effect of the FODMAP and rebamipid diet on the activity of disaccharidases in patients with enteropathy with impaired membrane digestion. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(2):140–144. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.0.2023.2.202057.
Бауло Е.В., Белостоцкий Н.И., Ахмадуллина О.В., Дбар С.Р., Быкова С.В., Парфенов А.И. Влияние диеты FODMAP и ребамипида на активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. *Терапевтический архив*. 2023;95(2):140–144. doi: 10.26442/00403660.2023.2.202057.
137. Maev I.V., Cheremushkin S.V., Kucheryaviy Yu.A., Cheremushkina N.V. Irritable bowel syndrome. Rome criteria IV. *Consilium Medicum*. 2016;18 (8): 79–85. (in Russ.)
Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкина Н.В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (8): 79–85.
138. Sheptulin A.A., Vize-Khripunova M.A. Review of Rome-IV criteria for the irritable bowel syndrome: are there any basic changes? *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(5):99–103. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2016–5–99–103.
Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра: есть ли принципиальные изменения? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(5):99–103. doi: 10.22416/1382–4376–2016–5–99–103.
139. Maev I.V., Cheryomushkin S.V., Kucheryaviy Yu.A., Cheryomushkina N.V. Algorithm for managing patients with irritable bowel syndrome. Roman criteria IV. *RMJ*. 2017;(10):718–722. (in Russ.)
Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкина Н.В. Алгоритм ведения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Римские критерии IV. *РМЖ*. 2017;10:718–722.
140. Sheptulin A.A., Rabotyagova Yu.S. Functional abdominal bloating: controversial and unresolved issues (based on the materials of the Rome IV criteria). *Crimean Journal of Internal Diseases*. 2025;(1):5–10. (in Russ.)
Шептулин А.А., Работягова Ю.С. Функциональное вздутие живота: спорные и нерешенные вопросы (по материалам Римских критериев IV пересмотра). *Крымский терапевтический журнал*. 2025;(1):5–10.