

Проблеми діагностики лактазної недостатності у дітей раннього віку

О.Г. Шадрін, професор, д.мед.н., керівник відділення,
К.О. Хомутовська, лікар-педіатр,
інфекційно-боксоване відділення дітей раннього віку,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

Проблема лактазної недостатності (ЛН) у дітей раннього віку є актуальною і водночас недостатньо вивченою у сучасній педіатрії. Дослідження, проведені останнім часом, довели, що майже половина дітей першого року життя страждають на кишкові кольки через недостатню кількість лактази (функціональна недостатність лактази та/або гіполактазія) [9, 14].

Непереносимість лактози є поширеною патологією. ЛН – це одна з основних причин синдрому мальабсорбції [5, 13].

Найбільше значення проблема має для дітей раннього віку, оскільки саме у цей віковий період молочні продукти є основним джерелом харчування. Досить часто у лікарській практиці виникають проблеми з диференційною діагностикою ЛН. Цей діагноз часто пов'язують із *непереносимістю лактози*, що є узагальнюючим поняттям, не означає появу будь-яких клінічних симптомів у відповідь на вживання молочного цукру (лактози) й не може бути клінічним діагнозом.

За Н.П. Шабаловим, лактазна недостатність поділяється на:

- первинну – генетично детерміновану, тобто вроджену, що трапляється рідко (код за МКХХ E73.0):
 - ранню, найчастіше часткову, що виникає після 3-5 років;
 - пізню недостатність лактази (дорослого типу, етнічно зумовлену);
- вторинну – (код за МКХХ E73.1), що є результатом ураження слизової оболонки тонкого кишечника;
- транзиторну – спостерігається у більшості недоношених дітей.

Існують й інші види непереносимості лактози (E73.8) [6].

Лактазна недостатність – це стан, що має певні етнічні та географічні особливості. У праці Є.А. Корнієнко та співавт. (2006) з вивчення поширеності первинної ЛН у різних популяціях було доведено, що ця патологія часто трапляється у світі [2]. Особи з *гіполактазією* домінують у багатьох регіонах світу: в Австралії, Океанії, південно-за-

хідних частинах Азії, тропічній Африці та Америці. Збереження лактазної активності характерне для населення Центральної та Північної Європи, Північної Африки та Близького Сходу. Проміжна активність лактази спостерігається у змішаних популяціях. Для нашої етнічної групи (українці, росіяни, білоруси) частка виникнення захворювання становить близько 16,0%. Поширеність ЛН у Росії варіює залежно від регіону. Деякі дослідники підтверджують, що, наприклад, на півночі країни схильність до непереносимості лактози мають до 35,0% населення. На сьогодні немає даних щодо поширеності захворювання на території України. Це пов'язано з низкою причин, зокрема і з низькою якістю діагностики.

Лактоза – це один із найважливіших нутрієнтів для дитини раннього віку. Він складається із однієї молекули глюкози та однієї молекули галактози, зв'язаних між собою β -1,4-глікозидним зв'язком. Для дитини перших місяців життя лактоза є основним джерелом енергії, забезпечуючи 40,0-45,0% добових потреб. У грудному молоці 80,0-85,0% вуглеводів представлені лактозою, вміст якої – 6-7 г на 100 мл. У коров'ячому молоці її вміст нижчий – 4,5-5,0 г на 100 мл. Чим вища жирність молочного продукту, тим менше в ньому лактози. Нижчий, ніж у молоці, вміст лактози у кисломолочних продуктах пов'язаний з її руйнуванням в процесі бактеріальної ферментації.

Лактаза (лактазофлоризингідролаза) – єдиний у організмі дитини фермент, який розщеплює молочний цукор лактозу на дві молекули моносахаридів – глюкозу та галактозу. Цей фермент – основний глікопротеїн мембрани щіткової кайми мікроросинки ентероцита. Йому притаманні дві функції: лактазна (β -D галактозидгідролаза), що відповідає за розщеплення лактози, та флоризингідролазна активність (глікозил-N-ацилсфінгозин глюкогідролаза), що забезпечує розщеплення флоризину. Лактаза синтезується у вигляді одноланцюгового попередника пре-/пролактази, що складається з 1927 амінокислотних послідовностей, з подальшим проходженням протеолізу всередині клітини. Після усіх цих перетворень «зрілий» фермент

транспортується на мембрану щіткової кайми ентероцита і функціонує у глікокаліксі. При цьому N-термінальний кінець молекули розміщений зовні клітинної мембрани, а С-термінальний кінець – у цитозолі. Активний фермент має дві каталітичні ділянки. Лактазна активність пов'язана з ділянкою Glu-1749, активність щодо флоризину – з ділянкою Glu-1273.

Лактаза є ферментом мембранного травлення. РНК лактази виявлено в усіх ентероцитах тонкого кишечника, з максимальною концентрацією в його верхній частині (порожній кишці). Розподіл ферменту вздовж осі ворсинка-крипта відбувається нерівномірно. Клітини криптальної зони, що є зоною розмноження ентероцита, рухаються у напрямку до вершини ворсинки, одночасно проходячи процес диференціювання. Через 5-6 діб клітини епітелію кишечника повністю оновлюються. Високу активність дисахаридаз (лактази, сахарази, ізомальтази) забезпечують саме зрілі диференційовані ентероцити. Фермент розподілений у ворсинках від їхніх основ до верхівок, але найбільша його кількість локалізована на апікальній частині ентероцита. Цим зумовлено найчастіше виникнення саме лактазної недостатності (як порівняти з дефіцитом інших ферментів) при ураженні слизової оболонки будь-якої етіології.

На довгому плечі хромосоми 2q21.3, у безпосередній близькості до гена лактази LCT, розташований ген MCM6, що посилює експресію лактазного гена (тобто є енхансером). Доведено, що внаслідок заміни цитозину (С) на тимін (Т) в 13-му інтроні гена MCM6 – у позиції -13910 (генетичний маркер С(-13910)Т, найчастіше трапляється у європейських країнах) або у позиції -22018 (генетичний маркер С(-22018)Т) [17] – підвищується експресія гена лактази. Ці генетичні маркери асоційовані з такими захворюваннями, як ЛН та остеопороз. Аallel С зумовлює зниження рівня лактази в дорослому віці (лактазну недостатність); носії алеля Т нормально засвоюють лактозу незалежно від віку. Частота алеля Т у європейців становить 52,0%.

При отриманні результатів генетичного дослідження дані щодо можливих варіантів генотипу інтерпретують таким чином:

- генотип С/С пов'язаний із вродженою ЛН дорослого типу; дитина є гомозиготою за алелем, що визначає відсутність персистування лактази (рецесивна ознака), і з найбільшою вірогідністю має первинну ЛН;
- генотип С/Т свідчить про варіабельний рівень лактазної недостатності, зумовлений генетичним поліморфізмом; у цих осіб найчастіше розвивається вторинна ЛН;
- генотип Т/Т свідчить з найбільшою вірогідністю про неможливість розвитку цього захворювання (домінантна ознака).

Доведено, що при вродженій лактазній недостатності та ЛН дорослого типу виникає порушення саме механізму активації ферменту та експресії його на мембрані при морфологічно збереженому

ентероциті. Лактазну активність у дитини виявляють уже у внутрішньоутробному періоді, з 10-12-го тижня гестації; з 24-го тижня вона починає зростати, досягаючи максимуму до моменту народження. До 28-34-го тижня гестації активність ферменту досягає 30,0% від загального рівня у доношеної дитини. Тонкий кишечник недоношених дітей 28-30 тижнів гестації як морфологічно, так і функціонально незрілий. Активність лактази підвищується з поступовим дозріванням після пологів.

У дослідженні, проведеному R.G. Barr et al. (1984), доведено, що за показниками дихального водневого тесту більшість новонароджених (73,0%) мають гіполактазію, але у подальші 2-3 місяці ця частота знижується вдвічі [8].

У 39-40 тижнів активність ензиму досягає максимального значення, яке зберігається протягом першого півріччя життя дитини – саме тоді, коли вона отримує основну кількість вуглеводів у вигляді лактози. Але продукція ферменту не залежить від концентрації лактози у просвіті кишечника [6].

У дорослих рівень лактази у нормі знижується, становлячи 5,0-10,0% від початкового рівня. При цьому РНК лактази виявляється лише у вигляді осередків у тонкому кишечнику. Така первинна ЛН у дорослих значно поширена в світі. Вік, у якому активність лактази знижується або зникає, може істотно варіювати. У європейців висока активність ферменту може зберігатися протягом усього життя. Зниження лактазної активності після припинення грудного вигодовування не залежить від прийому молока надалі і розвивається навіть якщо дитина продовжує отримувати велику кількість молока. Це можна пояснити генетичними механізмами ЛН: особи з гіполактазією гомозиготні за рецесивним аутосомним алелем, що провокує зниження активності лактази, а особи зі збереженою, принаймні частково, лактазною активністю – гетерозиготи або гомозиготи за домінантним алелем, завдяки чому активність лактази не знижується. Моногенний тип успадкування підтверджується також повною конкордантністю лактазного фенотипу у монозиготних близнюків.

Дослідження показали, що майже половина дітей першого року життя страждають на кишкові кольки через недостатню кількість ферменту лактази (функціональна недостатність лактази та/або гіполактазія) [9, 14]. У нормі лактоза є харчовим субстратом для молочнокислих бактерій, невелика кількість її у товстому кишечнику необхідна для закислення вмісту та формування нормального біоценозу. Адекватне розщеплення дисахариду досягається за рахунок мікрофлори товстого кишечника. При цьому утворюються гази (водень, метан, вуглекислий газ), молочна кислота та коротколанцюгові леткі жирні кислоти (оцтова, пропіонова, масляна). Кислоти метаболізуються та частково всмоктовуються у товстому кишечнику, забезпечуючи найважливіші процеси енергообміну, регенерації та диференціації клітин кишкового епітелію, сприяючи формуванню нормального біоценозу з

домінуванням біфідофлори. Органічні кислоти, що утворилися внаслідок бродіння лактози, стимулюють перистальтику кишечника, а кисле середовище, що формується при цьому, запобігає розмноженню гнилісної флори. При надлишковому надходженні лактози у товстий кишечник підвищується осмотичний тиск, змінюється кількісний та якісний склад кишкової мікрофлори з розвитком діарейного синдрому.

Вираженість *клінічних проявів* при ЛН широко варіює, що зумовлено:

- рівнем активності ферменту;
- кількістю лактози, що надходить із їжею;
- індивідуальною чутливістю кишечника;
- особливостями кишкового мікробіоценозу.

Як результат вищезазначених процесів виникають запальні та атрофічні процеси у слизовій оболонці кишечника та вторинне зниження синтезу не тільки лактази, але й інших кишкових дисахаридаз (сахарази, трегалази).

Вроджену ЛН слід відрізнити від тяжкої *лактозної інтолерантності* – хвороби Дюранда, за якої у дітей раннього віку спостерігається тяжка симптоматика (блювання, затяжна діарея, відставання у розвитку), поєднана з лактозурією, аміноацидурією, ацидозом, іноді – з катарактою. В основі патогенезу захворювання лежить підвищена проникність слизової оболонки кишечника для лактози; активність лактази залишається у межах норми.

Лактаза дуже чутлива до патологічних процесів у кишечнику, особливо у дітей раннього віку. За даними S.K. Gupta et al. (1996), ступінь зниження активності лактази тісно корелює зі ступенем атрофії ворсинок і вираженістю запальних змін слизової оболонки тонкого кишечника [12]. Така ЛН називається *вторинною*. Її причинами можуть бути запальні процеси у кишечнику при:

- вірусних, бактеріальних та паразитарних кишкових інфекціях;
- гастроінтестинальних формах алергії;
- атрофічних змінах ворсинок кишечника при целіакії;
- активації умовно патогенної мікрофлори при синдромі надлишкового бактеріального росту, медикаментозних ураженнях слизової оболонки кишечника.

У таких випадках симптоматика вторинної ЛН нашаровується на симптоми основного захворювання, і діагностика може бути серйозно ускладнена. У зв'язку з чим, слід розрізнити стани ЛН та непереносимості лактози.

Лактазна недостатність – це вроджений або набутий стан, при якому непереносимість молочного цукру зумовлена дефектом ферменту лактази з порушенням гідролізу та транспорту лактози у слизову оболонку тонкого кишечника. **Непереносимість лактози** – це лише клінічно маніфестна форма ЛН, яка спостерігається у пацієнтів із гіполактазією.

Клінічні дослідження доводять, що більшість маленьких пацієнтів має прояви вторинної ЛН. Це пов'язано із функціональною незрілістю кишечни-

ка у недоношених або незрілих дітей, вродженими патологіями кишкового тракту, кишковими інфекціями, перенесеними оперативними втручаннями на органах шлунково-кишкового тракту, гастроінтестинальною алергією, тривалою та інтенсивною медикаментозною терапією, зокрема прийомом антибіотиків. Вторинна ЛН при таких захворюваннях не тільки змінює клінічні прояви основної патології, але й зумовлює більшу стійкість та вираженість симптоматики.

Основні клінічні прояви ЛН у дітей раннього віку пов'язані з розвитком *осмотичної діареї*. У більшості дітей, переважно відразу після годування, з'являється виражений метеоризм, турбують кишкові кольки, рідкі водянисті випорожнення. При порушенні мікробіоти кишечника внаслідок масивного розмноження умовно патогенної мікрофлори у немовляти погіршується характер випорожнень – вони набувають зеленкуватого кольору, в них з'являються домішки слизу або навіть прожилки крові при прогресуванні ентероколіту; кількість випорожнень за добу також може зростати. У більшості дітей поступово з'являються та наростають зригування, що пов'язано з підвищенням внутрішньочеревного тиску при метеоризмі. У дитини погіршуються сон і апетит, що негативно впливає на якість її життя, а при прогресуванні симптомів призводить до зменшення темпів фізичного розвитку та уповільнення розвитку психомоторних навичок. Слід зауважити, що для частини дітей характерна *закрепна форма ЛН*, коли самостійні випорожнення відсутні, а при провокуванні дефекації вони мають рідку консистенцію та зеленкуватий колір. Інтенсивність вищевказаних клінічних проявів ЛН залежить не тільки від ступеня недостатності ферменту, але й від об'єму спожитої лактози. У більшості дітей вираженість клінічних проявів спостерігається на 2-4-му тижні життя. Це пов'язано зі зростанням добового об'єму молока та появою у матері-годувальниці «зрілого» молока із збільшеним вмістом лактози.

Вроджена лактазна недостатність трапляється рідко, це захворювання успадковується за аутосомно-рецесивним типом, хворіють особи обох статей. При вродженому варіанті ЛН тяжка діарея проявляється у перші години життя дитини, супроводжується дегідратацією та зниженням маси тіла. Кал містить велику кількість лактози. При переведенні дитини на безлактозну діету, затяжна діарея припиняється, але при спробі введення лактози до раціону симптоми виникають знову. На фоні безлактозної дієти морфологічних змін у біоптатах слизової оболонки тонкого кишечника не виявляють. Активність лактази у цих дітей відсутня або мінімальна, активність інших дисахаридаз не змінена.

Зважаючи на викладене, для педіатра істотне значення має своєчасна діагностика захворювання та диференційна діагностика маніфестних форм лактазної недостатності. «Золотим» стандартом для підтвердження діагнозу вродженої ЛН залишається негативний результат *експрес-тесту на лактазну*

активність у біоптаті слизової оболонки тонкого кишечника, але цей інвазивний метод ризиковано застосовувати для дітей перших місяців життя, особливо на фоні тяжкої супровідної патології. Висока вартість методу також обмежує його використання. Якість результатів залежить від того, з якого відділу кишечника був отриманий біоптат. При вторинній ЛН зниження активності ферменту порізному виражене на поверхні слизової оболонки, що зумовлює необхідність брати кілька зразків.

Визначення загального вмісту вуглеводів у калі дає змогу оцінити загальну здатність до засвоювання вуглеводів. Цей метод не дає змоги диференціювати різні види дисахаридазної недостатності, однак отриманих результатів (разом з клінічними даними) цілком достатньо для скринінгу та контролю правильності підбору дієти. У грудному віці вміст вуглеводів у калі не повинен перевищувати 0,25%, а у дітей після року їх не повинно бути. Результат тесту може виявитися хибнонегативним, якщо при проведенні дослідження хворий не отримує адекватної кількості лактози з їжею. Також можливо визначати екскрецію різних вуглеводів (лактози, мальтози, сахарози, глюкози) методом тонкошарової хроматографії [4]. Цей метод є трудомістким та високоартістичним.

Навантажувальний тест з лактозою оцінює рівень глікемії, що реєструється до та після навантаження лактозою, відображає сумарний результат розщеплення лактози та всмоктування моноцукрів у тонкій кишці. На характер глікемічної кривої впливає рівень інсуліну та ступінь його збільшення при зростанні концентрації глюкози у крові. Це слід враховувати у дітей із порушеною толерантністю до глюкози. При гіперінсулінемії результат тесту може бути хибнопозитивним [1].

Визначення екскреції коротколанцюгових жирних кислот з калом дає змогу оцінити ступінь бактеріальної ферментації вуглеводів у кишечнику. Спектр коротколанцюгових кислот залежить від виду вигодовування (на природному вигодовуванні основним продуктом ферментації є оцтова кислота, при штучному – масляна) та стану біоценозу [3].

Одним із методів діагностики залишається визначення рН калу. У нормі цей показник становить $\geq 5,5$, а при лактазній недостатності – знижується.

Призначення пробної безлактозної дієти для встановлення діагнозу не є виправданим. Провідні нутриціологи наголошують на тому, що тривале застосування безлактозних або низьколактозних сумішей може негативно вплинути на фізичний та психомоторний розвиток дитини, викликати глибокі порушення мікробіоти кишківника та посилювати алергізацію скомпрометованого організму через вміст сої у цих продуктах дитячого харчування. Крім того, недоношені діти протягом перших тижнів життя повинні отримувати спеціальні суміші для недоношених дітей, які містять лактозу й не можуть бути замінені на інші.

Генетичне дослідження є найбільш інформативним для визначення вродженої недостатності лактази у дітей від 12 років, а для дітей раннього віку може використовуватися як додатковий метод для встановлення діагнозу.

Питання діагностики ЛН у дітей грудного віку за допомогою водневих дихальних тестів ще остаточно не вивчені. Зараз для підтвердження діагнозу знаходить все ширше використання дихальний водневий тест із навантаженням лактозою. Дослідження проводять за допомогою портативного монітору для визначення водню (H_2) у повітрі, що видихається. У немовлят використовують маски для обличчя відповідного розміру, які одягають на рот та ніс пацієнта та спрямовують повітря при видиху у пристрій; при цьому відсутній витік повітря. При проведенні тесту на ЛН дитина приймає навантаження 1-2 г лактози на 1 кг маси тіла (не більш 25 г), розчиненої у 10 мл води на 1 кг маси тіла, але не більше ніж 250 мл [11]. Лактоза погано розчиняється у холодній воді, тому рекомендується використовувати теплу. Вміст водню вимірюють до навантаження (базальний рівень) та через кожні 30 хвилин протягом 3 годин. При пороговому рівні водню у 20 ppm тест вважається позитивним, і дослідження далі не проводять. Тригодинна тривалість тесту була запропонована у зв'язку з урахуванням більш короткого часу кишкового транзиту у дитячому віці. Для діагностики ЛН необхідно віднімати від максимального значення концентрації водню первинне, а якщо ні, то результат може бути хибнопозитивним [7, 10]. Хибнонегативний результат може бути при низькій кишковій колонізації, швидкому кишковому транзиті (після оперативних втручань).

Позитивний дихальний тест на лактазну недостатність – збільшення концентрації водню на понад 20 ppm порівняно з базальним рівнем. Максимальне зростання реєструється не раніше ніж через 60 або 90 хвилин після навантаження, такий час необхідний для того, щоб незасвоєна частина лактози потрапила у товстий кишечник. При збільшенні рівня водню від 10 до 20 ppm результати тесту вважають «гранично позитивними». Крім цього, збільшення рівня водню більш ніж на 10 ppm, порівнюючи із базальним рівнем, протягом перших 30 хвилин вказує на лактозозалежний надлишковий бактеріальний ріст у тонкому кишечнику [15]. За 24 години до проведення дослідження пацієнтам не рекомендують вживати бобові, велику кількість яблук, цибулі, капусти, свіжоспеченого хліба та іншої «важкої» їжі. Позитивні результати водневого дихального тесту вказують на недостатню кількість ферменту лактази, тому хворі діти потребують призначення замісної терапії.

Усі наведені методи можуть використовуватися у клінічній практиці, але кожен з них має переваги та певні недоліки, що треба враховувати у педіатричній практиці, оскільки від правильності встановленого діагнозу залежить успіх подальшого лікування дитини.

Висновки

На сьогодні відсутні дані щодо поширення лактазної недостатності на території України. Це пов'язано з недостатнім рівнем діагностики захворювання.

Необхідне подальше вивчення можливостей практичного застосування водневого дихального тесту, що дасть змогу використовувати його для скринінгу лактазної недостатності у великих групах дітей.

Зважаючи на інвазивність і високу вартість існуючих методів дослідження, необхідно ширше використовувати можливості генетичного дослідження та водневого дихального тесту для діагностики ЛН.

Література

1. Климов Л.Я. О генезе ложноотрицательных результатов лактозотолерантного теста у детей грудного возраста // Клини. лаб. диагностика. – 2000. – № 7. – С. 15-17.
2. Корниенко Е.А., Митрофанова Н.И., Ларченкова Л.В. Лактазная недостаточность у детей раннего возраста // Вопр. совр. педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 38-42.
3. Мухина Ю.Г., Чубарова А.И., Гераскина В.П. Современные аспекты проблемы лактазной недостаточности у детей раннего возраста // Вопр. детской диетол. – 2003. – № 1 (1). – С. 50-56.
4. Филиппский Г.К., Климов Л.Я., Возненко А.А. и др. Определение углеводов и органических кислот в кале у детей грудного возраста с непереносимостью лактозы, получающих высоколактозное питание // Педиатрия. – 1996. – Т. 4. – С. 22-29.
5. Хавкин А.И., Жигарева Н.С. Лактазная недостаточность // Гастроэнтерол. – 2009. – № 1. – С. 78-82.
6. Шабалов Н.П. Детские болезни: учебн. пособие – СПб.: Питер, 2008. – Т. 1. – С. 728-733.
7. Abramowitz A., Granot E., Tamir I. et al. Two-hour lactose breath hydrogen test // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 1986. – Vol. 5 (1). – P. 130-133.
8. Barr R.G., Hanley J., Patterson D.K., Wooldridge J. Breath hydrogen excretion in normal newborn infants in response to usual feeding patterns: evidence for «functional lactase insufficiency» beyond the first month of life. // J Pediatr. – 1984. – Vol. 104. – 527-533.
9. Buckley M. Some new and important clues to the causes of colic // Br. J. Community Nurs. – 2000. – Sep. – Vol. 5 (9). – P. 462-465.
10. Corazza G.R., Sorge M., Strocchi A. et al. Methodology of the H2 breath test. II. Importance of the test duration in the diagnosis of carbohydrate malabsorption // Dig Dis Sci. – 1993. – Vol. 38 (11). – P. 2010-2016.
11. Gasbarrini A., Corazza G.R., Gasbarrini G., Montalto M. 1st Rome H2-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 29. – P. 1-49.
12. Gupta S.K.; Fitzgerald JF, Chong S.K.F. et al. Long-term outcome of vertical lines in the (distal) esophageal mucosa (VLEM) and eosinophilic esophagitis – A Prospective-Study. Gastrointestinal endoscopy. – 1996. – Vol. 43(4). – P. 148.
13. Heyman M.B. Lactose intolerance in infants, children and adolescents // Pediatrics. – 2006. – Vol. 118 (3). – P. 1279-1286.
14. Kanabar D.J. Improvement of symptoms in infant colic following reduction of lactose load with lactase // Journal of Human Nutrition and Dietetics. – 2001. – Vol. 14. – P. 359-363.
15. Maximilian Ledochowski. Hydrogen Breath tests, Verlag Ledochowski, Innsbruck 2008.
16. Pfefferkorn M., Fitzgerald J., Croffie J. et al. Lactase Deficiency: Not More Common in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease Than in Patients With Chronic Abdominal Pain // J. of Pediatric Gastroenterology & Nutrition. – 2002. – Vol. 35 (3). – P. 339-343.
17. Sibley E. Genetic variation and lactose intolerance // Am. J. of Pharmacogenomics. – 2004. – Vol. 4(4). – P. 239-245.