

DOI: 10.15690/vsp.v18i4.2041

Е.Г. Макарова^{1, 2}, Т.В. Клепикова¹, С.Е. Украинцев¹¹ ООО «Нестле Россия», Москва, Российская Федерация² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Минимальные расстройства пищеварения: когда проблемы есть, а лечить еще рано

Контактная информация:

Макарова Евгения Георгиевна, медицинский научный советник ООО «Нестле Россия»

Адрес: 115054, Москва, Павелецкая площадь, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 725-70-00, e-mail: evgeniya.makarova@ru.nestle.com

Статья поступила: 19.08.2019 г., принята к печати: 26.08.2019 г.

Анатомо-физиологические особенности и функциональная незрелость пищеварительной системы новорожденных являются факторами риска развития функциональных расстройств пищеварения. При этом повышенная тревожность и беспокойство родителей даже при наличии у ребенка минимальных расстройств пищеварения являются причиной частого обращения к врачу. В статье обсуждаются аспекты этиологии гастроинтестинальных симптомов, ассоциированных с продолжающимся развитием пищеварительного тракта у детей раннего возраста. Освещены методы профилактики и коррекции пищеварительного дискомфорта у детей первого года жизни.

Ключевые слова: пищеварительный дискомфорт, минимальные расстройства пищеварения, гастроинтестинальные симптомы, дети раннего возраста, загустители, пробиотики, дети.

(Для цитирования: Макарова Е. Г., Клепикова Т. В., Украинцев С. Е. Минимальные расстройства пищеварения: когда проблемы есть, а лечить еще рано. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (4): 247–256. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2041)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Первый год жизни ребенка характеризуется быстрым ростом и развитием органов и систем организма. Именно в этом возрастном периоде часто регистрируются симптомы пищеварительного дискомфорта, не имеющие в своей основе никаких органических причин. Необходимо отметить, что развитие пищеварительного тракта включает в себя не только изменения отдельных органов, но и сложные межсистемные взаимодействия интестинальной, иммунной, нервной и эндокринной систем. Важнейшую роль в этих процессах играет кишечная микробиота, становление которой также активно происходит на протяжении первых 3 лет жизни. Изучение гастроинтестинальных симптомов, ассоцииро-

ванных с развитием пищеварительного тракта (определяемых как функциональные нарушения пищеварения) в раннем возрасте, и разработка эффективных мероприятий по устранению их негативного влияния на будущее здоровье в настоящее время находятся в фокусе фундаментальных и клинических исследований [1–3]. Из-за различных критериев и методологий, используемых для диагностики функциональных расстройств пищеварения, данные о частоте их возникновения у детей раннего возраста разнятся (табл. 1). В опубликованном в 2005 г. популяционном проспективном исследовании авторы отметили, что каждый второй здоровый ребенок первого полугодия жизни страдает по крайней мере от одного симптома пищеварительного дискомфорта [5].

Evgeniya G. Makarova^{1, 2}, Tatiana V. Klepikova¹, Sergey E. Ukraintsev¹¹ Nestle Russia LLC, Moscow, Russian Federation² Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Minimal Gastrointestinal Disorders in Infants: When It Is Too Early to Treat

Functional and anatomical development coupled with functional immaturity of gastrointestinal tract present major risk factor for functional gastrointestinal disorders development in infants. The article discusses some aspects of aetiology, prevention and early treatments of gastrointestinal discomfort in infants.

Key words: gastrointestinal discomfort, minimal gastrointestinal disorders, gastrointestinal symptoms, infants, thickeners, probiotics, children.

(For citation: Makarova Evgeniya G., Klepikova Tatiana V., Ukraintsev Sergey E. Minimal Gastrointestinal Disorders in Infants: When It Is Too Early to Treat. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (4): 247–256. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2041)

Таблица 1. Частота функциональных расстройств пищеварения у детей раннего возраста [3, 4]
Table 1. The incidence of digestive system functional disorders in infants

Симптомы/синдромы	Частота, %
Регургитация	30–67
Колики	5–20
Функциональные запоры	3–27
Функциональная диарея	6–7
Дисхезия	2,4
Синдром младенческой руминации	1,9

МИНИМАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПИЩЕВАРЕНИЯ

Пищеварительный дискомфорт у детей первого года жизни с нечастыми эпизодами плача и беспокойства, невыраженными, клинически незначимыми срыгиваниями или неустойчивым стулом со склонностью к запорам могут определяться как минимальные расстройства пищеварения или гастроинтестинальные симптомы, ассоциированные с продолжающимся развитием пищеварительного тракта [6]. В таких случаях появившиеся симптомы еще не выражены и не стали регулярными, но уже доставляют беспокойство как ребенку, так и его родителям. Хотя в случае минимальных проявлений расстройств пищеварения симптомы пищеварительного дискомфорта обычно незначительны и не представляют угрозы здоровью ребенка, их наличие зачастую приводит родителей в замешательство, формирует у них тревожность и является основной причиной обращения к педиатру, диетологу или детскому гастроэнтерологу [7]. Очевидно, что функциональные расстройства пищеварения у детей раннего возраста уже на этапе минимальных проявлений могут приводить к снижению качества жизни членов семьи. Вне зависимости от выраженности симптомов пищеварительного дискомфорта — от минимальных расстройств пищеварения, когда, с медицинской

точки зрения, оснований для активной медикаментозной терапии еще нет, до выраженных проявлений симптомов функциональных расстройств пищеварения (ФРП) — их коррекция нередко сопровождается неоправданной сменой детской молочной смеси, назначением медикаментозного и/или немедикаментозного лечения [8]. Нередко родители обращаются за консультацией к фармацевтам и провизорам, получая при этом самые различные рекомендации, не всегда обоснованные с точки зрения доказательной медицины [9]. Назначаемые по поводу ФРП лекарственные препараты зачастую не только не эффективны в коррекции симптомов функциональных расстройств, но могут вызывать побочные реакции, еще больше усугубляя тревожность родителей. Кроме того, родители обращаются за советом и помощью к членам семьи, друзьям, обмениваются опытом и пользуются советами в социальных сетях [8]. В работе зарубежных исследователей было продемонстрировано, что наличие формирующейся патологии в семье ребенка, страдающего ФРП, приводит к негативным изменениям во взаимодействии родитель–ребенок, особенно отец–ребенок, а также родитель–родитель (табл. 2) [10]. В научной литературе имеются данные об ассоциации между младенческими кишечными коликами и возникновением после-

Таблица 2. Влияние функциональных расстройств пищеварения на психологическую обстановку в семье и долгосрочное здоровье ребенка

Table 2. The digestive system functional disorders impact on psychological situation in the family and on the child long-term health

Варианты влияния	Исследования
Усталость и апатия у матерей	[12]
Симптомы послеродовой депрессии у матерей	[13]
Субоптимальное социальное и эмоциональное поведение матерей во время кормления ребенка	[14]
Преждевременное прекращение грудного вскармливания	[15]
Частая и необоснованная смена детских смесей	[16]
Небезопасное обращение матери с ребенком	[12]
Субоптимальное взаимодействие в моделях «мать–ребенок», «отец–ребенок», «мать–отец»	[10]
Синдром детского сотрясения (<i>англ.</i> shaken baby syndrome)	[17, 18]
Снижение работоспособности родителей	[19]
Семейный стресс и меньшая удовлетворенность семейной жизнью на протяжении 3 лет/ до школьного возраста ребенка	[20, 21]
В возрасте 3,5 лет дети все еще воспринимаются матерями более ослабленными	[22]
Проблемы с поведением (сложности управления эмоциями, частые вспышки гнева, импульсивный когнитивный стиль в возрасте 3; 4; 8 и 10 лет)	[23–26]
Проблемы со сном в возрасте 3 и 10 лет	[25]
Абдоминальные боли в возрасте 4; 8; 10 и 13 лет	[19, 23, 24]

родовой материнской депрессии, а также небезопасным обращением с ребенком [11].

Таким образом, медицинская консультация ребенка с симптомами пищеварительного дискомфорта должна сопровождаться и оценкой уровня тревожности родителей, и того, как они справляются с ситуацией [5]. Исходя из этих данных, своевременная коррекция функциональных нарушений пищеварения уже на этапе их минимальных проявлений представляется весьма актуальной.

Этиология минимальных расстройств пищеварения

Большинство родителей активно запрашивают информацию о причинах, вызвавших гастроинтестинальные симптомы у ребенка. Полное разъяснение возможных механизмов родителям в легкодоступной для понимания форме может уменьшить их тревожность, укрепить чувство эмпатии к ребенку и уверенность в своих силах [7, 27]. Однако для этого необходимо понимать связь между физиологическими процессами в период созревания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), естественной эволюцией специфических расстройств и процессами психологической адаптации родителей к наличию у ребенка симптомов пищеварительной дисфункции. Например, в развитии регургитации и рефлюкса могут вносить свой вклад, с одной стороны, большой объем кормлений, кормление в горизонтальном положении или перевод в горизонтальное положение сразу после кормления, а с другой — анатомо-физиологические особенности ребенка (короткий внутрибрюшной пищевод, тупой угол Гиса, особенности регуляции нижнего пищеводного сфинктера и пр.) [28]. Патогенез развития младенческих кишечных колик рас-

сматривают с позиций двух гипотез — гастроинтестинальной и поведенческой [29, 30]. Гастроинтестинальная гипотеза предполагает наличие функциональной незрелости ЖКТ, нарушение процессов становления кишечной микробиоты и нарушение коммуникации в оси кишечная микробиота–мозг, нарушение баланса в системе интестинальных гормонов, а также гиперчувствительность к пищевым аллергенам [29, 30]. Поведенческая гипотеза учитывает нарушения взаимодействия в модели мать–ребенок, материнскую тревогу, особенности темперамента ребенка [29, 30]. Понимание и принятие факта, что плач ребенка не всегда свидетельствует о боли [29, 30], может помочь родителям более адекватно относиться к состоянию ребенка, не прибегая к необоснованным медикаментозным и/или диетологическим вмешательствам. Этиология функциональных запоров включает как семейную предрасположенность, так и диетические погрешности, включающие избыточное потребление белка, недостаточное потребление жидкости и пищевых волокон [31, 32].

Анатомическое и функциональное развитие пищеварительного тракта в первые 1000 дней жизни

Как с анатомической, так и с функциональной точки зрения, кишечник является одним из сложнейших органов тела человека. Клетки и ткани кишечника формируются из трех герминативных листков: эпителиальные — из мезодермы, мышечные — из энтодермы, клетки энтеральной нервной системы — из эктодермы [33]. В развитии кишечника можно выделить четыре базовых процесса: клеточную дифференцировку, переваривание, абсорбцию и моторику (табл. 3) [34].

Таблица 3. Основные этапы развития пищеварительного тракта [34]
Table 3. Main stages of gastrointestinal tract development

Этапы развития	Периоды гестации, нед
Клеточная дифференцировка	
Развитие сегментов кишечника	10
Развитие крипт и ворсинок	9–20
Апоптоз эпителиальных клеток ворсинок	18
Переваривание	
Экспрессия рецепторов к витамину В ₁₂	6–30
Определение активности пептидаз, сахаразы, лактазы, инсулина и глюкагона, холецистокинина и секретина, инсулиноподобного фактора роста 1	9–12
70%-я активность сахаразы	34
Максимум активности лактазы	40
Исчезновение в толстой кишке крипт и ворсинок, сахаразной и аминопептидазной активности	36–40
Повышение активности желудочной липазы	24–40
Абсорбция	
Натрийзависимый транспортер глюкозы 1 (SGLT 1)	17–40*
Глюкозный транспортер на базолатеральной мембране (GLUT 2)	17–30
Моторика	
Заглатывание амниотической жидкости	20–40
Моторика тонкой и толстой кишки	24–36–40**

Примечание. * — активность белка при рождении ниже таковой у взрослых; ** — с 24-й нед гестации — отсутствие координированной моторики, с 36-й нед — развитие моторики обусловлено процессами пищеварения.

Note. * — protein activity at birth is lower than in adults; ** — from 24th week of gestation — lack of coordinate motility, from 36th week — the development of motility is caused by nutritional process.

К моменту рождения пищеварительный тракт претерпевает серьезные морфологические изменения, которые касаются как его длины, так и площади всасывающей поверхности. Известно, что в середине беременности длина кишечника у плода составляет 50 см, увеличивается вдвое к сроку окончания доношенной беременности и затем увеличивается до 200 см в первые недели жизни младенца [35]. Крайне важными в этом процессе являются стимулы энтерального питания, в частности молозива: в нем содержится большое количество гликопротеинов с высокой молекулярной массой и факторов роста, которые способствуют созреванию слизистой оболочки ЖКТ, и в частности кишечника [34]. Параллельно с увеличением размеров кишечника идут процессы эпителиальной пролиферации и дифференцировки, благодаря которым каждые несколько дней происходит полное обновление эпителиоцитов на поверхности кишечника. У новорожденного складки и ворсинки слизистой, мышечная оболочка и лимфоидный аппарат выражены слабо. Также имеются особенности дифференцировки эпителия кишечника: среди клеток эпителия много бокаловидных клеток (впоследствии их количество уменьшается), глубина либеркюновых крипт вдвое меньше, чем в кишечнике взрослого человека, клетки Панета многочисленны, и они обнаруживаются на поверхности ворсинок [35]. Дуоденальные железы у младенцев небольших размеров, гистогенез их не завершен [35]. После рождения постепенно устанавливается сложное взаимодействие между эпителиальными, гладкомышечными клетками и клетками энтеральной нервной системы, обеспечивающее перистальтические движения и однонаправленное продвижение пищевого субстрата [33].

С учетом приведенных анатомо-физиологических особенностей и функциональной незрелости пищеварительной системы новорожденных следует рассматривать как группу повышенного риска по развитию функциональных расстройств пищеварения, особенно при недоношенности, перенесенной внутриутробной гипоксии или асфиксии в родах, рождении путем кесарева сечения или раннего (особенно необоснованного) искусственного вскармливания.

Колонизация пищеварительного тракта в первые 1000 дней жизни

Процесс естественной микробной колонизации кишечника новорожденного оказывает стимулирующее воздействие на морфологическое и функциональное созревание кишечного эпителия [36]. Кишечный микробиом вносит значительный вклад в регуляцию моторики кишечника путем выработки различных метаболитов, в частности короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), которые оказывают существенное регулирующие влияние на самые разные аспекты функции ЖКТ [37].

Новые молекулярные методы диагностики существенно изменили наше представление о кишечной микробиоте. Открыты новые штаммы микроорганизмов, удалось продвинуться в понимании разнообразия и численности представителей кишечной микробиоты. Установлено, например, что в 1 г кишечного содержимого обнаруживается порядка 10^{13} микроорганизмов [36], а количество выделенного генетического материала кишечных бактерий примерно в 100 раз превышает геном самого человека [38]. Особенно важным стало открытие двустороннего взаимодействия кишечной микробиоты и организма человека, которое реализуется посредством так называемых осей микробиота–мозг, микробиота–легкие, микробиота–печень [39–41]. Следовательно, значение кишечной микробиоты не ограничивается лишь локальными эффек-

тами (ферментация с образованием КЦЖК, синтез витаминов и т.д.), а играет важную роль во взаимодействии с энтеральной и центральной нервной системой организма человека. Представление о том, что внутриутробный ребенок находится в стерильных условиях, в последние годы было поставлено под сомнение в связи с обнаружением микроорганизмов в амниотической жидкости, пуповинной крови и плаценте, на мембранах плода [35]. В этой связи высказано предположение, что вагинальная и кишечная микробиота матери во время беременности может оказывать влияние на становление кишечной микробиоты внутриутробного и новорожденного ребенка [42, 43]. После рождения происходит быстрая микробная колонизация кишечника новорожденного, источником которой выступает не только микробиом матери, но и окружающая среда [36]. Первыми колонизирующими агентами являются представители родов *Escherichia* и *Enterococcus*. За ними появляются анаэробные бактерии родов *Bifidobacterium* и *Bacteroides*. Таким образом, первыми кишечник заселяют факультативные анаэробы (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Enterobacter*), что способствует развитию анаэробной среды в кишечнике и последующему заселению облигатных анаэробов (*Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Eubacterium*) [44]. Наибольшее влияние на процесс колонизации кишечника оказывают тип родоразрешения и вид вскармливания. Оперативные роды ассоциируют с доминированием в составе кишечной микробиоты в первые два года жизни ребенка представителей класса *Firmicutes* и более низким содержанием *Bacteroidetes*, а также появлением *Bacteroidetes* в первые 6 мес после рождения, т.е. позднее, чем после вагинальных родов. Тип вскармливания также оказывает значимое влияние на становление кишечной микробиоты. Известно, что существуют различия как по видовому составу, так и по разнообразию кишечной микробиоты у детей, находящихся на разных видах вскармливания. По сравнению с младенцами на грудном вскармливании, у детей, находящихся на искусственном вскармливании, в составе кишечного микробиома снижается общее количество *Bifidobacterium* и увеличивается количество *Escherichia coli*, *Clostridium difficile* и других газообразующих бактерий [45].

В раннем возрасте, когда основными представителями кишечной микробиоты в норме являются бифидобактерии, ацетат является основным метаболитом сахаролитических бактерий [37]. Разные КЦЖК оказывают разное действие на функциональное и морфологическое созревание кишечника, способствуя укреплению мукозального барьера, увеличению синтеза муцина и усилению процессов регенерации эпителия [46, 47]. Кроме того, КЦЖК являются главным источником энергии для колоноцитов: окисление КЦЖК покрывает 60–70% потребности эпителиоцитов в энергии [37]. Низкий pH, связанный с КЦЖК, является неблагоприятной средой для жизнедеятельности патогенных бактерий, препятствует их колонизации кишечника младенца [37]. У детей на грудном вскармливании основная часть метаболитов сахаролитической флоры представлена ацетатом и лактатом, которые способствуют позднему началу деградации муцина и более позднему преобразованию холестерина в копростанол [48]. У детей на искусственном вскармливании в связи с изменением состава кишечного микробиома увеличивается доля бутирата и пропионата, что может отрицательно сказываться на созревании и адекватном формировании функций ЖКТ в раннем возрасте, создавая предпосылки для возникновения гастроинтестинальных симптомов [49].

В настоящее время грудное молоко рассматривается как новый путь коммуникации между кишечной

микробиотой матери и ребенка. Согласно этой гипотезе, получившей свое подтверждение в экспериментальных работах, бактерии из кишечной микробиоты матери проникают в грудное молоко через так называемый энтеромаммарный путь [42]. Таким образом, помимо олигосахаридов, определяющих направление видовой колонизации кишечника младенца с доминированием бифидобактерий, грудное молоко является для ребенка источником других микроорганизмов, которые способствуют созреванию пищеварительного тракта и иммунного ответа. Показано, что в 800 мл грудного молока в среднем содержится порядка 10^5 – 10^7 КОЕ микроорганизмов, представленных в основном родами *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Bifidobacterium* [42, 50]. Совершенно очевидно, что для новорожденного наиболее благоприятной является ситуация, когда первые 6 мес он вскармливается исключительно грудным молоком, компоненты которого играют специфическую защитную роль в отношении ЖКТ ребенка, включая стимуляцию роста бифидобактерий и лактобацилл, благоприятное влияние на созревание и формирование функций ЖКТ [51, 52]. В случае невозможности обеспечить ребенку грудное вскармливание с целью профилактики и коррекции симптомов пищеварительного дискомфорта обосновано включение в детские молочные смеси компонентов с доказанной эффективностью и безопасностью применения.

Профилактика и коррекция симптомов пищеварительного дискомфорта

В первую очередь важно определить, являются ли гастроинтестинальные симптомы клиническими проявлениями какого-либо заболевания, или они связаны с физиологией развития пищеварительного тракта, являясь, по сути, «функциональными». Кроме того, необходимо уточнить, какими дополнительными источниками информации пользуются родители для оценки состояния своего ребенка, чтобы избежать вероятной некомплектности и дать рекомендации по уходу за младенцем и, при необходимости, диетической коррекции возникших симптомов. Важным является исключение в таких случаях необоснованного назначения лекарственных препаратов. По данным зарубежных исследователей [53], распространенной практикой является эмпирическое и длительное назначение ингибиторов протонной помпы для лечения возможных эзофагитов на фоне беспокойства и плача или клинических симптомов регургитации. Вместе с тем, согласно результатам метаанализа [54], такие препараты не влияют на продолжительность плача, но могут быть причиной нежелательных реакций. Необходимо отметить, что на сегодняшний день отсутствуют убедительные доказательства эффективности симетикона в лечении младенческих коликов [29, 55]. В работе бразильских исследователей было продемонстрировано, что прокинетики, такие как домперидон и бромоприд, часто встречаются в схемах терапии гастроэзофагеального рефлюкса и регургитации [56], что противоречит большинству современных рекомендаций [57].

В соответствии с международными клиническими рекомендациями по ведению детей с ФРП [57–59], наличие гастроинтестинальных симптомов у ребенка не является показанием к прекращению грудного вскармливания. У младенцев, которые не могут получать грудное молоко, ключевое значение в предупреждении и контроле симптомов пищеварительного дискомфорта принадлежит использованию детских молочных смесей, содержащих загустители, пробиотики и умеренно гидролизованный белок, эффективных для профилактики и коррекции симп-

томов расстройств пищеварения [57–59]. Кроме того, в таких смесях обосновано снижение содержания лактозы вследствие физиологической транзиторной лактазной недостаточности, нередко возникающей у детей первых месяцев жизни и являющейся возможной причиной пищеварительного дискомфорта [57–59]. У таких детей должна быть исключена аллергия к белкам коровьего молока, а при ее подтверждении, при грудном вскармливании ребенка, — проведена соответствующая диетическая коррекция рациона питания кормящей матери. В случае же искусственного вскармливания необходимо выбрать либо аминокислотную смесь, либо смесь на основе высокогидролизованного белка [60].

Загустители в коррекции срыгиваний. Загустители добавляют в детские смеси прежде всего с целью придания им повышенной вязкости в готовом к употреблению виде. Применение того или иного вида загустителя в антирефлюксных смесях не имеет четких клинических преимуществ [61]. Замедление скорости эвакуации смеси с загустителем из желудка не является наряду с уменьшением частоты эпизодов регургитации обязательным признаком эффективности антирефлюксной смеси — замедление скорости эвакуации желудочного содержимого представляется, скорее, нежелательным эффектом. Однако наличие загустителя в составе смеси не всегда приводит к замедлению скорости эвакуации смеси из желудка. В работе F. Indrio и соавт. (2017) было продемонстрировано, что в результате применения антирефлюксной смеси с крахмалом, частично гидролизованным белком и пробиотиком происходило не только снижение частоты эпизодов регургитации, но и ускорение эвакуации смеси из желудка, что является более физиологичным, поскольку поддерживает оптимальные процессы функционирования ЖКТ [62]. Влияние на эффективность смеси загустителя и его концентрации, белкового компонента (наличие цельного либо частично гидролизованного белка), пробиотиков, а также осмолярности продукта, частоты и объема кормлений показано и в ряде других исследований [61, 63].

Следует отметить, что введение загустителя в детскую смесь обеспечивает снижение частоты и видимого объема регургитации, что может успокоить родителей. Однако уменьшение регургитации не обязательно влияет на время экспозиции кислого содержимого желудка на слизистой оболочке нижних отделов пищевода, поскольку заброс более густого содержимого желудка может не достигать полости рта [61].

Не менее важен вопрос оценки смесей с загустителем с точки зрения безопасности. Картофельный крахмал придает смеси оптимальную вязкость, полностью переваривается и хорошо абсорбируется, имеет низкую осмолярность, менее, чем неперевариваемые загустители (камедь плодов рожкового дерева), подвержен ферментации микробиотой, что снижает риск возникновения пищеварительного дискомфорта, связанного с процессами избыточной ферментации в кишечнике [64, 65].

Пробиотики в профилактике минимальных расстройств пищеварения. Причинно-следственная связь между нарушениями микробиоценоза кишечника и заболеваниями ЖКТ уже не вызывает сомнений у современных исследователей. Становление кишечной микробиоты сопряжено с процессами созревания кишечного эпителия, формирования защитного кишечного барьера и иммунного ответа. У отдельных детей становление микробиома может сопровождаться изменениями его состава, что можно рассматривать и как процесс адаптации, и как пограничное состояние. Исследователями

еще в эру использования культурального метода описывались изменения состава микробиоты у данной категории пациентов, в частности снижение содержания лактобацилл и бифидобактерий, по сравнению со здоровыми детьми [66, 67]. Дальнейшее изучение с использованием современных методов исследования (метагеномный анализ и др.) продемонстрировало снижение разнообразия и изменение структуры кишечной микробиоты у детей с коликами по сравнению со здоровыми детьми [68]. В частности, описано уменьшение доли *Bifidobacterium* [69, 70], *Bacteroides* и *Lactobacillus* [71] при доминировании *Clostridium*, *Staphylococcus*, а также таких энтеробактерий, как *Escherichia*, *Shigella*, *Klebsiella* [72].

Снижение разнообразия и стабильности состава кишечной микробиоты в первые недели жизни может приводить к изменениям в бактериальном метаболоме [68], что в свою очередь может замедлять скорость кишечного транзита, приводить к повышенному газообразованию и развитию симптомов пищеварительного дискомфорта [73]. В результате дисрегуляции моторной функции наблюдаются спастические движения кишечника, которые проявляются болевым синдромом. Кроме того, снижение разнообразия кишечной микробиоты коррелирует с повышением уровня кальпротектина — маркера воспаления [68]. Как уже было описано выше, у детей с коликами отмечается увеличение численности оппортунистических и комменсальных штаммов *Enterobacteriaceae* по сравнению со здоровыми детьми [67, 70]. Известно, что эти штаммы в процессе своего метаболизма выделяют значительные количества газа [74], что приводит к развитию метеоризма и появлению симптомов пищеварительного дискомфорта у таких пациентов [75]. Кроме того, липополисахариды клеточной стенки (lipopolysaccharides, LPS) *Enterobacteriaceae* характеризуются большей провоспалительной активностью в сравнении с LPS других грамотрицательных кишечных бактерий, например бациллоидов [76]. Известно, что воспалительный эффект LPS, опосредованный через Toll-подобные рецепторы, оказывает влияние на висцеральную чувствительность и болевой порог [77–79]. Благодаря этому механизму, повышение численности *Enterobacteriaceae* может приводить к усилению воспаления в стенке кишки и повышению висцеральной чувствительности у детей с коликами. Напротив, согласно данным клинических исследований, увеличение численности *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* в составе кишечной микробиоты детей оказывает профилактическое действие в отношении колик и плача [66, 68]. Данный эффект может быть связан с тем, что *Lactobacillus* способны повышать экспрессию противовоспалительных цитокинов [80], оптимизировать моторную функцию кишечника и снижать висцеральную чувствительность

[81, 82]. Кроме того, *Lactobacilli* и *Bifidobacteria* защищают от колик посредством модуляции иммунного ответа (табл. 4) [83].

Изменения состава кишечной микробиоты у детей с ФРП является достаточным основанием для изучения эффективности применения пробиотиков с целью управления данной нозологией. В многоцентровом (9 центров, Италия) плацебоконтролируемом рандомизированном клиническом исследовании была продемонстрирована эффективность пробиотического штамма *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 в профилактике ФРП [85]. В исследование включили 589 здоровых доношенных детей в возрасте до 1 нед, рандомизированных в группы *L. reuteri* DSM 17938 (1×10^8 КОЕ) и плацебо для ежедневного приема продукта в течение 90 сут. В возрасте 1 мес в группе детей, получавших пробиотик, были отмечены (по данным записей родителей) меньшая продолжительность плача (рис. 1) и большее число дефекаций (4,0 против 2,8 в сутки; $p < 0,01$). При этом статистически значимых различий в частоте срыгиваний не зафиксировано (2,7 и 3,3 в сутки; $p = 0,35$). В возрасте 3 мес статистически значимые различия групп были отмечены по всем трем конечным точкам: в группе пробиотика — уменьшение средней продолжительности плача и количества регургитаций, а также увеличение числа дефекаций в сутки (рис. 1, 2). Экономический анализ результатов исследования показал, что применение *L. reuteri* DSM 17938 позволит сэкономить на одного пациента в среднем 88 евро (119 долларов США) из бюджета семьи и дополнительно 104 евро (140 долларов США) из государственного бюджета. Авторы делают вывод, что профилактическое применение *L. reuteri* DSM 17938 в раннем периоде жизни у здоровых младенцев снижает вероятность появления симптомов пищеварительного дискомфорта, а также снижает расходы семьи и государственные затраты на лечение младенцев с ФРП.

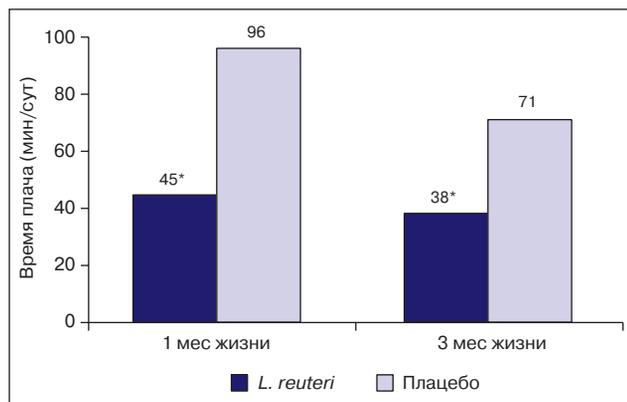
При анализе литературы E. Davis и соавт. выявили разницу в результатах приема пробиотических препаратов, связанную с использованием различных штаммов, суточной дозировкой и продолжительностью приема [86]. Опубликованы результаты Кокрейновского систематического обзора «Пробиотики в профилактике младенческих колик». В обзоре были проанализированы данные 6 рандомизированных клинических исследований, опубликованных до января 2018 г., целью которых было изучение эффектов и безопасности применения пробиотиков в профилактике младенческих колик у здоровых детей [87]. На основании полученных данных был сделан вывод, что в настоящее время нет убедительных доказательств влияния пробиотиков на частоту младенческих колик, однако они могут сокращать время ежедневного плача у младенцев. По-видимому, такие результаты обусловлены много-

Таблица 4. Роль кишечной микробиоты в генезе младенческих колик
Table 4. The role of intestinal microbiota in the origin of infantile colic

Микробиота	Изменения	Клинические проявления
Разнообразие и стабильность [67, 68, 84]	Снижение	Нарушение кишечного транзита
		Спастические сокращения гладкой мускулатуры кишечника
		Повышенное газообразование
		Повышение уровня кальпротектина, воспаление
<i>Enterobacteriaceae</i> [67, 70]	Увеличение	Повышение газообразования: метеоризм и пищеварительный дискомфорт
		Провоспалительный ответ и гипералгезия как реакция на липополисахариды <i>Enterobacteria</i>
<i>Bifidobacterium</i> [67, 69]	Снижение	Модуляция иммунного ответа
<i>Lactobacillus</i> [67, 69]	Снижение	Экспрессия генов противовоспалительного ответа

Рис. 1. Влияние *L. reuteri* DSM 17938 на продолжительность плача здоровых доношенных младенцев: результаты рандомизированного плацебоконтролируемого клинического исследования [85]

Fig. 1. The effect of *L. reuteri* DSM 17938 on duration of crying in healthy term infants: the results of randomised placebo controlled clinical trial



Примечание. * — $p < 0,01$ при сравнении с показателем в группе плацебо.

Note. * — $p < 0,01$ by comparison with index in placebo group.

образом пробиотиков, включенных в обзор (*Lactobacillus reuteri* DSM 17938, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Bifidobacterium animalis*) и неодинаковой их эффективностью в профилактике младенческих колик. Тем не менее авторы обзора особо выделили результаты исследований наиболее изученного пробиотического штамма — *L. reuteri* DSM 17938, поскольку только в этой подгруппе была показана эффективность в профилактике симптомов ФРП: снижение ежедневного времени плача на 44 мин у младенцев с коликами из группы пробиотика в сравнении с детьми, получавшими плацебо. Не было никакой разницы в сообщениях о побочных эффектах пробиотиков или плацебо, что является важным подтверждением безопасности применения *L. reuteri* DSM 17938 [87].

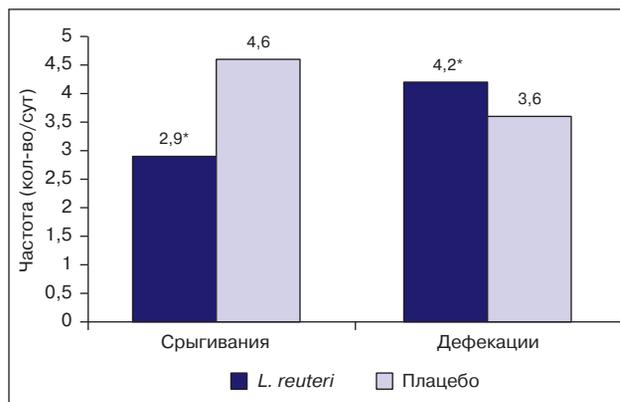
Изучение влияния раннего назначения *L. reuteri* DSM 17938 на частоту срыгиваний у здоровых новорожденных проводилось в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании, в которое было включено 40 здоровых доношенных новорожденных в возрасте 3 сут жизни [88]. Все дети находились на грудном вскармливании и были разделены на 2 группы: в течение 4 нед 20 детей получали *L. reuteri* DSM 17938 в дозе 1×10^8 КОЕ/сут однократно, другие 20 младенцев — плацебо. Результаты исследования продемонстрировали (согласно оценке родителей), что раннее назначение *L. reuteri* DSM 17938 статистически значимо снижает число эпизодов срыгиваний у детей первого месяца жизни по сравнению с плацебо (рис. 3).

Детские смеси с пробиотиками в профилактике и коррекции минимальных расстройств пищеварения.

Детские молочные смеси, обогащенные пробиотиками, призваны обеспечить нормализацию состава кишечной микробиоты у детей, находящихся на искусственном вскармливании. В проспективном двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании с участием 118 здоровых детей в возрасте от 3 до 24 мес, находящихся на искусственном вскармливании, было продемонстрировано положительное влияние пробиотического штамма *Bifidobacterium lactis* BB-12 на функцию кишечника [89]. Показано, что длительное применение штаммов *B. lactis* BB-12 и *Streptococcus thermophilus* (в течение более чем 200 сут) в составе детской смеси NAN Кисломолочный (Nestle, Швейцария) обеспечивает клинически значимое

Рис. 2. Влияние *L. reuteri* DSM 17938 на симптомы ФРП у здоровых доношенных младенцев через 3 мес: результаты рандомизированного плацебоконтролируемого клинического исследования [85]

Fig. 2. The effect of *L. reuteri* DSM 17938 on digestive system functional disorders symptoms in healthy term infants after 3 months: results of randomised placebo controlled clinical trial



Примечание. * — $p < 0,01$ при сравнении с показателем в группе плацебо. ФРП — функциональные расстройства пищеварения.

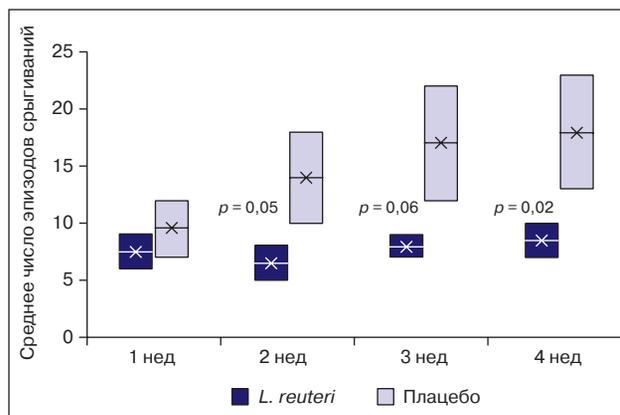
Note. * — $p < 0,01$ by comparison with index in placebo group.

уменьшение количества эпизодов плача у детей, связанных с кишечными коликами, по сравнению с детьми контрольной группы (4,4 против 5,7 сообщений об эпизодах колик и плача за период 100 сут; $p < 0,001$). Данное исследование продемонстрировало также хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности длительного применения детской смеси с пробиотиком [89].

Эффективность применения детской смеси с пробиотиком *L. reuteri* DSM 17938 в профилактике развития ФРП у детей первого полугодия жизни была продемонстрирована в российском сравнительном клиническом исследовании, целью которого было изучение влияния вскармливания детской смесью с пробиотиком Nestogen 1 (Nestle, Швейцария) на динамику клинических симптомов пищеварительного дискомфорта, состав микробиоты и уровень маркеров воспаления в кишечнике у детей, находящихся на искусственном вскармливании [90]. Детей контрольной группы вскармливали стандартной детской

Рис. 3. Частота эпизодов срыгиваний у детей при приеме *L. reuteri* DSM 17938 в сравнении с плацебо (адаптировано из [88])

Fig. 3. The incidence of possetting in children on administration with *L. reuteri* DSM 17938 in comparison with placebo (adapted from [88])



Примечание. Разброс значений описан с указанием стандартного отклонения (на рисунке соответствует размеру столбцов).

Note. Range of values is defined with a statement of standard dispersion (on the figure it corresponds to the column size).

молочной смесью. Исходно и через 3 мес были исследованы комплекс клинических симптомов, уровни кальпротектина и КЦЖК в кале, проведен посев кала на дисбактериоз. В результате было установлено, что детская смесь с пробиотиком способствовала формированию микробиоценоза кишечника, подобного микробиоценозу младенцев, находящихся на грудном вскармливании, на фоне чего происходило снижение активности воспаления, частоты и выраженности симптомов пищеварительного дискомфорта. Таким образом, исследование подтвердило связь функционального состояния кишечной микробиоты и формирования гастроинтестинальных симптомов. Был продемонстрирован профилактический эффект применения детской смеси с пробиотиком в предупреждении возникновения симптомов минимальных расстройств пищеварения.

В случаях минимальных проявлений нарушений функции ЖКТ у детей на искусственном вскармливании обосновано назначение смеси с пробиотиками, но отличающейся от стандартных смесей низким содержанием лактозы и наличием в ней крахмала. Примером такой смеси, эффективность которой изучалась в многоцентровом клиническом исследовании, является смесь Nestogen 1 Комфорт Plus (Nestle, Швейцария) [91]. В исследование включили 1127 детей в возрасте 1–3 мес, находившихся на искусственном вскармливании и имевших расстройства пищеварения (срыгивания, младенческие колики и/или функциональный запор). Эффективность смеси в коррекции симптомов расстройств пищеварения и ее переносимость оценивал врач через 30 сут. Показано, что применение смеси с пробиотиком *B. lactis*, сниженным содержанием лактозы и крахмалом в качестве загустителя обеспечило снижение частоты колик, вздутия живота, эпизодов выраженного беспокойства (крики/плач) через 1 нед у 84%, к концу исследования — у 96% детей. Кроме того, на фоне применения смеси снижалась частота и интенсивность срыгиваний (на 68 и 23% соответственно), у 98% детей был отмечен стул мягкой консистенции. Исследование продемонстрировало хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности детской смеси.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди детей раннего возраста высока распространенность гастроинтестинальных симптомов, связанных с продолжающимся развитием пищеварительного трак-

та. Родители таких пациентов отличаются повышенной тревожностью, что требует от лечащего врача внимания к психологической атмосфере в семье, умения оценивать опыт родителей по уходу за ребенком, более четко и подробно разъяснять родителям суть состояния ребенка, избегать эмпирического и не всегда обоснованного назначения лекарственных препаратов. Важным аспектом ведения таких детей является поддержка и сохранение грудного вскармливания. Для детей на искусственном вскармливании с целью профилактики расстройств пищеварения обосновано применение детских смесей для здоровых детей с введенными в их состав пробиотическими штаммами с доказанной профилактической эффективностью в отношении ФРП (*L. reuteri* DSM 17938). Для коррекции минимальных расстройств пищеварения достаточно назначения смесей с пробиотиками, отличными от *L. reuteri*, но с низким содержанием лактозы и добавлением крахмала в сравнении со стандартными смесями. Адекватная и своевременная коррекция ФРП уже на этапе их минимальных проявлений позволяет уменьшить выраженность пищеварительного дискомфорта и улучшить качество жизни членов семьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании ООО «Нестле Россия».

FINANCING SOURCE

The article has been funded by Nestle Russia LLC.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи являются сотрудниками ООО «Нестле Россия».

CONFLICT OF INTERESTS

The authors of the article are employees of Nestle Russia LLC.

ORCID

Е. Г. Макарова

<http://orcid.org/0000-0002-1082-8632>

Т. В. Клепикова

<https://orcid.org/0000-0002-1664-0104>

С. Е. Украинцев

<http://orcid.org/0000-0001-6540-9630>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Vandenplas Y, Gutierrez-Castrellon P, Velasco-Benitez C, et al. Practical algorithms for managing common gastrointestinal symptoms in infants. *Nutrition*. 2013;29(1):184–194. doi: 10.1016/j.nut.2012.08.008.
- Vandenplas Y, Alarcon P, Alliet P, et al. Algorithms for managing infant constipation, colic, regurgitation and cow's milk allergy in formula-fed infants. *Acta Paediatr*. 2015;104(5):449–457. doi: 10.1111/apa.12962.
- Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, et al. Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(5):531–537. doi: 10.1097/MPG.0000000000000949.
- Benninga MA, Faure C, Hyman PE, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2016. pii: S0016-5085(16)00182–187. [Of print] doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.016.
- Iacono G, Merolla R, D'Amico D, et al. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study. *Dig Liver Dis*. 2005;37(6):432–438. doi: 10.1016/j.dld.2005.01.009.
- Morais MB. Signs and symptoms associated with digestive tract development. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(3 Suppl 1):S46–56. doi: 10.1016/j.jped.2016.02.008.
- Rosh JR. Recurrent abdominal pain and the pediatric gastroenterologist: how are we functioning? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(1):6–7. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181ae362b.
- Vandenplas Y, Hauser B, Salvatore S. Functional gastrointestinal disorders in infancy: impact on the health of the infant and family. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22(3):207–216. doi: 10.5223/pghn.2019.22.3.207.
- Hinds R, Loveridge N, Lemberg DA, et al. Functional gastrointestinal disorders in infants: practice, knowledge and needs of Australian pharmacists. *J Paediatr Child Health*. 2019. [Of print] doi: 10.1111/jpc.14536.
- Raiha H, Lehtonen L, Huhtala V, et al. Excessively crying infant in the family: mother-infant, father-infant and mother-father interaction. *Child Care Health Dev*. 2002;28(5):419–429. doi: 10.1046/j.1365-2214.2002.00292.x.
- Akman I, Kuscu K, Ozdemir N, et al. Mothers' postpartum psychological adjustment and infantile colic. *Arch Dis Child*. 2006;91(5):417–419. doi: 10.1136/adc.2005.083790.
- Kurth E, Kennedy HP, Spichiger E, et al. Crying babies, tired mothers: what do we know? A systematic review. *Midwifery*. 2011;27(2):187–194. doi: 10.1016/j.midw.2009.05.012.

13. Vik T, Grote V, Escrignano J, et al. Infantile colic, prolonged crying and maternal postnatal depression. *Acta Paediatr.* 2009;98(8):1344–1348. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01317.x.
14. Keefe MR, Kotzer AM, Froese-Fretz A, Curtin M. A longitudinal comparison of irritable and nonirritable infants. *Nurs Res.* 1996;45(1):4–9. doi: 10.1097/00006199-199601000-00002.
15. Howard CR, Lanphear N, Lanphear BP, et al. Parental responses to infant crying and colic: the effect on breastfeeding duration. *Breastfeed Med.* 2006;1(3):146–155. doi: 10.1089/bfm.2006.1.146.
16. Nevo N, Rubin L, Tamir A, et al. Infant feeding patterns in the first 6 months: an assessment in full-term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45(2):234–239. doi: 10.1097/MPG.0b013e31803e1706.
17. Barr RG. Crying as a trigger for abusive head trauma: a key to prevention. *Pediatr Radiol.* 2014;44 Suppl 4:S559–564. doi: 10.1007/s00247-014-3100-3.
18. Simonnet H, Laurent-Vannier A, Yuan W, et al. Parents' behavior in response to infant crying: abusive head trauma education. *Child Abuse Negl.* 2014;38(12):1914–1922. doi: 10.1016/j.chiabu.2014.06.002.
19. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, et al. Infantile colic, regurgitation, and constipation: an early traumatic insult in the development of functional gastrointestinal disorders in children? *Eur J Pediatr.* 2015;174(6):841–842. doi: 10.1007/s00431-014-2467-3.
20. Rautava P, Lehtonen L, Helenius H, Sillanpaa M. Infantile colic: child and family three years later. *Pediatrics.* 1995;96(1 Pt 1):43–47.
21. Brown M, Heine RG, Jordan B. Health and well-being in school-age children following persistent crying in infancy. *J Paediatr Child Health.* 2009;45(5):254–262. doi: 10.1111/j.1440-1754.2009.01487.x.
22. Forsyth BW, Canny PF. Perceptions of vulnerability 3 1/2 years after problems of feeding and crying behavior in early infancy. *Pediatrics.* 1991;88(4):757–763.
23. Canivet C, Jakobsson I, Hagander B. Infantile colic. Follow-up at four years of age: still more «emotional». *Acta Paediatr.* 2000;89(1):13–17. doi: 10.1080/080352500750028988.
24. Savino F, Castagno E, Bretto R, et al. A prospective 10-year study on children who had severe infantile colic. *Acta Paediatr.* 2005;94:129–132. doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb02169.x.
25. Neu M, Robinson J. Infants with colic: their childhood characteristics. *J Pediatr Nurs.* 2003;18(1):12–20. doi: 10.1053/j.pdn.2003.3.
26. Santos IS, Matijasevich A, Capilheira MF, et al. Excessive crying at 3 months of age and behavioural problems at 4 years age: a prospective cohort study. *J Epidemiol Community Health.* 2015;69(7):654–659. doi: 10.1136/jech-2014-204568.
27. Partty A, Kalliomaki M, Salminen S, Isolauri E. Infant distress and development of functional gastrointestinal disorders in childhood: is there a connection? *JAMA Pediatr.* 2013;167(10):977–978. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.99.
28. Lightdale JR, Gremse DA. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics.* 2013;131(5):e1684–1695. doi: 10.1542/peds.2013-0421.
29. Savino F. Focus on infantile colic. *Acta Paediatr.* 2007;96(9):1259-1264. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00428.x.
30. Shamir R, St James-Roberts I, Di Lorenzo C, et al. Infant crying, colic, and gastrointestinal discomfort in early childhood: a review of the evidence and most plausible mechanisms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57 Suppl 1:S1–45. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a154ff.
31. Pijpers MA, Bongers ME, Benninga MA, Berger MY. Functional constipation in children: a systematic review on prognosis and predictive factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(3):256–268. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181afdc3.
32. van den Berg MM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of childhood constipation: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(10):2401–2409.
33. Wells JM, Spence JR. How to make an intestine. *Development.* 2014;141(4):752–760. doi: 10.1242/dev.097386.
34. Commare CE, Tappenden KA. Development of the infant intestine: implications for nutrition support. *Nutr Clin Pract.* 2007;22(2):159–173. doi: 10.1177/0115426507022002159.
35. Якушин А.С., Украинцев С.Е., Денисов М.Ю. Кишечная микробиота: формирование в раннем возрасте, влияние на здоровье, способы коррекции // *Вопросы современной педиатрии.* — 2019. — Т. 16. — № 6. — С. 487–492. [Yakushin AS, Ukraintsev SE, Denisov MYu. Intestinal microbiota: formation at an early age, health effects, methods of correction. *Current Pediatrics.* 2017;16(6):487–492. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v16i6.1821.
36. Neu J, Douglas-Escobar M, Lopez M. Microbes and the developing gastrointestinal tract. *Nutr Clin Pract.* 2007;22(2):174–182. doi: 10.1177/0115426507022002174.
37. Булатова Е.М., Богданова Н.М., Лобанова Е.А., Габруская Т.В. Кишечная микробиота: современные представления // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2009. — Т. 87. — № 3. — С. 104–109. [Bulatova EM, Bogdanova NM, Lobanova EA, Gabrusskaya TV. Intestinal microbiota: current views. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo.* 2009;87(3):104–109. (In Russ).]
38. Groer MW, Luciano AA, Dishaw LJ, et al. Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. *Microbiome.* 2014;2:38. doi: 10.1186/2049-2618-2-38.
39. Bercik P, Collins SM, Verdu EF. Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(5):405–413. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01906.x.
40. Marsland BJ, Trompette A, Gollwitzer ES. The gut-lung axis in respiratory disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12 Suppl 2:S150–156. doi: 10.1513/AnnalsATS.201503-133AW.
41. Das P, Makharia GK, Makharia. Gut-liver axis and disease infidelity: a subject worth exploring. *Indian J Gastroenterol.* 2014;33(6):503–506. doi: 10.1007/s12664-014-0503-x.
42. Fernandez L, Langa S, Martin V, et al. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res.* 2013;69(1):1–10. doi: 10.1016/j.phrs.2012.09.001.
43. Scarpellini E, Ianiro G, Attili F, et al. The human gut microbiota and virome: potential therapeutic implications. *Dig Liver Dis.* 2015;47(12):1007–1012. doi: 10.1016/j.dld.2015.07.008.
44. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, et al. The first thousand days — intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(5):428–438. doi: 10.1111/pai.12232.
45. Guaraldi F, Salvatori G. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;2:94. doi: 10.3389/fcimb.2012.00094.
46. Ouwehand A, Isolauri E, Salminen S. The role of the intestinal microflora for the development of the immune system in early childhood. *Eur J Nutr.* 2002;41 Suppl 1:32–37. doi: 10.1007/s00394-002-1105-4.
47. Lu L, Walker WA. Pathologic and physiologic interactions of bacteria with the gastrointestinal epithelium. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(6):1124–1130. doi: 10.1093/ajcn/73.6.1124S.
48. Orrhage K, Nord CE. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breastfed infants. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88(430):47–57. doi: 10.1080/080352599750029736.
49. Бельмер С.В. *Применение пребиотиков для профилактики и лечения нарушений микрофлоры у детей:* учебно-методич. пособие. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗиСР РФ, 2005. — 24 с. [Belmer SV. *The use of prebiotics for the prevention and treatment of microflora disorders in children:* a study method. allowance. Moscow: GOU VUNMTC MZISR RF; 2005. 24 p. (In Russ).]
50. Chassard C, de Wouters T, Lacroix C. Probiotics tailored to the infant: a window of opportunity. *Curr Opin Biotechnol.* 2014;26:141–147. doi: 10.1016/j.copbio.2013.12.012.
51. Thompson FM, Catto-Smith AG, Moore D, et al. Epithelial growth of the small intestine in human infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;26(5):506–512. doi: 10.1097/00005176-199805000-00004.
52. Neu J. Gastrointestinal maturation and implications for infant feeding. *Early Hum Dev.* 2007;83(12):767–775. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2007.09.009.
53. Chen IL, Gao WY, Johnson AP, et al. Proton pump inhibitor use in infants: FDA reviewer experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):8–14. doi: 10.1097/MPG.0b013e31823890b4.
54. Gieruszczak-Bialek D, Konarska Z, Skorka A, et al. No effect of proton pump inhibitors on crying and irritability in infants: systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr.* 2015;166(3):767–770.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.11.030.
55. Akhnikh S, Engelberts AC, van Sleuwen BE, et al. The excessively crying infant: etiology and treatment. *Pediatr Ann.* 2014;43(4):e69–75. doi: 10.3928/00904481-20140325-07.

56. Soares AC, de Freitas CL, de Morais MB. [Knowledge and practice of Brazilian pediatricians concerning gastroesophageal reflux disease in infants. (In Portuguese)]. *Rev Paul Pediatr*. 2015;33(1):12–18. doi: 10.1016/j.rpped.2014.11.005.
57. Lightdale JR, Gremse DA, Section on Gastroenterology, et al. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1684–1695. doi: 10.1542/peds.2013-0421.
58. Tabbers MM, Di Lorenzo C, Berger MY, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from espghan and naspgan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(2):258–274. doi: 10.1097/MPG.0000000000000266.
59. Vandeplass Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the north American society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition (naspgan) and the european society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition (espghan). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(4):498–547. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181b7f563.
60. Аллергия к белкам коровьего молока у детей. Клинические рекомендации [интернет]. — М.: Союз педиатров России, 2018. [Allergiya k belkam korov'yego moloka u detey. Klinicheskkiye rekomendatsii [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2018. (In Russ.)] Доступно по: https://mirvracha.ru/article/klinicheskije_rekomendatsii_allergiya_k_belkam_korovego_moloka_u_detey. Ссылка активна на 12.05.2019.
61. Salvatore S, Savino F, Singendonk M, et al. Thickened infant formula: what to know. *Nutrition*. 2018;49:51–56. doi: 10.1016/j.nut.2017.10.010.
62. Indrio F, Riezzo G, Giordano P, et al. Effect of a partially hydrolysed whey infant formula supplemented with starch and lactobacillus reuteri DSM 17938 on regurgitation and gastric motility. *Nutrients*. 2017;9(11). pii: E1181. doi: 10.3390/nu9111181.
63. Savino F, Cresi F, Maccario S, et al. «Minor» feeding problems during the first months of life: effect of a partially hydrolysed milk formula containing fructo- and galacto-oligosaccharides. *Acta Paediatr Suppl*. 2003;91(441):86–90. doi: 10.1080/08035320310018736.
64. Gonzalez-Bermudez CA, Frontela-Saseta C, Lopez-Nicolas R, et al. Effect of adding different thickening agents on the viscosity properties and in vitro mineral availability of infant formula. *Food Chem*. 2014;159:5–11. doi: 10.1016/j.foodchem.2014.02.168.
65. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. The effect of thickened-feed interventions on gastroesophageal reflux in infants: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Pediatrics*. 2008;122(6):e1268–1277. doi: 10.1542/peds.2008-1900.
66. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, et al. Molecular identification of coliform bacteria from colicky breastfed infants. *Acta Paediatr*. 2009;98(10):1582–1588. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01419.x.
67. de Weerth C, Fuentes S, Puylaert P, de Vos WM. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. *Pediatrics*. 2013;131(2):e550–558. doi: 10.1542/peds.2012-1449.
68. Rhoads JM, Fatheree NY, Norori J, et al. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infants with colic. *J Pediatr*. 2009;155(6):823–828.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.05.012.
69. Party A, Kalliomaki M, Endo A, et al. Compositional development of bifidobacterium and Lactobacillus microbiota is linked with crying and fussing in early infancy. *PLoS One*. 2012;7(3):e32495. doi: 10.1371/journal.pone.0032495.
70. Roos S, Dicksveld J, Tarasco V, et al. 454 pyrosequencing analysis on faecal samples from a randomized DBPC trial of colicky infants treated with lactobacillus reuteri DSM 17938. *PLoS One*. 2013;8(2):e56710. doi: 10.1371/journal.pone.0056710.
71. Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ*. 2001;322(7298):1327. doi: 10.1136/bmj.322.7298.1327.
72. Lehtonen L, Korvenranta H, Eerola E. Intestinal microflora in colicky and noncolicky infants: bacterial cultures and gas-liquid chromatography. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994;19(3):310–314. doi: 10.1097/00005176-199410000-00009.
73. Gupta SK. Is colic a gastrointestinal disorder? *Curr Opin Pediatr*. 2002;14(5):588–592. doi: 10.1097/00008480-200210000-00005.
74. Acs N, Bagi Z, Rakhely G, et al. Bioaugmentation of biogas production by a hydrogen-producing bacterium. *Bioresour Technol*. 2015;186:286–293. doi: 10.1016/j.biortech.2015.02.098.
75. de Weerth C, Fuentes S, de Vos WM. Crying in infants: on the possible role of intestinal microbiota in the development of colic. *Gut Microbes*. 2013;4(5):416–421. doi: 10.4161/gmic.26041.
76. Lindberg AA, Weintraub A, Zahringer U, Rietschel ET. Structure-activity relationships in lipopolysaccharides of bacteroides fragilis. *Rev Infect Dis*. 1990;12 Suppl 2:S133–141. doi: 10.1093/clindis/12.supplement_2.s133.
77. Benson S, Kattoor J, Wegner A, et al. Acute experimental endotoxemia induces visceral hypersensitivity and altered pain evaluation in healthy humans. *Pain*. 2012;153(4):794–799. doi: 10.1016/j.pain.2011.12.001.
78. Moriez R, Salvador-Cartier C, Theodorou V, et al. Myosin light chain kinase is involved in lipopolysaccharide-induced disruption of colonic epithelial barrier and bacterial translocation in rats. *Am J Pathol*. 2005;167(4):1071–1079. doi: 10.1016/S0002-9440(10)61196-0.
79. Wegner A, Eisenbruch S, Bebernik L, et al. Inflammation-induced pain sensitization in men and women: does sex matter in experimental endotoxemia? *Pain*. 2015;156(10):1954–1964. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000256.
80. van Baarlen P, Troost FJ, van Hemert S, et al. Differential NF-kappaB pathways induction by lactobacillus plantarum in the duodenum of healthy humans correlating with immune tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(7):2371–2376. doi: 10.1073/pnas.0809919106.
81. Verdu EF. Probiotics effects on gastrointestinal function: beyond the gut? *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21(5):477–480. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01297.x.
82. Chichlowski M, Rudolph C. Visceral pain and gastrointestinal microbiome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015;21(2):172–181. doi: 10.5056/jnm15025.
83. Wadher K, Mahore J, Umekar J. Probiotics: living medicines in health maintenance and disease prevention. *Int J Pharma Bio Sci*. 2010;(1):1–9.
84. Savino F, Cresi F, Pautasso S, et al. Intestinal microflora in breastfed colicky and non-colicky infants. *Acta Paediatr*. 2004;93(6):825–829. doi: 10.1111/j.1651-2227.2004.tb03025.x
85. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014;168(3):228–233. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.4367.
86. Davis EC, Wang M, Donovan SM. The role of early life nutrition in the establishment of gastrointestinal microbial composition and function. *Gut Microbes*. 2017;8(2):143–171. doi: 10.1080/19490976.2016.1278104.
87. Ong TG, Gordon M, Banks SS, et al. Probiotics to prevent infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3:CD012473. doi: 10.1002/14651858.CD012473.pub2.
88. Garofoli F, Civardi E, Indrio F, et al. The early administration of Lactobacillus reuteri DSM 17938 controls regurgitation episodes in full-term breastfed infants. *Int J Food Sci Nutr*. 2014;65(5):646–648. doi: 10.3109/09637486.2014.898251.
89. Saavedra JM, Abi-Hanna A, Moore N, Yolken RH. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(2):261–267. doi: 10.1093/ajcn/79.2.261.
90. Корниенко Е.А., Козырева Л.С., Нетребенко О.К. Микробный метаболизм и кишечное воспаление у детей первого полугодия жизни в зависимости от вида вскармливания // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2016. — Т. 95. — № 6. — С. 19–26. [Kornienko EA, Kozyreva LS, Netrebekno OK. Microbial metabolism and intestinal inflammation in children aged up to 6 months depending on feeding type. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2016;95(6):19–26. (In Russ.)]
91. Assathiany R, Lesaint L, Hanh T, Piloquet H. Evaluation de l'efficacité et de la tolérance d'une formule infantile épaissie et contenant des fructo-oligosaccharides et galacto-oligosaccharides en cas de troubles digestifs associés du nourrisson de moins de 6 mois: résultats d'une enquête observationnelle réalisée par Nestlé Nidal sur 1127 nourrissons. *Med Enfance*. 2016;36(5–6).