

Н.М. БОГДАНОВА<sup>1</sup>, к.м.н., Т.М. ЧЕРНОВА<sup>2</sup>, к.м.н.

<sup>1</sup> Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России. Институт перинатологии и педиатрии, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России

# ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У МЛАДЕНЦЕВ:

## ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ, КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ С ПОМОЩЬЮ ПРОБИОТИКОВ

В статье дано современное определение функциональных нарушений органов пищеварения, представлены критерии диагностики и возможный механизм их развития у новорожденных и младенцев в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра (2016). Большая часть информации посвящена положительным эффектам использования пробиотического штамма *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12).

**Ключевые слова:** функциональные нарушения органов пищеварения, младенец, кишечная микробиота, пробиотики, иммунитет, toll-like рецепторы (TLRs).

N.M. BOGDANOVA<sup>1</sup>, PhD in medicine, T.M. CHERNOVA, PhD in medicine

<sup>1</sup> Almazov North-Western Federal Medical Research University of the Ministry of Health of Russia. Institute of Perinatology and Paediatrics, St. Petersburg

<sup>2</sup> St. Petersburg State Paediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia

FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS IN INFANTS: CAUSES OF OCCURRENCE, DIAGNOSTIC CRITERIA AND POSSIBILITIES OF CORRECTION WITH PROBIOTICS

The article gives a modern definition of functional disorders of the digestive organs, presents diagnostic criteria and a possible mechanism for their development in newborns and infants in accordance with the Roman criteria for revision IV (2016). Much of the information is devoted to the positive effects of probiotic strain *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12).

**Keywords:** functional disorders of the digestive system, infant, intestinal microbiota, probiotics, immunity, toll-like receptors (TLRs).

Функциональные нарушения органов пищеварения (ФНП) встречаются часто в любой возрастной популяции. По определению, ФНП представляют устойчивые комплексы гастроинтестинальных симптомов, развивающихся из-за комбинации нарушений моторики, висцеральной чувствительности и мукозального гомеостаза, в определенных социально-средовых условиях и(или) при наличии психологических личностных особенностей, семейной предрасположенности [1]. Понятие «мукозальный гомеостаз» включает эпителиоциты, в том числе секреторные и иммунокомпетентные клетки, миоциты, кровеносные и лимфатические сосуды, нервные окончания и сплетения энтеральной нервной системы, слизь, пристеночную микробиоту.

Важно отличать два созвучных и некоторым образом связанных между собой понятия – нарушение функции и функциональные нарушения. *Нарушение функции* того или иного органа может быть обусловлено любой причиной, в том числе и органическим его повреждением. *Функциональные нарушения* (ФН) следует рассматривать как частный случай нарушения функции органа, который в дебюте не связан с его органическим повреждением [2, 3]. Выраженные и длительно сохраняющиеся ФН, а именно изменения моторной функции ЖКТ, переваривания и всасывания пищевых веществ, а также модификация состава кишечной микробиоты и иммунной

системы часто способствуют эволюции ФН в органическую патологию [4–6].

Таким образом, функциональные нарушения органов пищеварения, манифестировав как «безобидное состояние» у младенца, к школьному и зрелому возрасту могут приобретать выраженные черты органической патологии. В настоящее время отмечена ассоциация младенческих упорных срыгиваний с *Helicobacter pylori*, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), пищеводом Barrett's и/или esophageal adenocarcinoma [7, 8], а младенческих колик – с мигренью и аллергией в старшем возрасте [9, 10].

### ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ. ОСЬ «МОЗГ – КИШКА – МИКРОБИОТА»

Высокая распространенность ФНП у младенцев преимущественно обусловлена анатомо-физиологическими и морфологическими особенностями детского организма (табл. 1).

С современных позиций ФНП характеризуются нарушением связи между центральной (головной мозг) и энтеральной нервной системой, обеспечивающей функционирование органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), так называемая ось «мозг – кишка» [11]. Отмечено, что данное взаимодействие находится под контролем

**Таблица 1. Анатомо-физиологические и морфологические особенности детского организма**

Отдел желудочно-кишечного тракта	Анатомо-физиологические и морфологические особенности детского организма
Ротовая полость (у детей первых 3–4 мес. жизни)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• недостаточная секреция слюны;</li> <li>• низкая активность лингвальной амилазы;</li> <li>• низкий уровень местных факторов защиты</li> </ul>
Пищевод	<ul style="list-style-type: none"> <li>• воронкообразная форма;</li> <li>• нижний отдел не имеет физиологических сужений в виду неполного охвата ножками диафрагмы;</li> <li>• преобладание симпатической иннервации над парасимпатической в нижнем отделе</li> </ul>
Желудок	<ul style="list-style-type: none"> <li>• мышечный слой развит слабо, что приводит к несостоятельности складки Губарева;</li> <li>• небольшой объем, шаровидная форма и минимальная степень растяжимости ввиду малого количества сократительных белков (миозина и актина) в мышечной ткани;</li> <li>• замедленное опорожнение, которое происходит преимущественно за счет гипохлоргидрии, а также относительной спастичности пилорического отдела (выражен тонус парасимпатического отдела)</li> </ul>
<i>Совокупность всех вышеперечисленных признаков как со стороны пищевода, так и со стороны желудка способствует постоянному забросу содержимого желудка в ротовую полость</i>	
Печень	<ul style="list-style-type: none"> <li>• снижена желчеобразующая функция</li> </ul>
Желчный пузырь	<ul style="list-style-type: none"> <li>• грушевидная, веретенообразная или S-образная форма</li> </ul>
Поджелудочная железа	<ul style="list-style-type: none"> <li>• экзокринная функция представлена низкой активностью протеаз (трипсин, химотрипсин, карбоксипептидаза, различные эластазы и нуклеазы), амилазы и липазы (липаза, фосфолипаза A1, A2, эстераза)</li> </ul>
Кишечник	<ul style="list-style-type: none"> <li>• большая длина и площадь поверхности (у грудного ребенка длина кишечника превышает длину тела в 6 раз, у взрослых – в 4 раза);</li> <li>• слизистая оболочка обладает большей проницаемостью, особенно у детей, рожденных раньше срока;</li> <li>• у детей первых месяцев жизни двигательная (моторная) функция осуществляется только за счет маятникообразных движений, перемешивающих пищу, и перистальтических, продвигающих пищу к выходу; отсутствуют антиперистальтические ритмические движения</li> <li>• хорошая выраженность ворсинок и обилие мелких лимфатических фолликулов;</li> <li>• слабость илеоцекального клапана;</li> <li>• дисахаридазы, протеазы имеют относительно низкую активность;</li> <li>• пристеночное пищеварение осуществляется эпителиоцитами слизистой оболочки кишки преимущественно методом пиноцитоза;</li> <li>• слабая миелинизация нервных волокон и сплетений;</li> <li>• нестабильность микробиоценоза</li> </ul>
<i>Морфофункциональные особенности кишечника не обеспечивают надежную адаптацию к постоянным изменениям в питании и служат предпосылкой к развитию патологических состояний, в частности эндогенной интоксикации и пищевой аллергии</i>	
Слепая кишка	<ul style="list-style-type: none"> <li>• абсолютно и относительно короче, расположена выше, более подвижна</li> </ul>
Аппендикс	<ul style="list-style-type: none"> <li>• часто располагается атипично, подвижен</li> </ul>
Сигмовидная кишка	<ul style="list-style-type: none"> <li>• более длинная, может образовывать петли</li> </ul>
Ободочная кишка	<ul style="list-style-type: none"> <li>• практически отсутствуют гаустрация (появляются после 6 месяца) и складчатость, ленты едва намечены (окончательно формируются к 6–7 годам)</li> </ul>
Прямая кишка	<p><i>у новорожденного ребенка:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• имеет цилиндрическую форму, не имеет ампулы (ее формирование происходит в первом периоде детства) и изгибов (формируются одновременно с крестцовым и копчиковым изгибами позвоночника к 2–3 годам);</li> <li>• складки ее не выражены (складчатость слизистой появляется только после 6–12 месяцев);</li> <li>• мышечная оболочка развита слабо</li> </ul> <p><i>Благодаря хорошо развитой подслизистой оболочке и слабой фиксации слизистой оболочки относительно подслизистой, а также недостаточному развитию сфинктера заднего прохода у детей раннего возраста нередко возникает ее выпадение</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• относительно длинная и плохо фиксирована, поскольку жировая клетчатка не развита (окончательное положение прямая кишка занимает к 2 годам)</li> </ul>

сложной системы двусторонней связи.

Исследования, проведенные с использованием молекулярно-генетических методов, демонстрируют, что кишечная микробиота через афферентные и эфферентные нервные волокна способна контактировать с этой осью. Полученные данные позволили расширить понятие «кишка – мозг» на более емкое: «мозг – кишечник – микробиота» и установить, насколько количественные и качественные сдвиги в микробиоценозе кишки способствуют формированию как нормальных, так и патологических состояний [12].

Энтеральная микробиота оказывает существенную роль в развитии и сохранении как сенсорных, так и моторных функций кишечника: опосредованно через влияние на рецепторы эпителиальных клеток и непосредственно за счет стимуляции нейрональных клеток в *lamina propria* (собственная пластинка слизистой оболочки кишечника), особенно при усилении проницаемости кишки [13].

Проникновение с *lamina propria* любых агентов в подслизистый слой кишечника ассоциируется с активацией тучных клеток и повышенным высвобождением провоспалительных цитокинов, оказывающих действие на чувствительность нервных окончаний слизистой оболочки, тем самым индуцируя возникновение феномена висцеральной гиперчувствительности [14, 15].

Хорошо известно, что массивная микробная контаминация в первые часы и дни жизни младенца обеспечивает становление и созревание его иммунной системы. В свою очередь, и иммунная система новорожденного влияет на нестабильный кишечный микромир. Отношения комменсальных микроорганизмов с иммунокомпетентными клетками кишечника способствуют укреплению защитного барьера, формированию пищевой и иммунологической толерантности. Данная взаимосвязь происходит путем активации или деактивации toll-like рецепторов (TLR) на тучных клетках и Т-лимфоцитах, с последующей дифференцировкой Т-лимфоцитов, индукцией секреции про- и противовоспалительных

тельных интерлейкинов и цитокинов, стимуляцией В-клеток в брыжеечных лимфатических узлах и выработкой секреторного IgA, а также снижения проницаемости эпителия кишки и ингибирования патогенов [16–18].

Аномальная гастроинтестинальная колонизация младенца (рождение путем операции кесарева сечения, оказание реанимационных пособий, позднее прикладывание к груди матери и т. д.) может стать причиной развития патологического воспалительного процесса и повышенной проницаемости слизистой оболочки кишки, нарушения моторной и секреторной функций кишки, а также повышенной болевой чувствительности. Показано, что в процессе воспаления иммунные клетки (лимфоциты) высвобождают активные молекулы и провоспалительные медиаторы (простагландины, цитокины). В это же время нейроны, расположенные в подслизистом и мышечном слоях кишки, а также задних рогах спинного мозга, для этих иммунных медиаторов (цитокинов, гистамина, PARS и др.) экспрессируют рецепторы – toll-like рецепторы (TLR). Эти рецепторы, как и TLR лимфоцитов, распознают липополисахаридный комплекс грамотрицательных бактерий и некоторых вирусов и реагируют развитием болевой реакции. Таким образом, TLR не только иммунокомпетентных клеток, но и чувствительных нейронов ЭНС (подслизистого и мышечного сплетения ЖКТ), и нейронов задних рогов спинного мозга способны отвечать как на воспалительные стимулы, так и непосредственно активированы бактериальными и быть вирусными агентами, участвуя в процессе коммуникации макроорганизма с микробиотой [19, 20]. Клинически данные иммуноморфологические изменения проявляются различными формами пищевой непереносимости и синдромами функциональных гастроинтестинальных нарушений [18].

## КЛАССИФИКАЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВАРЕНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Римский консенсус IV пересмотра (2016) сохранил нозологические формы функциональных расстройств органов пищеварения, выделенные педиатрической рабочей группой по совершенствованию диагностических критериев функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (Римские критерии III, 2006 г.) в отдельную категорию (категория G) – «младенческие функциональные гастроинтестинальные нарушения», свойственные новорожденным и младенцам первых лет жизни (toddler – ребенок, начинающий ходить) [21].

- G1. Младенческая регургитация (срыгивания)
- G2. Синдром руминации
- G3. Синдром циклической рвоты
- G4. Младенческие колики
- G5. Функциональная диарея
- G6. Младенческая дисchezия
- G7. Функциональный запор

Диагностические критерии указанных нозологических форм в соответствии с Римским консенсусом IV (2016) представлены в таблице 2 [21, 22].

## ПРОБИОТИКИ ПРИ КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У МЛАДЕНЦЕВ

Пробиотики – живые микроорганизмы, применение которых в адекватных количествах оказывает оздоровительный эффект на организм человека [23].

Для создания пробиотических препаратов используют преимущественно живые микробные культуры представителей кишечника человека, так называемые бактерии комменсалы: лактобациллы, бифидобактерии, непатогенные эшерихии, молочнокислые стрептококки, непатогенные энтерококки. Кроме того, пробиотической функцией обладают микробные антагонисты, не вегетирующие в организме человека в естественных условиях, но оказывающие благоприятные эффекты на микрoэкологический статус при оральном способе введения (непатогенные бациллы и дрожжевые грибки) [24].

Использование пробиотиков как в питании, так и в качестве препаратов возможно, если выбранные «микробные штаммы-кандидаты» соответствуют определенным требованиям, важнейшее из которых – безопасность [25].

Учитывая основной патогенетический механизм развития ФНП с целью коррекции возникших нарушений по оси «мозг – микробиота – кишка» рекомендовано использовать пробиотики. Согласно критериям доказательной медицины, уровень доказательности 1a – *L. reuteri* и 1b – *B. lactis* BB-12 [26]; 1b – *B. infantis* B5624, VSL#3 и 1c – *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12), *L. plantarum* 299V [27]. Отмечено, что эффект назначения пробиотика может сыграть решающую роль в модуляции моторной функции ЖКТ, нормализации кишечного микробиоценоза и иммунного ответа, а также в подавлении воспалительной реакции и купировании болевого синдрома [28–32].

*B. lactis* BB-12 – один из самых изученных штаммов среди бифидобактерий [33]. *B. lactis* – компонент естественной биопленки кишечника здоровых людей, содержится в грудном молоке и заселяет кишечник новорожденного с первых часов жизни.

В многочисленных исследованиях показано, что *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) соответствует всем общепринятым критериям, предъявляемым к пробиотикам, в том числе фенотипическим и генотипическим (имеет «паспорт штамма») [33].

Установлено, что данный пробиотический штамм:

- способен к высокоуровневой адгезии к поверхностям с муцином, без муцина и пленкам клеточных культур [34];
- устойчив к действию агрессивных сред организма человека – соляной кислоты и желчи, за счет синтеза pH-зависимой АТФ-азы, регулирующей кислотно-основной баланс внутри бактерии и наличия гидролазы солей желчных кислот, позволяющей бактерии сохранять активность в присутствии желчи [35];
- обладает антагонистической активностью к целому спектру патогенных возбудителей (*Bacillus cereus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* Type A, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica subsp. enterica* serovar Typhimurium, *Salmonella enterica subsp. enteri-*

**Таблица 2. Критерии диагностики функциональных гастроинтестинальных расстройств: новорожденные/младенцы первых лет жизни**

	Нозологическая форма	Критерии
GI.	Младенческая регургитация (срыгивания)	У здоровых детей в возрасте от 3 недель до 12 месяцев: 1. Срыгивания два или более раз в день в течение 3 и более недель 2. Отсутствуют затруднения при кормлении или проглатывании жидкости 3. Отсутствует тошнота 4. Отсутствует кровь в рвотных массах 5. Отсутствует аспирация, апноэ 6. Физическое и психомоторное развитие не нарушены 7. Нет вынужденного положения тела 8. Отсутствуют признаки метаболических нарушений, заболеваний ЖКТ или ЦНС, которые могли бы содействовать возникновению данного симптома
G2.	Синдром руминации	Наличие всех перечисленных ниже симптомов не менее чем в течение 3 месяцев: 1. Начало между третьим и восьмым месяцами 2. Стереотипное поведение 3. Отсутствие положительной реакции на обычную для ГЭР терапию, антихолинергические средства, смену формул и кормления через зонд 4. Не сопровождается признаками тошноты или дискомфорта 5. Не происходит во время сна и во время общения 6. Повторяющиеся сокращения мышц брюшного пресса, диафрагмы и языка, приводящие к забросу содержимого желудка в ротовую полость. Содержимое выливается или пережевывается и проглатывается
G3.	Синдром циклической рвоты	1. Два или более эпизодов остро возникающей тошноты, чередующейся со рвотой в анамнезе; продолжительностью от нескольких часов до дней; перемежающихся бессимптомными интервалами, длящимися в течение недель – месяцев 2. Отсутствие метаболических нарушений, биохимических или структурных изменений ЖКТ или ЦНС
G4.	Младенческие колики	У здоровых детей младше 5 месяцев жизни: 1. Пароксизмы раздражения, беспокойства или плача, которые начинаются и прекращаются без очевидной причины и не могут быть предупреждены 2. Эпизоды продолжаются не более 3 ч в день; имеют место, по крайней мере, 3 дня в неделю, не менее 1 недели 3. Нормальное самочувствие между эпизодами болей
G5.	Функциональная диарея	Симптомы обычно манифестируют в возрасте от 6 до 36 месяцев: 1. Ежедневные безболезненные повторные дефекации более трех раз в сутки неоформленными массами значительного объема 2. Симптомы продолжаются более 4 недель 3. Пассаж стула обычно происходит в утренние часы (при пробуждении) 4. Развитие ребенка не страдает, если энергетическая плотность рациона является достаточной
G6.	Младенческая дисchezия	Возраст младенца менее 9 месяцев 1. Более 10 мин напряжения и беспокойства перед дефекацией мягким стулом (затруднение или болезненность дефекации, вызывающее задержку каловых масс в прямой кишке) 2. Отсутствие каких-либо других проблем
G7.	Функциональный запор	У детей с рождения до 4-летнего возраста в течение, по крайней мере, одного месяца, не менее двух приведенных ниже симптомов: 1. Менее двух испражнений за неделю 2. Эпизоды избыточного накопления кала в кишечнике 3. Эпизоды болезненных и затрудненных дефекаций 4. Эпизоды стула большого диаметра 5. Наличие больших по диаметру фекальных масс в прямой кишке у ребенка, обученного туалетным навыкам Дополнительные критерии: 1. Хотя бы один эпизод в неделю недержания стула после приобретения туалетных навыков 2. Эпизоды стула большого диаметра, которые могут вызвать закупорку туалетного стока

*ca serovar Typhi, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Campylobacter jejuni u Candida albicans*) [36]; и резистентностью к таким антибиотикам, как *гентамицин, стрептомицин, полимиксин В, канамицин, неомицин, циклосерин, тетрациклин и налидиксовая кислота* [37] – способствует улучшению барьерной функции кишечного эпителия (повышение концентрации секреторного IgA) [38, 39] и положительно влияет на работу иммунной системы [40].

В 2008 г. в Европе штамму *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) присвоен статус QPS (Qualified Presumption of Safety – статус квалифицированной презумпции безопасности), а в США – статус GRAS (Generally Regarded As Safe – общепризнан как безопасный). Благодаря клинической эффективности и безопасности штамм *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) активно используют не только при производстве лекарственных препаратов, биологически активных добавок к пище (БАД), но и в качестве ингредиента детских молочных смесей [33].

Результаты многочисленных исследований, проведенных с использованием штамма *B. lactis* (BB-12), доказали его высокую безопасность, хорошую переносимость и клиническую эффективность у детей с периодом новорожденности.

Наиболее известным в России препаратом, содержащим лиофилизированные *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) (штамм DSM15954), являются биологически активные добавки к пище *Линекс для детей®* (порошок в пакетиках-саше, содержащих  $1,5 \times 10^9$  КОЕ) и *Линекс для детей®* капли (в удобном флаконе, оснащенном дозатором, содержание бактерий –  $1 \times 10^9$  КОЕ/в суточной дозе). К несомненным достоинствам данных пробиотиков относятся: возможность применения с рождения; гарантия жизнеспособности и заявленного количества бактерий в течение всего срока годности; возможность хранения вне холодильника; отсутствие в составе лактозы (может применяться у детей с лактазной недостаточностью), ароматизаторов и ГМО. Наличие в составе только одного пробиотического штамма и мини-



мального числа вспомогательных элементов обеспечивает высокую степень безопасности биодобавок для ребенка.

Линекс для детей® предназначен для снижения риска возникновения вирусной или бактериальной диареи, поддержания нормальной функции иммунной системы, профилактики atopического дерматита у детей, а также для профилактики и коррекции нарушений микробиоценоза кишечника гастроэнтерологических заболеваний, в том числе и при функциональных расстройствах органов пищеварения.

Пробиотик Линекс для детей® рекомендован к использованию у детей с рождения, курсом 30 дней. Принимают внутрь, один раз в день во время еды: форма порошка – по 1 саше (детям с рождения до 7 лет); форма капель – по 6

капель в сутки. Содержимое пакетика или капли можно смешать с молоком, соком, негорячими напитками или другим видом детского питания. При одновременном назначении с антибиотиками Линекс для детей® следует принимать не ранее чем через 3 ч после их приема. Возможен повторный прием в течение года, но не ранее чем через 1 месяц.

Таким образом, включение в состав биологически активной добавки к пище Линекс для детей®, содержащей *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12®), которая является одним из младенческих штаммов бифидобактерий, с доказанными механизмами защитного действия, позволяет активно использовать данный пробиотик для профилактики и коррекции ФНП у младенцев с первых дней жизни и получать позитивный эффект.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печуров Д.В. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей (в свете Римских критериев IV). Методическое пособие для врачей. Москва, 2016, с. 137.
2. Douglas A, Drossman DA (Editor). Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. Degnon Associates, Inc., 3 edition. 2006, P. 1048.
3. Fagerberg UL, Löf L, Merzoug RD, Hansson LO, Finkel Y.J. Fecal calprotectin levels in healthy children studied with an improved assay. *Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003 Oct, 37(4): 468-72.
4. Фролькис А.В. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта. Л.: Медицина, 1991, 224 с.
5. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Союз педиатров России. М., 2010: 39-42.
6. Захарова И.Н. Срыгивание и рвота у детей: что делать? *Consilium Medicum. Педиатрия*, 2009, 3: 16-20.
7. Gold BD. Is gastroesophageal reflux disease really a life-long disease: do babies who regurgitate grow up to be adults with GERD complications? *Am J Gastroenterol*, 2006 Mar, 101(3): 641-4.
8. Orenstein SR, Shalaby TM, Kelsey SF, Frankel E. Natural history of infant reflux esophagitis: symptoms and morphometric histology during one year without pharmacotherapy. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(3): 628-40.
9. Romanello S, Spiri D, Marcuzzi E, Zanin A, Boizeau P, et al Association between childhood migraine and history of infantile colic. *JAMA*, 2013 Apr 17, 309(15): 1607-12.
10. Gelfand AA, Goadsby PJ, Allen IE. The relationship between migraine and infant colic: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*, 2015 Jan, 35(1): 63-72.
11. Drossman ro A, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1257-61.
12. Collins SM, Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. *Gastroenterology*, 2009, 136: 2003-2014.
13. Rhee SH, Potoulakis C, Maye EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 6: 309-314.
14. Ohman L, Simren M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7: 163-73.
15. Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Синдром раздраженного кишечника с позиции современной гастроэнтерологии. *Фарматека*, 2014, 18: 7-13.
16. Berrington JE, Stewart CJ, Cummings SP, Embleton ND. The neonatal bowel microbiome in health and infection. *Curr Opin Infect Dis*, 2014, 27: 236-43.
17. Groer MW, Luciano AA, Dishaw LJ, Ashmeade TL, Miller E, Gilbert JA. Development of the pre-term infant gut microbiome: a research priority. *Microbiome*, 2014, 2: 38.
18. Ohman L, Simren M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7: 163-173.
19. Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*, 2009, 41(1): 56-66.
20. Корниенко Е.А., Варемянс Н.В., Нетребенко О.К. Младенческие кишечные колики: современные представления о механизмах развития и новые возможности терапии. *Вопросы современной педиатрии*, 2010, 5(33): 176-183.
21. Benninga S, Nurko MA, Faure C, Hyman PE, Roberts I, Schechter NL. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1443-1455.
22. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печуров Д.В. Запоры функционального происхождения у детей (взгляд через призму Римского консенсуса IV). *Лечащий врач*, 2017, 2.
23. FAO/WHO. Working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. 2002.
24. Reid G. Regulatory and clinical aspects of dairy probiotics. FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina, 2001, 1-34. Available from: [http://www.who.int/foodsafety/publications/fs\\_management/en/probiotics.pdf](http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf).
25. Agostoni C, Axelsson I, Braegger C, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turk D, Weaver LT. ESPGHAN Committee on Nutrition Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004 Apr, 38(4): 365-74.
26. Cruchet S, Furnes R, Maruy A, Hebel E, Palacios J, Medina F, Ramirez N, Orsi M, Rondon L, Sdepanian V, Xóchihua L, Ybarra M, Zablah RA. The Use of Probiotics in Pediatric Gastroenterology: A Review of the Literature and Recommendations by Latin-American Experts. *Pediatric Drugs*, 2015 June, 17(Issue 3): 199-216.
27. Floch MH. Recommendations for probiotic use in humans - a 2014 update. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2014 Oct 10, 7(10): 999-1007.
28. Indrio F. Study concludes *L. reuteri* not effective for infant colic, but findings may be limited by participants' heterogeneity. *Evid Based Med*, 2014 Dec, 19(6): 215.
29. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, Civardi E, Intini C, Corvaglia L, Ballardini E, Bisceglia M, Cinquetti M8, Brazzoduro E, Del Vecchio A, Tafuri S, Francavilla R. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*, 2014 Mar, 168(3): 228-33.
30. Penna FJ, Péret LA, Vieira LQ, Nicoli JR. Probiotics and mucosal barrier in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2008 Sep, 11(5): 640-4.
31. Grześkowiak Ł, Grönlund MM, Beckmann C, Salminen S, von Berg A, Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on gut microbiota: double-blind placebo-controlled trials in Finland and Germany. *Anaerobe*, 2012 Feb, 18(1): 7-13.
32. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Locatelli E, Di Gioia D, Oggero R, Matteuzzi D. Antagonistic effect of *Lactobacillus* strains against gas-producing coliforms isolated from colicky infants. *BMC Microbiol*, 2011 Jun 30, 11: 157.
33. Jungersen M, Wind A. et al. The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®. *Microorg*, 2014, 2: 92-110.
34. Laparra JM, Sanz Y. Comparison of in vitro models to study bacterial adhesion to the intestinal epithelium. *Lett Appl Microbiol*, 2009 Dec, 49(6): 695-701.
35. Matsumoto M, Ohishi H, Benno Y. H<sup>+</sup>-ATPase activity in *Bifidobacterium* with special reference to acid tolerance. *Int J Food Microbiol*, 2004 May 15, 93(1): 109-13.
36. Martins FS, Silva AA, Vieira AT, Barbosa FH, Arantes RM, Teixeira MM, Nicoli JR. Comparative study of *Bifidobacterium animalis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei* and *Saccharomyces boulardii* probiotic properties. *Arch Microbiol*, 2009 Aug, 191(8): 623-30.
37. Amund OD, Ouoba LI, Sutherland JP, Ghodussi HB. Assessing the effects of exposure to environmental stress on some functional properties of *Bifidobacterium animalis ssp. lactis*. *Benef Microbes*, 2014 Dec, 5(4): 461-9.
38. Хавкин А.И., Комарова О.Н. Нарушение микробиоценоза кишечника у детей (пособие для врачей). Москва, 2016, 48 с.
39. Szajewska H, Guandalini S, Morelli L, Van Goudoever JB, Walker A. Effect of *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* supplementation in preterm infants: a systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 51(2): 203-9. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181dc0d93.
40. Taipale T, Pienihäkkinen K, Isolauri E, Larsen C, Brockmann E, Alanen P, Jokela J, Söderling E. *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. *Br J Nutr*, 2011, 105(3): 409-16.