

И.А. Беляева, Е.П. Бомбардинова, Э.О. Тарзян

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

## Дисфункции пищеварения у недоношенных детей

### Contacts:

Belyaeva Irina Anatol'evna, PhD, Head of Premature neonates of SCCH of RAMS

Address: build. 1, 2, Lomonosovskii Avenue, Moscow, RF, 119991, Tel.: (499) 134-15-19, e-mail: irinaneo@mail.ru

Article received: 03.12.2012, Accepted for publication: 06.12.2012

*В статье представлены данные по проблеме функциональных нарушений пищеварения у новорожденных, прежде всего — по лактазной (дисахаридазной) недостаточности. Изложены сведения о частоте указанного состояния, приведены современная классификация гиполактазии, диагностические методики, диетологическая и медикаментозная коррекция. Лечение лактазной недостаточности имеет особое значение у недоношенных детей из-за повышенной потребности в энергетических и пластических субстратах. Обоснована целесообразность назначения препаратов лактазы при данной патологии.*

**Ключевые слова:** недоношенные дети, лактаза, лактазная недостаточность, кишечные дисфункции.

(Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (6): 75–79)

Отмечаемый в последние годы рост гастроэнтерологической заболеваемости, более тяжелое течение болезней с нередким их исходом в хроническое состояние привлекают внимание специалистов к особенностям становления функции пищеварения у детей раннего возраста и делают эту проблему одной из ведущих в педиатрии.

Болезни органов пищеварения являются наиболее распространенными заболеваниями детского возраста. По данным эпидемиологических исследований, их регистрируют у 15–75% детей. При этом в структуре патологии органов пищеварения функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта занимают одно из лидирующих мест. Как показывают многочисленные исследования, частота встречаемости функциональных расстройств пищеварительного тракта у новорожденных, особенно родившихся преждевременно, достаточно высока [1].

Клинически дисфункции желудочно-кишечного тракта у новорожденных и детей грудного возраста проявляются срыгиваниями или рвотой, коликами, диареей, запорами и их сочетаниями. Кишечные дисфункции

часто сопровождаются нарушением аппетита, беспокойством ребенка, метеоризмом, интоксикацией, в тяжелых случаях — экзикозом, нарушением нутритивного статуса, авитаминозом. Основой вышеперечисленных состояний служат расстройства полостного и пристеночного (мембранного) пищеварения, всасывания и моторики кишечника.

Недоношенные дети в раннем постнатальном онтогенезе характеризуются незрелостью многих функциональных систем, в т.ч. пищеварительной. Несовершенство моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта у них сочетается с недостаточной активностью ферментных систем, особенностями становления микробного пейзажа толстой кишки, что способствует развитию дисфункций пищеварения и затрудняет энтеральное вскармливание у глубоко недоношенных детей [1, 2]. В то же время недоношенные дети крайне нуждаются в достаточном поступлении макро- и микронутриентов, чтобы сделать возможным т.н. «догоняющий рост» и обеспечить поступательное психофизическое развитие незрелого ребенка [1–3].

I.A. Belyaeva, E.P. Bombardirova, E.O. Tarzyan

Scientific Centre of Children Health, RAMS, Moscow, Russian Federation

## Digestive disorders in prematurely born children

*The article contains data on functional digestive disorders in newborns, mainly on the problem of lactase (disaccharidase) insufficiency. The information on the prevalence of this condition, modern classification of hypolactasia, diagnostic techniques and dietary as well as medicinal correction is given. Treatment of lactase insufficiency has an increased significance in prematurely born children due to their excess demands in energy and plastic substances. The appropriateness of lactase for the treatment of this disorder is proved.*

**Key words:** prematurely born children, lactase, lactase insufficiency, bowel dysfunctions.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2012; 11 (6): 75–79)

В ряде исследований доказано, что у недоношенных детей даже при оптимальном способе энтерального вскармливания (грудное молоко с фортификатором, специализированные молочные смеси) сохраняется высокий риск сочетанных дисфункций пищеварения — срыгиваний, задержки стула, кишечных колик, диспепсического стула, что требует направленной коррекции этих нарушений [1, 3]. Как правило, у маловесных новорожденных дисфункции желудочно-кишечного тракта обусловлены не только морфофункциональной незрелостью, но и сопутствующей патологией — прежде всего, перинатальными поражениями центральной нервной системы, протекающими с преимущественно вегетовисцеральными нарушениями [2–4]. Таким образом, у недоношенных детей формируется «порочный круг»: расстройств моторной функции желудочно-кишечного тракта (застой кишечного содержимого или, наоборот, ускоренный транзит) создают условия для нарушения незрелого полостного и пристеночного пищеварения, при этом страдают процессы колонизации толстой кишки и усугубляется тяжесть микробного дисбаланса кишечника, что приводит к расстройствам всасывания; неадекватное вскармливание усиливает нарушения моторики верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта и усугубляет ферментную недостаточность [1].

Один из наиболее значимых ферментных дефицитов у недоношенных детей это дефицит лактазы — гидролазы, расщепляющей лактозу. Подавляющее большинство недоношенных детей имеют лактазную недостаточность [1]. Под лактазной недостаточностью понимают врожденное или приобретенное снижение активности фермента лактазы, которая продуцируется энтероцитами тонкой кишки и расщепляет молочный сахар лактозу.

Непереносимость молочного сахара в связи с недостаточным его расщеплением вследствие различных причин — распространенное состояние и в детской, и во взрослой популяции. Однако наибольшую значимость это состояние имеет у детей первых месяцев жизни [5–8], поскольку в этом периоде онтогенеза молоко (грудное молоко или его заменители) — практически единственный продукт питания. Лактоза — дисахарид, состоящий из глюкозы и галактозы. Расщепление лактозы на глюкозу и галактозу в норме осуществляется под действием ферментов-гидролаз в пристеночном слое тонкой кишки. Основным из этих ферментов является лактазофлорингидролаза [6, 8–10]. Лактазофлорингидролаза — основной гликопротеид мембраны микроворсин. Он имеет 2 энзиматические активности: лактазную (галактозидгидролаза), обеспечивающую расщепление лактозы, и флорингидролазную, осуществляющую гидролиз флоризина (регулирующих всасывание моносахаров).

Указанный фермент кодируется геном, расположенным на хромосоме 2. На посттрансляционном уровне активность лактазы может зависеть от гормонального статуса. Установлено, что при гомозиготном носительстве доминантного гена лактазы активность этого фермента персистирует у взрослых; рецессивные особи имеют риск значительного падения активности фермента с возрастом, тогда как у гетерозигот уровень активности промежуточный [5, 6, 11]. В последние годы также была установлена связь генетического полиморфизма в отно-

шении указанного гена и его матричной РНК с выраженной активностью лактазы и распределением фермента по длине тонкой кишки [6, 7]. В разных отделах тонкой кишки активность лактазы неодинакова: она максимальна в дистальных отделах. Различие в активности фермента на протяжении кишки не зависит от полостных факторов, но регулируется внутриклеточной РНК. Распределение лактазы вдоль оси ворсинка–крипта неравномерно: лактаза щеточной каймы расположена ближе к вершине ворсин, особенно в двенадцатиперстной кишке, что обуславливает более частое возникновение вторичной лактазной недостаточности при повреждении слизистой оболочки любой этиологии.

Лактаза обнаруживается у плода уже на 10–12-й нед гестации, с 24-й нед ее активность повышается, но при этом с 28-й до 34-й нед уровень активности составляет не более 30% такового у доношенного ребенка, который в норме превышает уровень активности у взрослого человека [12–14]. С возрастом активность лактазы снижается, что филогенетически связано с переходом на разнообразное питание [6, 8].

Образующиеся продукты расщепления лактозы всасываются в просвете тонкой кишки и имеют важное, не только энергетическое, но и пластическое значение. Так, галактоза необходима для синтеза цереброзидов, глюкоза — для многих энергетических и метаболических процессов [3, 6, 9, 15]. В норме лактоза расщепляется неполностью. В толстой кишке этот дисахарид служит важным питательным субстратом для нормальной микрофлоры кишечника; в свою очередь, при адекватном биоценозе в процессе ферментации лактозы микробами-симбионтами образуются короткоцепочечные жирные кислоты — компонент полноценного питания тканей [6, 7, 11].

Избыточная ферментация лактозы бактериями так же, как и неполное ее усвоение, способствует повышенному газообразованию и появлению кишечных колик [3, 7, 13, 16]. D. Kanabar [16] описывает механизм развития кишечных колик у детей первых 5 мес жизни, исходным пунктом которого является недостаточное переваривание лактозы с последующей ее миграцией в толстую кишку, ферментацией микробами-симбионтами, повышением газообразования, осмотического давления и гидратацией кишечного содержимого, что в итоге приводит к коликам.

Современная классификация лактазной недостаточности предусматривает выделение первичных и вторичных ее форм [6, 10, 17]. Первичная гиполактазия является довольно распространенной врожденной патологией и имеет этнические различия: высокая (до 100%) пенетрантность гена отмечена в Африке и Юго-Восточной Азии, в то время как во многих европейских странах частота первичной гиполактазии колеблется от 3 до 30% [6, 17–19]. Так, M. V. Neuman [20] указывает, что около 70% населения имеют первичный дефицит лактазы различной степени выраженности, связанный с этнической принадлежностью. Он выделяет т.н. неонатальный дефицит развития лактазы (developmental deficiency), характерный именно для недоношенных детей. Таким образом, этот дефицит не относится к вторичным (что более адекватно) и отмечается у всех детей, рожденных до 34–36-й нед гестации. По данным L. T. Weaver и соавт.

[21], исследовавших соотношение лактоза/лактолоза в моче новорожденных, после начала кормления молоком отмечается быстрое снижение этого коэффициента у доношенных новорожденных на протяжении первых 2 нед жизни, что говорит о достаточной зрелости их ферментных систем. При этом у недоношенных детей этот коэффициент сохранялся достаточно высоким, особенно у тех, кто родился до 28-й нед.

Значительно реже встречаются полное отсутствие активности лактазы в сравнении с частичной лактазной недостаточностью [6, 7, 13, 21], а также длительно персистирующие ее формы в сравнении с транзиторными, купирующимися на протяжении 3–6 мес [7, 13, 22]. Под транзиторной (временной) лактазной недостаточностью понимают физиологическое становление ферментной активности лактазы, которое происходит в первые месяцы жизни у многих новорожденных, особенно родившихся раньше срока, с малым весом или признаками функциональной незрелости. По данным дыхательного водородного теста, большинство (73%) новорожденных имеют некоторую гиполактазию, но в последующие 2–3 мес жизни ее частота снижается вдвое [22].

К вторичной лактазной недостаточности принято относить состояния, которые связаны с повреждением энтероцитов (инфекции, травмы, интоксикации), возникающие в результате паразитарной инвазии кишки, например при лямблиозе, а также заболевания, обусловленные нарушением ассимиляции других питательных веществ, например клейковины при глютеновой энтеропатии [6, 12, 22].

Данные о частоте лактазной недостаточности у новорожденных с различным сроком гестации носят противоречивый характер. Исследование, выполненное D. Murray и соавт. [23] с использованием изотопного метода (изотоп углерода  $C^{13}$ ) в 2 группах недоношенных детей, продемонстрировало достаточно высокую степень абсорбции у них как глюкозы, так и лактозы. При этом неясными остаются факторы, снижающие лактазную активность после рождения. В развитии лактазной недостаточности авторы придают большое значение характеру микробной колонизации кишечника, особенно у детей после хирургических вмешательств (илеостомии) или получавших антибиотики. В работе S. L. Kien и соавт. [24] оценивалась степень ферментации лактозы у недоношенных детей с помощью различных методов. По результатам исследования с применением стабильных изотопов, степень усвоения лактозы составляла в среднем  $79 \pm 26\%$  и находилась в прямой зависимости от гестационного возраста ребенка. В то же время, по данным дыхательного водородного теста, процент ферментации лактозы достигал лишь  $35 \pm 27\%$ . Для недоношенных детей эти особенности усвоения моно- и дисахаридов имеют особое значение, поскольку они связаны с необходимостью обеспечения достаточного количества энергии [1, 23, 24]. Следует отметить, что у незрелых новорожденных и детей с синдромом возбуждения после перенесенной гипоксии особую значимость в развитии симптомов лактазной недостаточности приобретают дефекты вскармливания — иногда элементарная перегрузка пищевыми ингредиентами при «свободном» (по требованию) кормлении младенца [2].

Основной клинический синдром при лактазной недостаточности — диарея, хотя при нерезко выраженном снижении активности фермента у ребенка вначале могут появляться метеоризм и колики [3, 7, 13]. Как отмечает M. B. Neuman [20], клиническая картина лактазной недостаточности зависит не столько от формы заболевания (первичная или вторичная), сколько от количественной выраженности дефицита лактазы. Напротив, Ю. Г. Мухина и соавт. считают, что при одной и той же степени недостаточности лактазы клиническая картина может различаться в зависимости от состояния микрофлоры и индивидуальной чувствительности стенки кишечника [7].

При лактазной недостаточности наиболее часто встречается т. н. осмотическая диарея — частый и обильный водянистый, иногда пенистый, стул с кислым запахом. Обычно стул не имеет патологических включений, но при нарастании диареи и раздражении агрессивным составом фекалий нижних отделов кишечника появляются слизь, иногда кровь [6, 17, 25]. При отсутствии своевременной коррекции лактазной недостаточности, помимо колитического синдрома, сопровождающегося выраженным дисбиозом, развиваются нарушения общего состояния и поведения ребенка, снижение прибавки веса; повышается восприимчивость к инфекциям [6, 17–19]. Гораздо реже лактазная недостаточность сопровождается задержкой стула — это возможно у детей с гипомоторной дисфункцией кишечника вследствие перенесенного перинатального поражения центральной нервной системы; стул при этом жидкий и обильный, но редкий [3, 13]. Следует отметить частое сочетание вторичной лактазной недостаточности и аллергии к белкам коровьего молока в результате повреждения кишечных ворсинок [3].

В диагностике лактазной недостаточности у грудных детей на первом месте находится оценка анамнеза и клинической картины; некоторую полезную информацию может дать генеалогический анамнез — плохая переносимость молока близкими родственниками ребенка [6, 19]. Вспомогательное диагностическое значение имеет определение pH кала — его сдвиг в кислую сторону ниже 5,5, общих углеводов кала и отдельно — лактозы в кишечном содержимом (в норме до 0,07 г%), определяемых методом хроматографии [7, 13, 26–28]. В случаях тяжелой мальабсорбции иногда определяют активность лактазы в биоптате слизистой оболочки тонкой кишки [18].

Один из наиболее распространенных методов диагностики лактазной недостаточности в США и европейских странах — дыхательный водородный тест, т. е. определение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе до и после нагрузки лактозой. Обычно эта концентрация достигает максимальных значений через 3 ч после кормления, поэтому определение содержания водорода с помощью газоанализатора выполняют натощак и через 3 ч после приема лактозосодержащего продукта. Этот метод неинвазивен, он может использоваться не только для диагностики, но и для оценки эффективности лечения [10, 16, 29–31]. Однако у новорожденных, особенно недоношенных, не исключены ложноположительные результаты данного теста из-за отсутствия флоры, отвечающей за образование органических кислот (прежде всего в группе детей, получавших антибиотики).

В работе L.T. Weaver [21] вторичные изменения лактазной активности у новорожденных оценивались непрямым способом: по экскреции лактозы с мочой. Доля неутилизированной лактозы существенно зависела от гестационного возраста. С помощью этого метода автором установлено, что уже через 5 дней после начала вскармливания кишечный гидролиз лактозы достигает 98% даже у глубоко недоношенных детей.

Таким образом, широкодоступных методов, подтверждающих диагноз гиполактазии, в настоящее время не существует; нередко практическому врачу приходится устанавливать этот диагноз по клинико-anamnestическим данным.

Дифференциальную диагностику вторичной лактазной недостаточности проводят с другими формами непереносимости простых и сложных углеводов по спектру углеводов кала. Иногда необходимо исключать редкие причины вторичной ферментной недостаточности — целиакии, лимфангиэктазии кишечника, иммунодефицитные состояния [6, 15].

Лечение лактазной недостаточности предусматривает 2 основных направления в восстановлении ферментного дефицита, общего состояния и нутритивного статуса пациента: диетическую и медикаментозную коррекцию [6, 7, 13, 18, 31].

Диетическая коррекция — ограничение лактозы в питании — различается в зависимости от вида вскармливания: при грудном вскармливании в первую очередь нормализуют режим питания ребенка (исключают перекармливание), диету кормящей матери (ограничивают употребление цельного молока для снижения вероятности развития пищевой аллергии) [3, 7, 13, 32]. Основным моментом при лечении детей с лактазной недостаточностью на грудном вскармливании считают медикаментозную терапию, поскольку дополнительное назначение лактазы дает возможность сохранения грудного вскармливания в полном объеме, что позволяет обеспечить полноценный нутритивный и иммунный статус ребенка. Частичная замена грудного молока на безлактозную смесь показана только при тяжелой лактазной недостаточности с выраженным диарейным и болевым синдромом и низкой эффективностью заместительной терапии [3, 7, 13, 19, 32].

У детей, находящихся на смешанном или искусственном вскармливании, при нетяжелых формах гиполактазии полностью исключать лактозу из рациона нецелесообразно. Поскольку пробиотические и пластические свойства лактозы чрезвычайно важны для формирования головного мозга и структур глазного яблока ребенка, в стандартных ситуациях допустимы назначение обычной (лактозосодержащей) смеси и дотация фермента лактазы. Замену лактозосодержащих смесей на безлактозные проводят только в случае плохой переносимости обычных смесей даже при дополнительном назначении фермента [6, 17, 18].

У доношенных детей с аллергией на белок коровьего молока и гиполактазией могут быть использованы смеси на основе сои. Следует учитывать, что питательные вещества на основе сои, согласно рекомендациям американских педиатров, не применяются у недоношенных и детей до 6 мес, т.к. не обладают достоверными преимуществами по сравнению с другими смесями, а также затрудняют всасывание микроэлементов [1, 33].

Особенно важен взвешенный подход в назначении диеты недоношенным детям с лактазной недостаточностью. Несмотря на дефицит ферментации лактозы, им нежелательно назначать безлактозные смеси при искусственном вскармливании в связи с особой важностью продуктов гидролиза лактозы, в первую очередь галактозы — для недоношенных, нуждающихся в адекватном синтезе цереброзидов и ненасыщенных жирных кислот [1, 14, 34]. В связи с этим для недоношенных детей (а также для детей, получающих по клиническим показаниям, например, антирефлюксные смеси, содержащие лактозу) особое значение приобретает медикаментозная заместительная терапия препаратами лактазы, которые позволяют обеспечить незрелого ребенка достаточным количеством энергетических и пластических субстратов [1, 34].

Недавно на отечественном рынке появился препарат Лактазар (производитель компании «Фармстандарт»), содержащий натуральный фермент лактазу, активность которой составляет 700 ЕД в 1 капсуле [26]. Первый клинический опыт использования препарата в течение более 6 нед у доношенных детей с лактазной недостаточностью продемонстрировал его высокую эффективность. Нормализация частоты и характера стула в среднем наблюдались на 5-й день применения фермента, болевой синдром исчезал на 3–5-й день терапии, срыгивания прошли практически у всех детей после 2 нед приема Лактазара. При исследовании микрофлоры кишечника отмечалась тенденция к нормализации содержания лакто- и бифидобактерий. У детей с недостаточным набором веса на фоне применения препарата фиксировали увеличение ежемесячной прибавки массы тела в 2,5–3 раза [26, 35].

Обычно нетяжелые (неосложненные) формы лактазной недостаточности как у доношенных, так и у недоношенных детей не требуют дополнительного назначения симптоматических препаратов (спазмолитиков, ферментов, пеногасителей). При тяжелых формах лактазной недостаточности с дисбиозом целесообразно назначение комбинированных пробиотиков (зубиотиков), которые содержат живые натуральные компоненты естественной микрофлоры кишечника (например, Аципол). Если в клинической картине преобладает выраженная диарея, целесообразно кратковременное использование сорбентов. Одними из наиболее безопасных и хорошо изученных селективных энтеросорбентов, разрешенных к применению у детей с рождения, являются препараты на основе смектита диоктаэдрического [7, 19].

Таким образом, коррекция лактазной недостаточности у недоношенных детей приобретает особое значение. Это связано с тем, что наряду с незрелостью ферментных систем у этих детей, как правило, имеет место угнетение активности ферментов вследствие перинатальной гипоксии и сопутствующих заболеваний, когда гиполактазия наиболее выражена. Кроме того, недоношенные дети нуждаются в эффективном восполнении энергозатрат и дотации питательных субстратов для обеспечения интенсивных пластических процессов, поэтому они должны вскармливаться грудным молоком с фортификатором или специализированными смесями; для них также важно медикаментозное восполнение дефицита лактазы, в т.ч. препаратом Лактазар [14, 21–24, 25, 34].

## REFERENCES

1. *Ratsional'noe vskarmliwanie nedonoshennykh detei (metodich. ukaz.)*. Ministerstvo zdравookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Rossijskoi Federatsii, Ross. akad. med. nauk, Nauch. tsentr zdorov'ya detei RAMN, FGU NTs akusherstva, ginekologii i perinatologii im. V.I. Kulakova Minzdravsotsrazvitiya Rossii, Soyuz pediatrov Rossii. 2-e izd., dop. i pererab [Sensible Feeding of Premature Children (Manual). Ministry of Healthcare, RAMS, SCCH, V.I. Kulakov RC of obstetrics, gynecology and perinatology. 2nd Edition, enlarged and revised]. Moscow, Soyuz pediatrov Rossii, 2010. 72 p.
2. *Diagnostika i kompleksnaya reabilitatsiya perinatal'noi patologii novorozhdennykh detei*. Pod red. prof. G.V. Yatsyk [Diagnosis and Complex Remedy of Perinatal Pathology in Newborns. Edited by G.V. Yatsyk]. Moscow, Pediatr, 2012.
3. Belyaeva I.A. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2011; 10 (2): 137–141.
4. *Neonatologiya*. Pod red. prof. G.V. Yatsyk, G.A. Samsyginoi. V kn. *Rukovodstvo po pediatrii*. Pod red. akad. A.A. Baranova [Neonatology. Edited by G.V. Yatsyk, G.A. Samsygin. In book Pediatrics Guideline. Edited by A.A. Baranov]. Moscow, Dinastiya, 2006. 464 p.
5. Hammer H.F., Petritsch W., Pristautz H., Krejs G.J. Evaluation of the pathogenesis of flatulence and abdominal cramps in patients with lactose malabsorption. *Wien Klin. Wochenschr.* 1996; 108 (6): 175–179.
6. *Lektsii po pediatrii. Tom 7. Dietologiya i nutritsiologiya*. Pod red. V.F. Demina, S.O. Klyuchnikova, Yu.G. Mukhinoi [Lectures on Pediatrics. Dietology and Nutrition. Edited by V.F. Demina, S.O. Klyuchnikov, Yu.G. Mukhina]. Moscow, RGMU, 2007. 400 p.
7. Mukhina Yu.G., Chubarova A.I., Geras'kina V.P. *Vopr. detskoi dietologii — Problems of Pediatric Nutritiology*. 2003; 1 (1): 50–56.
8. Gymez S., Angeles M.I., Cuayrn J.A. Growth performance and enzyme development in weanling pigs injected with dexamethasone. *Anim. Sci.* 1997; 75 (4): 993–1000.
9. Dunan M.D., Korman L.Y., Bass B.L. Epidermal growth factor primes intestinal epithelial cells for proliferative effect of insulin-like growth factor I. *Digest. Dis. Sci.* 1994; 39 (10): 2197–2220.
10. Mobassaleh M., Montgomery R.K., Biller J.A., Grand R.J. Development of carbohydrate absorption in the fetus and neonate. *Pediatrics*. 1985; 75 (1): 160–166.
11. Lobley R.W., Burrows P.O., Pemberton P.W. et al. Longitudinal variation in the activities of mucosal enzymes in the small intestine of suckling rats. *Reprod. Fertil. Dev.* 1996; 8 (3): 439–441.
12. Sanderson I.R. The physicochemical environment of the neonatal intestine. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 69 (5): 1028–1034.
13. Mazankova L.N. *Vtorichnyi sindrom laktaznoi nedostatochnosti u detei. Metody dietoterapii i lecheniya* [Secondary Syndrome of Lactase Deficiency in Children. Methods of Diet Therapy and Treatment]. Moscow, 2004. 20 p.
14. Sangild P.T., Sjostrom H., Norin O. et al. The prenatal development and glucocorticoid control of brush-border hydrolases in the pig small intestine. *Pediatr. Res.* 1995; 37 (2): 207–212.
15. *Zabolevaniya organov pishchevareniya u detei (tonkaya i tolstaya kishka)*. Pod red. akad. A.A. Baranova, E.V. Klimanskoi [Diseases of the Digestive System in Children (Thin and Large Gut) Edited by A.A. Baranov, E.V. Klimanskaya]. Moscow, 1999. 375 p.
16. Kanabar D. Current treatment options in the management of infantile colic. *Prescriber*. 2008. P. 24–30.
17. *Pediatriya*. Pod. red. akad. A.A. Baranova [Pediatrics. Edited by A.A. Baranov]. Moscow, GEOTAR-Media, 2009. 432 p.
18. Mukhina Yu.G., Chubarova A.I., Geras'kina V.P. *Sovremennye aspekty problemy laktaznoi nedostatochnosti u detei. Prakt. pos. dlya vrachei* [Current Issues of the Problem of Lactase Deficiency in Children. Guideline]. Moscow, 2009. pp. 3–13.
19. Bel'mer S.V., Mukhina Yu.G., Chubarova A.I., Geras'kina V.P., Gasilina T.V. *Neperenosimost' laktozy u detei i vzroslykh. Prakt. pos. dlya vrachei «Sovremennye aspekty problemy laktaznoi nedostatochnosti u detei»* [Lactose Intolerance in Children and Adults. Guideline “Current Issues of the Problem of Lactase Deficiency in Children”]. Moscow, 2009. pp. 18–23.
20. Heyman M.B. Lactose intolerance in infants, children and adolescents. *Pediatrics*. 2006; 118: 1279–1286.
21. Weaver L.T., Laker M.F., Nelson. Neonatal intestinal lactase activity. *Arch. Dis. Childhood*. 1986; 61: 896–899.
22. Kornienko E.A., Mitrofanova N.I., Larchenkova L.V. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2006; 5 (4).
23. Murray R.D., Boutton T.W., Klein P.D. Comparative absorption of [<sup>13</sup>C] glucose and [<sup>13</sup>C] lactose by premature infants. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990; 51 (1): 59–66.
24. Kien C.L., McClead R.E., Cordero L., Jr. In vivo lactose digestion in preterm infants. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996; 64: 700–705.
25. Auricchio S., Rubino A., Murset G. Intestinal glycosidase activities in the human embryo, fetus, and newborn. *Pediatrics*. 1965; 35: 944–954.
26. Abramova T.V., Kon' I.Ya. *Lechashchii vrach — Practicing Doctor*. 2009; 1: 1–4.
27. Arola H. Diagnosis of hypolactasia and lactose malabsorption. *Scand. J. Gastroenterol.* 1994; 202 (29): 26–35.
28. Hermann M.M., Brummer R.J., Ruijgers A.M., Stockbreger R.W. The relationship between lactose tolerance test results and symptoms of lactose intolerance. *Am. J. Gastroenterol.* 1997; 92 (6): 981–984.
29. Chubarova A.I., Mukhina Yu.G., Korneva T.I., Kushnirenko I.A., Kurgasheva E.K., D'yakonova G.V., Kalintseva V.A., Pavlushkina L.V. *Lechashchii vrach — Practicing Doctor*. 2009; 8.
30. Mukhina Yu.G., Shumilov P.V., Dubrovskaya M.I., Korneva T.I., Kurgasheva E.K. *Sovremennye podkhody k diagnostike i terapii disakharidaznoi nedostatochnosti u detei. Prakt. pos. dlya vrachei «Sovremennye aspekty problemy laktaznoi nedostatochnosti u detei»* [Innovations in Diagnosis and Therapy of Disaccharid Deficiency in Children. Guideline “Current Issues of the Problem of Lactase Deficiency in Children”]. Moscow, 2009. pp. 24–30.
31. Belyaeva I.A. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2011; 10 (2): 137–141.
32. *Novye tekhnologii pitaniya detei, bol'nykh tseliakiei i laktaznoi nedostatochnost'yu. Pos. dlya vrachei* [Application of Actual Techniques in Nutrition of Children Suffering from Gluten-sensitive Enteropathy and Lactase Deficiency. Guideline]. Moscow, 2005. 87 p.
33. Turck D. Soy protein for infant feeding: what do we know? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2007; 10 (3): 360–365.
34. Shulman R.J., Wong W.W., O'Brian Smith E. Influence of changes in lactase activity and small-intestinal mucosal growth on lactose digestion and absorption in preterm infants. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 81 (2): 472–479.
35. *Otchet o nauchno-issledovatel'skoi rabote po teme: «Izuchenie effektivnosti ispol'zovaniya v dietoterapii detei s laktaznoi nedostatochnost'yu biologicheski aktivnoi dobavki Laktazar»* [Report on research “Efficiency Analysis of Application Nutritional Supplement Laktazar in Diet of Children Suffering from Lactase Deficiency”]. Moscow, 2008.