УДК.577.152.32+612.396.32+612.3322+616.34-008.314.4

САХАРАЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

© *Айгуль Алмазовна Альмухаметова, Наталья Викторовна Петрова*

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Айгуль Алмазовна Альмухаметова — студентка 6 курса педиатрического факультета. E-mail: a.a.almukhametova@gmail.com

Резюме. Дисахаридазная недостаточность — синдром желудочно-кишечных расстройств, обусловленный нарушением гидролиза и всасывания дисахаридов (лактозы, сахарозы и др.) в тонкой кишке. В этом обзоре основное внимание уделяется одному из частых ее вариантов — недостаточности сахаразы. Она может быть генетически обусловленной и приобретенной. Проявляется заболевание в виде осмотической диареи, метеоризма и болей в животе после приема в пищу продуктов, богатых сахарозой. Основными методами диагностики, применяемыми для определения сахаразной недостаточности, являются водородный дыхательный тест, биопсия дисахаридазы тонкой кишки и генетическое исследование. Главным методом лечения в России является диетотерапия, а также, если это вторичная форма заболевания, лечение основной патологии.

Ключевые слова: сахаразная недостаточность; дисахаридная недостаточность; питание; дисахариды; сахараза; диарея.

SUCRASE DEFICIENCY

© *Aigul A. Almukhametova, Natalya V. Petrova*

First Saint Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6–8

Contact information: Aigul A. Almukhametova — 6th year student of the pediatric faculty. E-mail: a.a.almukhametova@gmail.com

Summary. Disaccharidase deficiency is a syndrome of gastrointestinal upset caused by a violation of the hydrolysis and absorption of disaccharides (lactose, sucrose, etc.) in the small intestine. This review focuses on one of its frequent options — sucrose deficiency. It can be genetically determined and acquired. The disease manifests itself in the form of osmotic diarrhea, flatulence and abdominal pain after eating foods rich in sucrose. The main diagnostic methods available for determining sucrase deficiency are a hydrogen breath test, a small intestine disaccharidase biopsy, and a genetic study. The basis of treatment is diet therapy.

Keywords: sucrase deficiency; disaccharide deficiency; nutrition; disaccharides; sucrase; diarrhea.

ВВЕДЕНИЕ

На формирование нормального нервно-психического и физического развития ребенка в значительной степени влияет здоровое сбалансированное питание[6]. Однако существуют заболевания, при которых поступившая в желудочно-кишечный тракт пища не может полноценно перевариться и усвоиться организмом. Таким образом рацион ребенка существенно обедняется, что сказывается на его развитии и общем самочувствии. Одной из таких состояний может стать сахаразная недостаточность. Данное заболевание достаточно редко освещается в настоящее время, однако важно учитывать, что его частота в некоторых популяциях, а именно у коренного населения Канады, Гренландии и Аляски, колеблется от 3 до 10% [30], тогда как в странах Европы этот показатель составляет примерно 0,5–2%. В России на настоящий момент нет данных о распространенности сахаразной недостаточности. Множество паци-

ентов остаются без диагноза и адекватного лечения. Именно поэтому требуется более внимательное изучение этого заболевания.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МЕТАБОЛИЗМА УГЛЕВОДОВ

Углеводы являются одним из трех макроэлементов в рационе человека и наряду с белками и жирами являются основным источником энергии. Хотя обеспечение энергией является их основной функцией, углеводы также играют важную роль в поддержании целостности клеток, а также в образовании углеводных структур на внешней поверхности клеток для целей передачи сигналов и переноса клеток, таких как протеогликаны, гликопротеины и гликолипиды. Как следует из их названия, все углеводы состоят только из углерода, водорода и кислорода. Моносахариды имеют фиксированное соотношение 1:2:1 углерода (C), водорода (H) и кислорода (O) и представляют собой органические соединения, организованные в форме альдегидов или кетонов с несколькими гидроксильными группами в углеродной цепи.

Метаболизм углеводов начинается с ротовой полости: гликоген и крахмал, содержащиеся в богатых углеводами продуктах, расщепляются α-амилазой слюны, образуя олигомеры глюкозы, амилозы и амилопектина [2]. Моносахариды глюкоза и фруктоза, содержащиеся во фруктах и меде, не требуют дальнейшего переваривания и усваиваются в том виде, в каком они есть. Два простых сахара (моносахариды) вместе образуют дисахарид. Пищевые дисахариды включают в себя мальтозу (продукт расщепления крахмала), сахарозу (столовый сахар) и лактозу (сахар, содержащийся в молоке). Всасывание дисахаридов целиком невозможно, поэтому они разделяются на два моносахарида с помощью специальных ферментов. Амилоза состоит из линейных спиральных цепей примерно из 500–20 000 α-D-глюкозных мономеров, связанных через α-1,4 гликозидные связи [16]. Амилопектин, с другой стороны, состоит из гораздо более крупных разветвленных полимеров глюкозы, содержащих до 2 миллионов остатков. Слюнная амилаза (S-тип), кодируемая геном AMY1, обнаруженным в хромосоме 1, является эндоферментом, который осуществляет множественные разрывы на линейных участках как амилозы, так и амилопектина путем гидролиза связей α (1–4). Действие изоформы s-амилазы ингибируется кислой средой желудка, поэтому в дальнейшем усвоении углеводов она не участвует [9–12]. Однако изоформа поджелудочной железы амилазы (P- тип), кодируемой геном AMY2, способна продолжать этот процесс, при условии, что кислотное содержимое желудка будет нейтрализовано бикарбонатами. Затем в процесс расщепления дисахаридов включаются специфические ферменты-мальтазо-глюкоамилаза и сахаоао-изомальтаза (СИ) [7]. Результатом их работы является образование глюкозы, галактозы или фруктозы, то есть моносахаридов, которые затем быстро абсорбируются через серозную поверхность эпителия тонкой кишки одним из нескольких переносчиков глюкозы. Все три моносахарида, глюкоза, галактоза и фруктоза, могут переноситься из слизистой оболочки кишечника в портальную циркуляцию с помощью GLUT-2, однако натрий-зависимый переносчик глюкозы, SGLT-1, отвечает только за активный транспорт глюкозы или галактозы, тогда как GLUT-5 отвечает за облегченную транспортировку только фруктозы.

Развитие заболевания и клинические проявления. При дефиците дисахаридаз нерасщепленные углеводы накапливаются в просвете тонкой кишки, что приводит к повышению осмотического давления и избыточному поступлению воды в просвет кишечника. Кроме того, сахароза утилизируются микрофлорой с образованием органических кислот и углекислого газа, что еще больше усиливает поступление воды в просвет кишки, усиливается перистальтика, снижается pH кала (меньше 5,5), стул становится пенистым водянистым с кислым запахом брожения. Дисахариды выделяются в неизмененном виде как с фекалиями, так и с мочой. Таким образом, каждый прием углеводов, содержащих сахарозу, заканчивается для пациента метеоризмом, болями в животе, диареей или рвотой. Более того, ускоренный транзит отрицательным образом влияет на всасывание других питательных веществ, что приводит к риску недоедания и невозможности расти и развиваться в соответствии с возрастом [21]. Дополнительными факторами, способствующими возникновению заболевания, являются количество употребляемых в пищу углеводов и других пищевых компонентов, скорость опорожнения желудка, метаболическая активность ферментирующих бактерий, степень остаточной активности фермента сахаразы-изомальтазы и других кишечных дисахаридаз, а также сопутствующие заболевания желудочно кишечного тракта [8].

Сахаразную недостаточность этиологически можно рассматривать как первичную или врожденную, которая вызвана генетическими мутациями в гене сахаразы-изомальтазы и уже присутствуют при рождении, и индуцирован-

ную или вторичную, которая возникает в более позднем возрасте и опосредована факторами окружающей среды или возникают как следствие других генетических недостатков, которые негативно влияют на физиологию кишечника в целом и функцию сахаразо-изомальтазы. Врожденный дефицит сахаразы-изомальтазы является редкой аутосомно-рецессивной врожденной ошибкой метаболизма, возникающей в результате мутации в ферменте сахаразо-изомальтазы, приводящей к полному отсутствию сахарозы и большей части активности мальтазы [18, 19, 24]. В настоящее время описано 37 генетических аллелей, приводящих к семи фенотипам дефицита сахаразы и изомальтазы [26]. Осмотическая диарея обычно наблюдаются через 2–16 недель, чаще при отлучении от грудного молока и замене потребления жидкости диетическими олигосахаридами и дисахаридами в виде сладких напитков[19, 28]. В зависимости от причин возникновения вторичную сахаразную недостаточность можно разделить на три основные группы:

- сахаразная недостаточность, вызванная физическими повреждениями кишечника и нарушения целостности эпителия кишечника;
- сахаразная недостаточность, вызванная ингибирующей функцией некоторых компонентов питания или лекарственных средств (Например, миглустат, который используется для лечения болезни Гоше I типа, сильно подавляет функцию СИ и, таким образом, приводить к симптомам со стороны пищеварительной системы [17]. Кодеин в составе анальгетиков и ранитидин с антигистаминным действием могут также ингибировать активность сахаразы в кишечнике [20]. Кроме того, некоторые растительные народные средства, особенно содержащие полифенольные компоненты, также могут ингибировать сахаразо-изомальтазу.);
- сахаразная недостаточность, связанная с инфекциями или аутоиммунными расстройствами [5] (индуцированный колит на животных моделях выявил местное воспаление толстой кишки, влияющее на функцию подвздошной и тощей кишки и приводящее к потере экспрессии и активности СИ [7]).

ДИАГНОСТИКА

Золотым стандартом для диагностики кишечных расстройств, связанных с нарушением всасывания являются эндоскопическая биопсия тонкой кишки и оценка активности дисахаридазы вне организма. Дополнительное гистологическое исследование образца кишечной биопсии позволяет различать первичные и вторичные дисахаридазные расстройства [22, 23, 29]. При первичных расстройствах ожидается нормальная морфология кишечника, сопровождающаяся снижением ферментативной активности, тогда как вторичные расстройства обычно сопровождаются нарушением морфологии кишечника. Также существует современный эндоскопический метод визуализации *in vivo* — конфокальная лазерная эндомикроскопия (CLE) [13]. Неинвазивным, но не всегда надежным диагностическим методом является тест на водородное дыхание, который измеряет уровень выдыхаемого водорода, вырабатываемый при ферментации тестируемого углевода бактериями микрофлоры кишки [10]. В мире нет стандартизированного подхода к подготовке пациента перед процедурой. Однако в 2017 году в Америке были опубликованы данные, по которым перед процедурой рекомендовалось избегать применения антибиотиков в течение четырех недель до теста на дыхание [27]. Кроме того, пациенты должны придерживаться диеты с низким содержанием клетчатки за день до теста и голодать в течение ночи в течение как минимум 12 часов. Базовый альвеолярный образец собирают в мешок и переносят в специальный герметичный шприц. Рекомендуется минимум 20 мл альвеолярного воздуха. Затем пациенту дают выпить раствор сахарозы. В течение 3 часов проводится сбор альвеолярного воздуха каждые 30 минут. Если сахар не переваривается, то уровень водорода в альвеолярном воздухе значительно возрастет (обычно в течение 2 часов). Увеличение содержания водорода в дыхании более чем на 20 частей на миллион по сравнению с исходным значением свидетельствует о нарушении всасывания поглощенного сахара. Мутации в гене СИ, вызывающие врожденную форму сахаразной недостаточности, могут быть идентифицированы с помощью генетического скрининга с использованием слюны или крови пациента. Также, не прибегая к сложным исследования, можно заподозрить нарушение всасывания углеводов, оценивая рацион питания путем исключения пищи и наблюдения за улучшением симптомов [3, 32]. О возможном воспалении кишечника, как причины приобретенного состояния можно судить по клиническому анализу крови, копрограмме и ФГДС.

ЛЕЧЕНИЕ

Ведущим методом лечения сахарахной недостаточности является коррекция питания ребенка с помощью пожизненной диеты с ограниченным содержанием сахарозы и крахмала [1, 14, 15]. Данный вариант является эффективным, однако придерживаться такой диеты может быть непросто, особенно для ребенка. В этом отношении важно донести до родителей пациента важность диетотерапии, и от того насколько будут мотивированы родители напрямую зависит комплаентность и эффективность терапии. В западных странах возможно применение заместительной энзимотерапии, которая позволяет не избегать мальабсорбируемые сахара. Для этого используют препарат сакрозидазу или инвертазу, это суспензия, полученная из *Saccharomyces cerevisiae* [33]. Для профилактики и лечения вторичных кишечных расстройств, косвенно влияющих на функцию СИ применяются пробиотики [25]. Подавление нормальной микрофлоры может увеличить восприимчивость к патогенным инфекциям, которые, в свою очередь, повлияют на эпителий кишечника и тем самым негативно отразятся на работе сахаразы-изомальтазы.

Суммируя все вышесказанное, сахаразная недостаточность- это заболевание, при котором происходит генетически детерминированное или приобретенное нарушение работы сахаразо-изомальтаза эпителия тонкой кишки. Поэтому главным ее проявлением, напрямую влияющим на жизнь пациентов, будет осмотическая диарея. Важно вовремя заподозрить заболевание, так как его распространенность в некоторых областях мира достаточно большая. Основными методами диагностики, доступными для определения сахаразной недостаточности, являются водородный дыхательный тест, биопсия дисахаридазы тонкой кишки и генетическое исследование. Ключевое место в лечении занимает диетотерапия, однако на западе существует заместительная энзимотерапия, которая в нашей стране широкого распространения не получила.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мухина Ю. Г., Шумилов П.В., Дубровская М.И., Чубарова А.И., Корнева Т.И., Кургашева Е.К. Современные подходы к диагностике и терапии дисахаридазной недостаточности у детей. Трудный пациент. 2006; 9–1(4): 12–6.
2. Новикова В.П., Воронцова Л.В., Тихомирова К.К., Иванов Д.О., Аврелькина Е.В., Александрович Ю.С., Алешина Е.И., Андрушенко Н.В., Барабанова Л.В., Бельмер С.В., Бехтерева М.К., Богданова Н.М., Бойцова Е.А., Бржеский В.В., Васильева О.Е., Вильниц А.А., Власюк В.В., Воронин Д.В., Воронцова Л.В., Гармашов Ю.А., Гасилина Т.В., Горелова И.В., Горланов И.А. и др. Врожденная недостаточность сахаразы-изомальтазы у новорожденных. В книге: Руководство по перинатологии в двух томах. СПб.; 2019: 925–8.
3. Парфенов А. И., Ахмадуллина О.В., Белостоцкий Н.И., Сабельникова Е.А., Быкова С.В., Хомерики С.Г., Кирова М.В. Дисахаридазная недостаточность — одна из причин функциональных заболеваний кишечника. Клиническая медицина. 2018; 4.
4. Фадеева Н.А., Ручкина И.Н., Парфенов А.И., Щербаков П.Л. Избыточный рост микрофлоры тонкой кишки как причина лактазной недостаточности. Терапевтический архив. 2015; 87(2): 20–3. DOI: 10.17116/terarkh20158720–23.
5. Халиуллина С. В., Анохин В.А., Николаева И.В., Урманчеева Ю.Р. Дисахаридазная недостаточность и острые кишечные инфекции у детей. Практическая медицина. 2012; 7(62).
6. Иванов Д.О., Новикова В.П., Тихомирова К.К. Врожденная недостаточность сахаразы-изомальтазы у новорожденных. Вопросы детской диетологии. 2018; 16(5): 39–43.
7. Amiri M., Naim H.Y. Characterization of Mucosal Disaccharidases from Human Intestine. Nutrients. 2017; 9(10): 1106. DOI: 10.3390/nu9101106.
8. Belmont J.W., Reid B., Taylor W., Baker S.S., Moore W.H., Morriss M.C., Podrebarac S.M., Glass N., Schwartz I.D. Congenital sucrase-isomaltase deficiency presenting with failure to thrive, hypercalcemia, and nephrocalcinosis. BMC Pediatr. 2002; 2: 4. DOI: 10.1186/1471–2431–2–4.
9. Burke M. Carbohydrate Intolerance and Disaccharidase Measurement — a Mini-Review. Clin Biochem Rev. 2019; 40(4): 167–74. DOI: 10.33176/AACB-19–00025
10. Butterworth P.J., Warren F.J. and Ellis P.R. Human α-amylase and starch digestion: An interesting marriage. Starch/Stärke. 2011; 63: 395–405. DOI: 10.1002/star.201000150.
11. Dahlqvist A. Specificity of the human intestinal disaccharidases and implications for hereditary disaccharide intolerance. J. Clin. Invest. 1962; 41: 3–8.
12. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. Gastroenterology. 2016; 150: 1257–61. DOI: /10.1053/j.gastro.2016.03.035.
13. Dunbar K., Canto M. Confocal endomicroscopy. Curr Opin Gastroenterol. 2008; 24(5): 631–7. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32830c91c7.
14. Fritz E., Hammer J., Vogelsang H. Fructose-free diet does not improve GI symptoms in fructose-intolerant patients if irritable bowel syndrome is present. Gastro-

enterology. 2003; 124(4): A434. DOI: 10.1016/s0016–5085(03)82194–7.
15. Geng L., Li D.Y., Ou W., et al. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: an under-diagnosed disease in Chinese children. BMC Pediatr. 2014; 14–11. DOI:10.1186/1471–2431–14–11.
16. Gericke B., Amiri M., Naim H.Y. The multiple roles of sucrase-isomaltase in the intestinal physiology. Mol. Cell. Pediatr. 2016; 3(1): 2. DOI: 10.1186/s40348–016–0033-y.
17. Husein D.M., Wanes D., Marten L.M., Zimmer K.-P., Naim H.Y. Heterozygotes Are a Potential New Entity among Homozygotes and Compound Heterozygotes in Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency. Nutrients. 2019; 11(10): 2290. DOI: 10.3390/nu11102290.
18. Kim S.B., Calmet F.H., Garrido J., Garcia-Buitrago M.T., Moshiree B. Sucrase-Isomaltase Deficiency as a Potential Masquerader in Irritable Bowel Syndrome. Dig Dis Sci. 2020: 65(2): 534–40. DOI:10.1007/s10620–019–05780–7.
19. Lacy B.E., Mearin F., Chang L. et al. Bowel disorders. Gastroenterology. 2016; 150: 1393–407. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
20. Minai-Tehrani, D., Minoui, S., Sepehre, M., Sharif-Khodai, Z., & Aavani, T. (2009). Inhibitory effect of codeine on sucrase activity. Drug metabolism letters, 3(1), 58–60. DOI: 10.2174/187231209787176362.
21. Naim H.Y., Zimmer K.P. Genetically determined disaccharidase deficiency. In: Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, Sanderson IR, Sherman PM, Shneider BL, editors. Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease. 5th ed. Hamilton: BC Decker Inc; 2008; 275–87.
22. Nichols B.L., Adams B., Roach C.M., Ma C.X., Baker S.S. Frequency of sucrase deficiency in mucosal biopsies. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2012; 55(Suppl 2): 28–30. DOI:10.1097/01.mpg.0000421405.42386.64.
23. Opekun Jr., Antone R., Chumpitazi, Bruno P., Abdulsada, Mustafa M., Nichols, Buford L. Jr. Routine disaccharidase testing: are we there yet? Current Opinion in Gastroenterology. 2020; 36(2): 101–9. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000614.
24. Parker T.J., Woolner J.T., Prevost A.T., Tuffnell Q., Shorthouse M., Hunter J.O. Irritable bowel syndrome: is the search for lactose intolerance justified? Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2001;13(3): 219–25. DOI: 10.1097/00042737–200103000–00001.
25. Peterson C.T., Sharma V., Elmén L., Peterson S.N. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. Clin Exp Immunol. 2015;179(3): 363–77. DOI: 10.1111/cei.12474.
26. Puertolas M.V., Fifi A.C. The Role of Disaccharidase Deficiencies in Functional Abdominal Pain Disorders-A Narrative Review. Nutrients. 2018; 10(12): 1835. DOI:10.3390/nu10121835.
27. Rezaie A., Buresi M., Lembo A., Lin H., McCallum R., Rao S., Schmulson M., Valdovinos M., Zakko S., Pimentel M. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. Am J Gastroenterol. 2017; 112(5): 775–84. DOI: 10.1038/ajg.2017.46.
28. Robayo-Torres C.C., Quezada-Calvillo R., Nichols B.L. Disaccharide digestion: clinical and molecular aspects. Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2006; 4(3): 276–87. DOI: 10.1016/j.cgh.2005.12.023.
29. Robyn C. Reed, MD, PhD, M Cristina Pacheco, MD, Clinical and Histopathologic Predictors of Disaccharidase Deficiency in Duodenal Biopsy Specimens, American Journal of Clinical Pathology. 2019; 152(6): 742–6. DOI: 10.1093/ajcp/aqz091.
30. Raines Bell R., Ph.D., Draper H.H., Ph.D., Bergan J.G., Ph.D., Sucrose, lactose, and glucose tolerance in northern Alaskan Eskimos, The American Journal of Clinical Nutrition. 1973; 26(11): 1185–90. DOI: 10.1093/ajcn/26.11.1185.
31. Shepherd S.J., Lomer M.C., Gibson P.R. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. Am.J. Gastroenterol. 2013; 108: 707–17. DOI: 10.1038/ajg.2013.96.
32. Staudacher H.M., Whelan K., Irving P.M., et al. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. J. Hum. Nutr.Diet. 2011; 24: 487–95. DOI: 10.1111/j.1365–277x.2011.01162x.
33. Treem W.R. Clinical Aspects and Treatment of Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2012; 55: 7–13. DOI: 10.1097/01.mpg.0000421401.57633.90.

REFERENCES

1. Mukhina YU. G., Shumilov P.V., Dubrovskaya M.I., Chubarova A.I., Korneva T.I., Kurgasheva Ye.K. Sovremennyye podkhody k diagnostike i terapii disakharidaznoy nedostatochnosti u detey. [Modern approaches to the diagnosis and treatment of disaccharidase deficiency in children]. Trudnyy patsiyent. 2006; 9–1(4): 12–6. (in Russian).
2. Novikova V.P., Vorontsova L.V., Tikhomirova K.K., Ivanov D.O., Avrel'kina Ye.V., Aleksandrovich YU.S., Aleshina Ye.I., Andrushenko N.V., Barabanova L.V., Bel'mer S.V., Bekhtereva M.K., Bogdanova N.M., Boytsova Ye.A., Brzheskiy V.V., Vasil'yeva O. Ye., Vil'nits A.A., Vlasyuk V.V., Voronin D.V., Vorontsova L.V., Garmashov YU.A., Gasilina T.V., Gorelova I.V., Gorlanov I.A. i dr. Vrozhdennaya nedostatochnost' sakharazy-izomal'tazy u novorozhdennykh. [Congenital insufficiency of sucrose-isomaltase in newborns]. V knige: Rukovodstvo po perinatologii v dvukh tomakh. SPb.; 2019: 925–8. (in Russian).

3. Parfenov A. I., Akhmadullina O.V., Belostotskiy N.I., Sabel'nikova Ye.A., Bykova S.V., Khomeriki S.G., Kirova M.V. Disakharidaznaya nedostatochnost' — odna iz prichin funktsional'nykh zabolevaniy kishechnika. Klinicheskaya meditsina. [Disaccharidase deficiency is one of the causes of functional bowel diseases]. 2018; 4. (in Russian).
4. Fadeyeva N.A., Ruchkina I.N., Parfenov A.I., Shcherbakov P.L. Izbytochnyy rost mikroflory tonkoy kishki kak prichina laktaznoy nedostatochnosti. [Excessive growth of microflora of the small intestine as a cause of lactase deficiency]. Terapevticheskiy arkhiv. 2015; 87(2): 20–3. DOI: 10.17116/terarkh20158720–23. (in Russian).
5. Khaliullina S. V., Anokhin V.A., Nikolayeva I.V., Urmancheyeva YU. R. Disakharidaznaya nedostatochnost' i ostryye kishechnyye infektsii u detey. [Disaccharidase deficiency and acute intestinal infections in children]. Prakticheskaya meditsina. 2012; 7(62). (in Russian).
6. Ivanov D.O., Novikova V.P., Tikhomirova K.K. Vrozhdennaya nedostatochnost' sakharazy-izomal'tazy u novorozhdennykh. [Congenital insufficiency of sucrose-isomaltase in newborns]. Voprosy detskoy diyetologii. 2018; 16(5): 39–43. (in Russian).
7. Amiri M., Naim H.Y. Characterization of Mucosal Disaccharidases from Human Intestine. Nutrients. 2017; 9(10): 1106. DOI: 10.3390/nu9101106.
8. Belmont J.W., Reid B., Taylor W., Baker S.S., Moore W.H., Morriss M.C., Podrebarac S.M., Glass N., Schwartz I.D. Congenital sucrase-isomaltase deficiency presenting with failure to thrive, hypercalcemia, and nephrocalcinosis. BMC Pediatr. 2002; 2: 4. DOI: 10.1186/1471–2431–2–4.
9. Burke M. Carbohydrate Intolerance and Disaccharidase Measurement — a Mini-Review. Clin Biochem Rev. 2019; 40(4): 167–74. DOI: 10.33176/AACB-19–00025
10. Butterworth P.J., Warren F.J. and Ellis P.R. Human α-amylase and starch digestion: An interesting marriage. Starch/Stärke. 2011; 63: 395–405. DOI: 10.1002/star.201000150.
11. Dahlqvist A. Specificity of the human intestinal disaccharidases and implications for hereditary disaccharide intolerance. J. Clin. Invest. 1962; 41: 3–8.
12. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. Gastroenterology. 2016; 150: 1257–61. DOI: /10.1053/j.gastro.2016.03.035.
13. Dunbar K., Canto M. Confocal endomicroscopy. Curr Opin Gastroenterol. 2008; 24(5): 631–7. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32830c91c7.
14. Fritz E., Hammer J., Vogelsang H. Fructose-free diet does not improve GI symptoms in fructose-intolerant patients if irritable bowel syndrome is present. Gastroenterology. 2003; 124(4): A434. DOI: 10.1016/s0016–5085(03)82194–7.
15. Geng L., Li D.Y., Ou W., et al. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: an under-diagnosed disease in Chinese children. BMC Pediatr. 2014; 14–11. DOI:10.1186/1471–2431–14–11
16. Gericke B., Amiri M., Naim H.Y. The multiple roles of sucrase-isomaltase in the intestinal physiology. Mol. Cell. Pediatr. 2016; 3(1): 2. DOI: 10.1186/s40348–016–0033-y.
17. Husein D.M., Wanes D., Marten L.M., Zimmer K.-P., Naim H.Y. Heterozygotes Are a Potential New Entity among Homozygotes and Compound Heterozygotes in Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency. Nutrients. 2019; 11(10): 2290. DOI: 10.3390/nu11102290.
18. Kim S.B., Calmet F.H., Garrido J., Garcia-Buitrago M.T., Moshiree B. Sucrase-Isomaltase Deficiency as a Potential Masquerader in Irritable Bowel Syndrome. Dig Dis Sci. 2020: 65(2): 534–40. DOI:10.1007/s10620–019–05780–7.
19. Lacy B.E., Mearin F., Chang L. et al. Bowel disorders. Gastroenterology. 2016; 150: 1393–407. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
20. Minai-Tehrani, D., Minoui, S., Sepehre, M., Sharif-Khodai, Z., & Aavani, T. (2009). Inhibitory effect of codeine on sucrase activity. Drug metabolism letters, 3(1), 58–60. DOI: 10.2174/187231209787176362.
21. Naim H.Y., Zimmer K.P. Genetically determined disaccharidase deficiency. In: Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, Sanderson IR, Sherman PM, Shneider BL, editors. Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease. 5th ed. Hamilton: BC Decker Inc; 2008; 275–87.
22. Nichols B.L., Adams B., Roach C.M., Ma C.X., Baker S.S. Frequency of sucrase deficiency in mucosal biopsies. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2012; 55(Suppl 2): 28–30. DOI:10.1097/01.mpg.0000421405.42386.64.
23. Opekun Jr., Antone R., Chumpitazi, Bruno P., Abdulsada, Mustafa M., Nichols, Buford L. Jr. Routine disaccharidase testing: are we there yet? Current Opinion in Gastroenterology. 2020; 36(2): 101–9. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000614.
24. Parker T.J., Woolner J.T., Prevost A.T., Tuffnell Q., Shorthouse M., Hunter J.O. Irritable bowel syndrome: is the search for lactose intolerance justified? Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2001;13(3): 219–25. DOI: 10.1097/00042737–200103000–00001.
25. Peterson C.T., Sharma V., Elmén L., Peterson S.N. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. Clin Exp Immunol. 2015;179(3): 363–77. DOI: 10.1111/cei.12474.
26. Puertolas M.V., Fifi A.C. The Role of Disaccharidase Deficiencies in Functional Abdominal Pain Disorders-A Narrative Review. Nutrients. 2018; 10(12): 1835. DOI:10.3390/nu10121835.
27. Rezaie A., Buresi M., Lembo A., Lin H., McCallum R., Rao S., Schmulson M., Valdovinos M., Zakko S., Pimentel M. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Con-

sensus. Am J Gastroenterol. 2017; 112(5): 775–84. DOI: 10.1038/ajg.2017.46.
28. Robayo-Torres C.C., Quezada-Calvillo R., Nichols B.L. Disaccharide digestion: clinical and molecular aspects. Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2006; 4(3): 276–87. DOI: 10.1016/j.cgh.2005.12.023.
29. Robyn C. Reed, MD, PhD, M Cristina Pacheco, MD, Clinical and Histopathologic Predictors of Disaccharidase Deficiency in Duodenal Biopsy Specimens, American Journal of Clinical Pathology. 2019; 152(6): 742–6. DOI: 10.1093/ajcp/aqz091.
30. Raines Bell R., Ph.D., Draper H.H., Ph.D., Bergan J.G., Ph.D., Sucrose, lactose, and glucose tolerance in northern Alaskan Eskimos, The American Journal of Clinical Nutrition. 1973; 26(11): 1185–90. DOI: 10.1093/ajcn/26.11.1185.
31. Shepherd S.J., Lomer M.C., Gibson P.R. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. Am.J. Gastroenterol. 2013; 108: 707–17. DOI: 10.1038/ajg.2013.96.
32. Staudacher H.M., Whelan K., Irving P.M., et al. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. J. Hum. Nutr.Diet. 2011; 24: 487–95. DOI: 10.1111/j.1365–277x.2011.01162x.
33. Treem W.R. Clinical Aspects and Treatment of Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2012; 55: 7–13. DOI: 10.1097/01.mpg.0000421401.57633.90.