

DOI: 10.15690/pf.v14i5.1788

Е.Г. Макарова¹, С.Е. Украинцев^{1, 2}¹ ООО «Нестле Россия», Москва, Российская Федерация² Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Функциональные расстройства органов пищеварения у детей: отдаленные последствия и современные возможности предупреждения и коррекции

Контактная информация:

Макарова Евгения Георгиевна, кандидат медицинских наук, 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: 14.09.2017 г., принята к печати: 26.10.2017 г.

В статье обсуждаются современные представления о генезе наиболее распространенных вариантов функциональных расстройств органов пищеварения у детей, в том числе их долгосрочные негативные последствия для здоровья ребенка. Представлены данные о роли кишечной микробиоты в формировании функциональных расстройств органов пищеварения, а также современные подходы к их предупреждению и коррекции с помощью пробиотиков с доказанной эффективностью.

Ключевые слова: функциональные расстройства органов пищеварения, младенцы, колики, пробиотики, *Lactobacillus reuteri*.

(Для цитирования): Макарова Е.Г., Украинцев С.Е. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей: отдаленные последствия и современные возможности предупреждения и коррекции. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (5): 392–399. doi: 10.15690/pf.v14i5.1788

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на то, что о существовании функциональных расстройств органов пищеварения (ФРОП) каждый педиатр помнит со студенческой скамьи, в последние десятилетия представление о природе данной группы состояний претерпело значительные изменения. Принимая во внимание новые факты о том, что ФРОП не всегда проходят бесследно, а могут приводить в будущем к серьезным отклонениям в состоянии здоровья ребенка, становится очевидной обоснованность ранней и эффективной профилактики или коррекции этих состояний.

Историческая справка

Ученые разных стран, как российские, так и зарубежные, стали выделять ФРОП в отдельную группу только в 60-х годах прошлого века. Однако, подходы к диагностике данных состояний имели принципиальные отличия. Отечественная медицина ставила во главу угла инструментальные методы оценки состояния желудочно-кишечного тракта, и диагноз выставлялся только в случае отсутствия органических изменений, в то время как у зарубежных исследователей в основу диагностики ФРОП были заложены клинические методы и оценка жалоб пациента. Единая классификация ФРОП отсутствовала.

Evgeniya G. Makarova¹, Sergei E. Ukraintsev^{1, 2}¹ Nestle Russia, Moscow, Russian Federation² National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Functional Gastrointestinal Disorders in Infants: Long-Term Consequences and Modern Approaches for Prevention and Treatment

The article discusses modern ideas about the genesis of the most common variants of functional gastrointestinal disorders (FGID) in infants, and their ability to lead to long-term negative consequences for the health of the child. The article provides data on role of intestinal microbiota in development of FGID in infants and current approaches to prevention and correction using probiotics with proven effectiveness.

Key words: functional gastrointestinal disorders, infants, colic, probiotics, *Lactobacillus reuteri*.

(For citation): Makarova Evgeniya G., Ukraintsev Sergei E. Functional Gastrointestinal Disorders in Infants: Long-Term Consequences and Modern Approaches for Prevention and Treatment. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (5): 392–399. doi: 10.15690/pf.v14i5.1788

В конце 80-х годов прошлого века группой ведущих гастроэнтерологов мира была создана общественная организация «Римский фонд», основными задачами которой были в том числе изучение патофизиологических механизмов, лежащих в основе ФРОП, разработка и внедрение на их основе классификации, алгоритмов диагностики, профилактики и лечения данных состояний. С этой целью для диагностики ФРОП были последовательно выпущены в свет (в 1994, 1999–2000, 2006, 2016 гг.) четыре версии Римских критериев. При разработке Римских критериев III были использованы уже не консенсусы экспертов, а подходы, основанные на принципах доказательной медицины, что и стало их существенным отличием от предыдущих версий. Таким образом, Римские критерии III стали основополагающими диагностическими параметрами в работе клиницистов и исследователей всего мира. Презентация итоговой — IV — версии Римских критериев, в которой были приняты новые определения ФРОП, состоялась 22 мая 2016 г. в рамках 52-й Американской гастроэнтерологической недели (Сан-Диего, США).

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Терминология

Определение

Само определение понятия ФРОП неоднократно изменялось в зависимости от объема новой научной информации и имеющихся научных доказательств теории развития этих состояний. Так, например, по определению D. Drossman [1, 2], ФРОП представляют собой «разнообразную комбинацию симптомов без структурных или биохимических нарушений» функции самого органа, а согласно Римским критериям III, это «нарушения гастроинтестинального функционирования» (disorder of gastrointestinal functioning). Римские критерии IV определяют ФРОП как «расстройства взаимодействия оси кишка–головной мозг» (disorders of gut-brain interaction). Следовательно, с позиций современной медицины определение ФРОП будет звучать следующим образом: это устойчивые комплексы гастроинтестинальных симптомов, которые возникают в связи с нарушением моторики, висцеральной гиперчувствительности, изменениями состояния мукозального иммунитета и воспалительного ответа в результате нарушения состава микробиоты и изменений регулирования «оси кишечник–мозг» [3].

Что такое «ось кишечник–мозг» и почему нарушается взаимодействие в этой оси?

Термин «кишечно-мозговая ось», или «gut-brain axis», стал активно звучать в научной литературе сравнительно недавно, хотя первые шаги по изучению взаимодействия центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта были сделаны более 100 лет назад в известных работах И.П. Павлова. Согласно классической теории, коммуникация мозга и желудочно-кишечного тракта осуществляется посредством автономной или энтеральной нервной системы, представляющей собой второе по сложности скопление нейронов в организме человека после головного мозга. И с этих позиций взаимодействие рассматривалось как «вертикальная ось контроля» работы кишечника посредством вегетативной нервной системы [3].

Однако, проводившиеся в течение последних лет исследования связей между мозгом и кишечником выявили сложную коммуникационную систему, обеспечивающую не только гомеостаз желудочно-кишечно-

го тракта, но и оказывающую воздействие на эмоции и когнитивные функции ребенка. Эта сложная система коммуникации получила название «ось кишечник–мозг» [4]. Ее роль заключается в том, чтобы контролировать и интегрировать функции кишечника, а также связывать эмоциональные и когнитивные центры мозга с функциями кишечника, такими как иммунный ответ, кишечная проницаемость, нейроэндокринная регуляция. Таким образом, ось кишечник–мозг — это система двустороннего взаимодействия между кишечником и мозгом, в основе которого лежат нейроэндокринные и иммунологические механизмы, тесно связанные между собой. Эта двунаправленная ось включает в себя центральную нервную систему (головной и спинной мозг), автономную нервную систему, энтеральную нервную систему и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. Известно, что симпатический и парасимпатический отделы автономной нервной системы управляют как эфферентными (от центральной нервной системы к кишечной стенке), так и афферентными (из просвета и от стенки кишки в центральную нервную систему) сигналами. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось — это часть лимбической системы, которая координирует адаптивные реакции организма на стрессорные воздействия [5], а также задействована в процессах памяти и эмоциональных реакциях. Внешние и внутренние стимулы (стресс, инфекция, повышение уровня провоспалительных цитокинов и пр.) активируют эту систему, что приводит к высвобождению кортизола из надпочечников. Таким образом, и нейронные, и гормональные линии связи позволяют мозгу влиять на деятельность функциональных эффекторных клеток кишечника. Эти же клетки, с другой стороны, находятся под влиянием микробиоты кишечника [6], чья роль во взаимодействиях мозга и кишечника оценена лишь недавно.

Отдаленные последствия ФРОП

Изменения в определении ФРОП как состояний, связанных с нарушением работы оси кишечник–мозг, находят свое подтверждение и обоснование в работах, описывающих долгосрочное влияние ФРОП на состояние здоровья в будущем. В последние годы не только в отечественной, но и в зарубежной литературе появляется все больше данных о том, что длительное течение ФРОП может обуславливать структурные нарушения в органах желудочно-кишечного тракта, а также оказывать негативное влияние на состояние будущего здоровья в целом.

Так, в работе отечественных авторов [7] была показана связь младенческих колик в первые месяцы жизни с развитием синдрома раздраженного кишечника в возрасте старше 10 лет. Подобная закономерность установлена и в проспективном исследовании зарубежных коллег [8]: у 28% детей, переживших младенческие кишечные колики на первом году жизни, в возрасте 13 лет имели место ФРОП. В то же время среди детей, не страдавших коликами, ФРОП в подростковом возрасте наблюдались всего в 6% случаев. В работе F. Savino и соавт. [9] рецидивирующие абдоминальные боли в возрасте 10 лет встречались в 10 раз, а аллергические заболевания (аллергический ринит и конъюнктивит, atopическая экзема, астматический бронхит, пищевая аллергия) — в 4–6 раз чаще у пациентов, перенесших колики, по сравнению с детьми, не страдавшими от данного состояния на первом году жизни.

По данным ретроспективного исследования S. Romanello и соавт. [10], в анамнезе пациентов, стра-

дающих мигренью в возрасте 6–18 лет ($n=208$), достоверно чаще, чем в группе контроля ($n=471$), встречались указания на перенесенные колики на первом году жизни (OR¹ 6,61; 95% CI² 4,38–10,00). В настоящее время развитие мигрени и младенческих колик связывают с нарушением баланса серотонина и мелатонина. Гормоны оказывают противоположное воздействие на мускулатуру кишечника: серотонин вызывает ее сокращение, а мелатонин — расслабление. В первые месяцы жизни существует дисбаланс в системе серотонин–мелатонин, что может приводить к усиленной перистальтике и возникновению боли, которые являются основными симптомами младенческих колик.

По данным С. Canivet и соавт. [11], у детей в возрасте 4 лет, имевших младенческие колики, достоверно чаще встречались проблемы сна, кормления. У них отмечались более частые негативные эмоции по шкалам темперамента и психосоматических проблем. Для этой категории детей характерны плохое настроение во время еды, более частое стационарное лечение, жалобы на боли в животе.

В работе Р. Rautava и соавт. [12] установлена взаимосвязь между перенесенными на первом году жизни коликами и нарушениями сна (сложности при засыпании, частые пробуждения) у детей в возрасте 3 лет. Известно, что нарушения сна связаны с тревожностью, депрессией и трудностями адаптации и входят в состав диагностических критериев этих состояний. В научной литературе имеются данные о том, что существует взаимосвязь между нарушением сна и синдромом дефицита внимания и гиперактивности. Так, в работе D. Wolke и соавт. [13] указывается, что у детей, имевших колики в младенчестве, в возрасте 8–10 лет достоверно чаще встречаются гиперактивность и нарушения поведения. Кроме того, в проспективном когортном исследовании, включившем 561 респондента, показано достоверное снижение общего и вербального коэффициента интеллектуального развития в возрасте 5 лет у детей с пролонгированным плачем и нарушениями сна на первом году жизни [14].

В пролонгированном проспективном исследовании ($n=4427$), выполненном в Германии, обнаружена связь между когнитивным развитием и продолжительным плачем, нарушениями сна и кормления [15]. Авторы полагают, что продолжительный плач, нарушения сна и кормления в возрасте 5 мес у девочек являются предиктором более низкого уровня когнитивного развития в 56 мес, а у мальчиков — в 20 мес.

Результаты когортного исследования показали, что среди детей школьного возраста, которые на первом году жизни госпитализировались по причине длительных эпизодов плача, отмечена более высокая распространенность проблем психического здоровья и психических расстройств по сравнению с другими группами населения [16].

Срыгивания также могут иметь неблагоприятные последствия для здоровья ребенка. В первую очередь, следствием регулярных срыгиваний могут стать заболевания ЛОР-органов, развитие аспирационной пневмонии или бронхоолита. Это обуславливает высокую обращаемость по поводу респираторных заболеваний у данной категории детей. Большинство детей школьного возраста, наблюдающихся по поводу рефлюкс-эзофагита, имеют в анамнезе указания на наличие срыгиваний в младенчестве [17]. Результаты австралийского когорт-

ного исследования показали, что упорные срыгивания (более 90 дней) у детей на протяжении первых 2 лет жизни ассоциированы с гастроэзофагеальным рефлюксом в возрасте 9 лет [18].

Принимая во внимание тот факт, что нерегулярное опорожнение кишечника при функциональных запорах может стать причиной хронической интоксикации и сенсбилизации организма, своевременная коррекция данных состояний является крайне важной. По данным V. Loening-Baucke [19], эффективность и благоприятный прогноз лечения запоров у детей раннего возраста повышается, если лечение было начато в возрасте до 2 лет.

Авторы ряда исследований проводят параллели между ФРОП в раннем возрасте и аутизмом [20–22]. Результаты метаанализа В. McElhanon и соавт. [23] показали более высокую распространенность гастроинтестинальных нарушений, в частности диареи (OR 3,63; 95% CI 1,82–7,23), запора (OR 3,86; 95% CI 2,23–6,71) и абдоминальной боли (OR 2,45; 95% CI 1,19–5,07), у детей с расстройствами аутистического спектра по сравнению с контрольной группой. Однако, высокая методологическая гетерогенность включенных в метаанализ исследований не позволяет сделать однозначных выводов о наличии закономерной связи данных состояний и требует проведения дальнейших исследований.

Таким образом, ФРОП могут оказывать влияние на будущее здоровье ребенка. В связи с этим своевременная коррекция данных состояний представляется важной и актуальной. Для разработки и внедрения эффективных программ профилактики и коррекции ФРОП необходимо понимание механизмов, лежащих в основе нарушения коммуникации в оси кишечник–мозг. На сегодняшний день существуют клинические и экспериментальные доказательства того, что кишечная микробиота оказывает важное влияние на работу этой оси, взаимодействуя не только локально с кишечными клетками и энтеральной нервной системой, но также непосредственно с центральной нервной системой через нейроэндокринные и метаболические пути. В публикациях последних лет показана роль нарушений состава микробиоты в развитии тревожно-депрессивных расстройств и аутизма [24–27].

Нарушения состава микробиоты присутствуют и при ФРОП, которые сопровождаются расстройствами настроения и связаны с нарушением функционирования оси кишечник–мозг [28–30]. Наиболее ярким примером может служить вклад различных изменений состава микробиоты (нарушение состава и разнообразия, избыточный бактериальный рост, постинфекционные изменения состава микробиоты, применение пробиотиков и местных антибиотиков) в развитие младенческих кишечных колик. В исследованиях на животных было показано, что фенотип висцеральной гиперчувствительности, характерный для синдрома раздраженного кишечника, может быть передан через микробиоту пациентов с синдромом раздраженного кишечника к крысам, выращенным в стерильных условиях [31].

Влияние микробиоты на модуляцию афферентных сенсорных нервов

Влияние микробиоты на кишечно-мозговую ось может осуществляться посредством модуляции афферентных сенсорных нервов. Например, *Lactobacillus reuteri* ингибирует кальцийзависимое открытие калиевых каналов, способствуя нормализации моторики кишечника и повышению порога восприятия боли [32]. Кроме того, микро-

¹ OR (от odds ratio) — отношение шансов.

² CI (от confidence interval) — доверительный интервал.

биота может влиять на активность энтеральной нервной системы путем образования молекул (таких как гамма-аминомасляная кислота, серотонин, мелатонин, гистамин и ацетилхолин [33]), которые могут действовать как локальные нейротрансммиттеры, а также путем создания биологически активной формы катехоламинов в просвете кишечника [34]. Известно, что лактобактерии используют нитрат и нитрит для образования оксида азота [35] и сероводорода, которые модулируют моторику кишечника путем взаимодействия с ванилоидными рецепторами (которые также задействованы в процессах восприятия боли) на капсаицинчувствительных нервных волокнах [36], что в итоге приводит к нормализации моторной функции кишечника и снижению болевой чувствительности — одного из проявлений и измеряемого в исследованиях эквивалента тяжести течения младенческих кишечных коликов. Моторная функция кишечника регулируется и посредством других механизмов, в частности через нейромедиаторы, основным из которых является серотонин.

Роль микробиоты в синтезе серотонина

Особый интерес представляет роль кишечной микробиоты в обмене серотонина. Серотонин — это нейромедиатор и гормон, который принимает участие в регуляции памяти, сна, пищевого поведения и эмоциональных реакциях. Большая часть серотонина образуется в энтерохромаффинных клетках кишечника и только 10% — в серотонинергических нейронах эпифиза после проникновения триптофана через гематоэнцефалический барьер путем активного транспорта. Однако, из триптофана может образовываться не только серотонин. Выделяют три пути биосинтеза из триптофана — кинурениновый, серотониновый и индолный. На равновесие в данной системе могут оказывать влияние как уровень стресса (и, следовательно, кортизола), так и состояние кишечной микробиоты. Некоторые виды симбиотических бактерий обладают способностью декарбоксилировать триптофан, превращая его в серотонин. Повышенный вследствие стрессового воздействия уровень кортикостероидов активирует фермент триптофанпирролазу, которая переводит обмен триптофана на кинурениновый путь, что приводит к снижению синтеза серотонина. Повышенный уровень кинуренина обычно отмечается у пациентов, страдающих от депрессии и синдрома тревожности, а также у пациентов с болезнью Альцгеймера и мигренью. В то же время прием определенных пробиотиков связан с более низким уровнем кинуренина и повышением уровня серотонина [37–39].

Низкомолекулярные метаболиты бактерий

Еще одним механизмом влияния микробиоты на ось кишечник–мозг являются низкомолекулярные метаболиты кишечных бактерий. Одним из основных продуктов метаболизма последних являются короткоцепочечные жирные кислоты, такие как масляная, пропионовая и уксусная. Эти жирные кислоты способны стимулировать симпатическую нервную систему [40] и высвобождение серотонина в слизистых оболочках [41], оказывая влияние на память и процессы обучения [42, 43].

Влияние микробиоты на состояние мукозального иммунитета

Микробиота способна оказывать влияние на состояние мукозального иммунитета. Влияние микробиоты на иммунную активацию может быть частично опосредовано протеазами. Повышенная концентрация про-

теаз была обнаружена в образцах фекалий пациентов с синдромом раздраженного кишечника, вызванным определенными видами микроорганизмов, живущих в кишечнике [44, 45]. Предполагается, что аномальная микробиота активирует иммунные реакции слизистой оболочки, которые повышают проницаемость эпителия, активируют ноцицептивные сенсорные пути, индуцирующие висцеральную боль, и приводят к нарушению работы энтеральной нервной системы [46, 47].

Микробиота и энтероэндокринные механизмы влияния на нервную систему

Взаимодействие микробиоты и кишечного-мозгового оси может также происходить путем высвобождения биологически активных пептидов из энтероэндокринных клеток, расположенных в кишечных криптах (либеркиновых кишечных железах) [48]. Изменение состава кишечной микробиоты влияет на выработку таких гормонов и гормоноподобных веществ, как глюкагонподобный пептид-1, пептид YY, грелин и лептин, галанин. Так, галанин (нейропептид, который обнаруживается в клетках центральной и периферической нервной системы, а также кишечника) стимулирует активность центральной ветви гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (то есть высвобождение кортиколиберина и адренкортикотропного гормона), таким образом усиливая секрецию глюкокортикоидов из коры надпочечников. Галанин также способен стимулировать секрецию кортизола непосредственно из адренкортикальных клеток и высвобождение норадреналина из мозгового вещества надпочечников [49]. Грелин (гормон, стимулирующий потребление пищи, который секретируется клетками желудка и тонкого кишечника) обладает выраженным эффектом высвобождения адренкортикотропного гормона и кортизола у людей и, вероятно, участвует в модуляции реакции гипофиза на стресс и изменения в питании или метаболизме [50].

Таким образом, имеются убедительные данные о том, что кишечная микробиота играет важную роль в двусторонних взаимодействиях между кишечником и нервной системой. Учитывая, что большинство механизмов взаимодействия являются штаммоспецифичными, существуют перспективы использования определенных пробиотических штаммов в качестве новой стратегии коррекции неврологических расстройств и ФРОП.

Предупреждение и коррекция ФРОП

Учитывая важную роль нарушений состава кишечной микробиоты в генезе ФРОП, ключевое значение в предупреждении и коррекции этих состояний у детей принадлежит диетотерапии с применением продуктов функционального питания, содержащих пробиотические штаммы микроорганизмов.

В настоящее время большой интерес как у исследователей, так и у практикующих врачей вызывают сведения о роли определенных штаммов лактобактерий, а именно *L. reuteri* 17938, в коррекции ФРОП (колики, срыгивания, запоры) у детей грудного возраста. Это обусловлено в первую очередь наличием клиническим данным об эффективности данного штамма как при коликах [51], так и при срыгиваниях [52] и запорах [53], при абдоминальной боли [54] и в профилактике кишечных инфекций [55]. *L. reuteri* — это один из видов лактобактерий, который соответствует всем требованиям безопасности, предъявляемым к пробиотикам. Этот микроорганизм в норме заселяет желудочно-кишечный тракт человека; был выделен из грудного молока, устойчив к действию

соляной кислоты желудка [56]. В начале XX в. *L. reuteri* была занесена в научную классификацию кисломолочных бактерий, хотя тогда ее ошибочно распределили как *Lactobacterium fermentum*. В 1960-х годах немецкий микробиолог Г. Реутер (Gerhard Reuter) начал отличать *L. reuteri* от *L. fermentum*. Ученый переклассифицировал вид в *Lactobacterium fermentum* биотип II. В итоге в 1980 г. Kandler с сотр. идентифицировали *L. reuteri* как отдельный вид: они нашли значительные отличия между *L. reuteri* и другими биотипами *L. fermentum* и предложили определить ей правильную видовую принадлежность. Исследователи назвали вид *reuteri* в честь ее первооткрывателя: с этого времени *L. reuteri* была признана отдельным видом в роде *Lactobacillus*.

Особенности механизма влияния *L. reuteri*

Клиническая эффективность штамма основана на особенностях механизма влияния *L. reuteri* на состояние желудочно-кишечного тракта и различные звенья развития ФРОП.

1. Влияние на состояние кишечной микробиоты у детей.

Как типичный пробиотик *L. reuteri* конкурирует с потенциальными патогенами за питательные вещества и места прикрепления к слизистой оболочке кишечника.

Кроме того, благодаря процессу гетероферментации *L. reuteri* преобразует сахара пищи в уксусную и молочную кислоты, которые создают низкую pH в среде кишечника. Кислая среда ингибирует рост потенциально патогенных микроорганизмов и создает благоприятные условия для лакто- и бифидобактерий.

Отличительной особенностью штамма является способность *L. reuteri* к продукции белка реутерина, оказывающего ингибирующее действие на условно-патогенные и патогенные микроорганизмы, не влияя при этом на нормальных представителей микробиоты. Реутерин вызывает окислительный стресс в клетках патогенных микроорганизмов путем модификации тиоловых групп в белках. Стимулом к продукции реутерина является контакт *L. reuteri* с определенными штаммами бактерий (например, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*) [57]. Как известно, эти штаммы являются продуцентами кишечных газов, следовательно, их избыточный рост может стать причиной метеоризма, который может быть одной из причин избыточного плача у младенцев. В работе F. Savino и соавт. [51] прием младенцами *L. reuteri* в течение 21 дня приводил к увеличению количества лактобактерий при одновременном уменьшении относительного содержания *E. coli* в кишечнике и снижению газообразования по сравнению с группой плацебо.

2. Влияние на иммунный ответ.

Как известно, изменения состава кишечной микробиоты сопровождаются процессом воспаления, одним из маркеров которого выступает повышенный уровень кальпротектина. В работах отечественных авторов было отмечено снижение уровня кальпротектина у детей с ФРОП на фоне приема *L. reuteri* в течение 28 дней [58]. В исследованиях с участием здоровых взрослых добровольцев показано, что прием *L. reuteri* приводил к модуляции локальных популяций иммунных клеток, в частности значительно увеличению Т-хелперных клеток в повздошных областях кишки [59]. Прием беременными женщинами *L. reuteri* в течение 4 нед существенно повышал в молозиве уровень противовоспалительного цитокина интерлейкина 10 и приводил к снижению провоспалительного трансформирующего ростового фактора бета (TGF- β 2) по сравнению с группой контроля [60].

3. Оптимизация моторной функции кишечника.

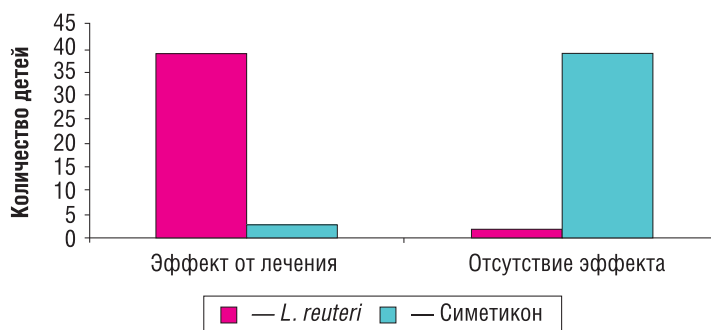
Расстройства моторной функции кишечника при ФРОП могут быть результатом незрелости энтеральной нервной системы. Влияние *L. reuteri* на созревание энтеральных нейронов и установление нормальной моторики желудочно-кишечного тракта было продемонстрировано в экспериментальных работах на животных. В качестве примера можно привести исследование G. Degonda и соавт. [61]. Известно, что одним из проявлений задержки внутриутробного развития (ЗВУР) является незрелость нейронов энтеральной нервной системы. Под наблюдением авторов было три группы животных. Контрольную группу составили животные без ЗВУР, не получающие пробиотик. В основную группу вошли животные со ЗВУР, которые получали *L. reuteri* (со 2-го по 14-й день жизни), в группу сравнения — животные со ЗВУР, не принимающие пробиотик. В качестве маркеров зрелости энтеральной нервной системы использовали уровень экспрессии генов нейротрофических факторов и дифференцировки нейронов энтеральной нервной системы. Степень зрелости моторной функции оценивали по силе сократительного ответа кишечной стенки в ответ на повышение уровня ацетилхолина и электрическую стимуляцию. К 14-му дню наблюдения уровень экспрессии генов нейротрофических факторов в группе сравнения был значительно выше, что отражало действие компенсаторных механизмов. Сократительный ответ на ацетилхолин и электростимуляцию был значительно снижен по сравнению с группой контроля. В основной группе применение *L. reuteri* способствовало восстановлению экспрессии генов нейротрофических факторов до значений контрольной группы, в то время как уровень экспрессии генов дифференцировки нейронов был значительно выше, чем в группах контроля и сравнения. На фоне приема пробиотика было отмечено повышение сократительного ответа на ацетилхолин (только в тощей кишке) и электростимуляцию (в тощей и толстой кишке). Данная работа является показательным примером того, как *L. reuteri* способствует постнатальному созреванию нейронов энтеральной нервной системы и оптимизации моторной функции кишечника [61].

4. Влияние на висцеральную боль и гиперчувствительность.

В восприятии боли участвуют две системы — ноцицептивная и антиноцицептивная. Ноцицептивная система, ответственная за прием, передачу болевых стимулов, а также реакцию на них, начинает функционировать внутриутробно и является достаточно зрелой у новорожденного ребенка. А ее антагонист — антиноцицептивная система, отвечающая за подавление болевых ощущений, — начинает формироваться позднее. Этот феномен, при котором система восприятия боли не является уравновешенной, может лежать в основе возникновения гиперчувствительности, когда минимальные стимулы приводят к выраженному и повышенному возбуждению сенсорных нейронов. Влияние *L. reuteri* на восприятие висцеральной боли и уменьшение явлений гиперчувствительности было продемонстрировано в эксперименте T. Kamiya и соавт. [62]. Типичным ответом на болевой стимул является снижение артериального давления и частоты сердечных сокращений. Авторами работы было отмечено, что прием *L. reuteri* в течение 9 дней предотвращал снижение частоты сердечных сокращений и артериального давления даже в ответ на растяжение толстой кишки, чего не наблюдалось в группе плацебо [62].

Уникальные свойства *L. reuteri* находят применение в клинической практике при коррекции ФРОП

Рис. 1. Эффективность лечения колик *L. reuteri* в сравнении с симетиконом
Fig. 1. The efficacy of colic treatment by *L. reuteri* in comparison with simethicone



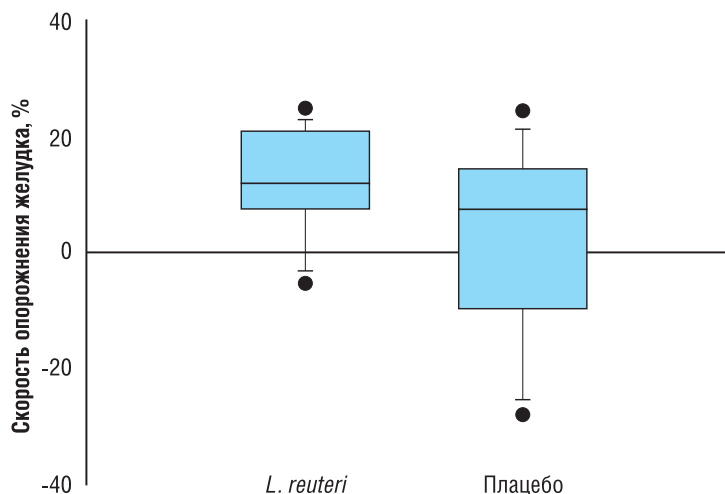
как у взрослых пациентов (синдром раздраженного кишечника), так и у детей первого года жизни. В работе F. Savino и соавт. [63] была установлена высокая эффективность штамма *L. reuteri* в коррекции младенческих колик по сравнению с традиционной терапией симетиконом. Эффект выражался в уменьшении на 50% и более продолжительности времени плача как эквивалента младенческих колик у 95% детей, получавших *L. reuteri*, и только у 7% детей, использовавших симетикон (рис. 1).

В 2016 г. был представлен метаанализ нового поколения, в котором были объединены и проанализированы индивидуальные данные пациентов (а не исследований) в отношении терапевтической эффективности *L. reuteri* штамм DSM 17938 при младенческих коликах [64]. Полученные результаты подтвердили высокую эффективность *L. reuteri* DSM 17938 в сокращении времени плача и коррекции младенческих колик у детей по сравнению с плацебо.

В основе лечебного эффекта *L. reuteri* при синдроме младенческих колик лежит ее комплексное воздействие на ключевые факторы развития этого состояния — нарушение состава микробиоты и воспаление, нарушение моторики и восприятия боли [56].

Рис. 2. Оценка клинической эффективности *L. reuteri* в коррекции срыгиваний по сравнению с плацебо (адаптировано по Indrio F., Riezzo G., Raimondi F., et al, 2011 [52]).

Fig. 2. Clinical efficacy of *L. reuteri* in regurgitation correction compared with placebo (adapted by Indrio F., Riezzo G., Raimondi F., et al, 2011).



Примечание. Дельта рассчитывалась как выраженная в процентном соотношении разница в опорожнении желудка до и после завершения диеты с использованием *L. reuteri*/плацебо. Статистический анализ при помощи критерия Манна–Уитни показал достоверную разницу между группами *L. reuteri*/плацебо ($p=0,001$).

Note. The delta was calculated as a percentage-wise difference in gastric emptying before and after completion of the diet with *L. reuteri*/placebo. Statistical analysis using the Mann-Whitney test showed a significant difference between the *L. reuteri*/placebo groups ($p = 0.001$).

В работе по оценке клинической эффективности *L. reuteri* при ФРОП, проведенной под руководством профессора Е. Корниенко [56], было показано, что *L. reuteri* как в составе смеси, так и в каплях способствовали устранению симптомов расстройств пищеварения, одновременной коррекции нарушений микробиоценоза и устранению признаков воспаления в кишечнике. В исследование было включено 102 ребенка в возрасте от 1 до 6 мес. Основную группу составили 62 ребенка с установленным в соответствии с Римскими критериями III диагнозом ФРОП. У всех (100%) детей основной группы наблюдались младенческие срыгивания, у 44 (71%) — младенческие колики, у 3 (4,9%) — функциональные запоры, у 44 (71%) — сочетание различных вариантов ФРОП. В зависимости от вида вскармливания дети основной группы получали в течение 28 дней пробиотический штамм *L. reuteri* либо в каплях (по 5 капель в день), либо в составе детской смеси, содержащей *L. reuteri*. Авторами отмечена положительная динамика в состоянии пациентов, которая выражалась снижением частоты младенческих коликов, срыгиваний, уменьшением частоты стула зеленого цвета и с примесью слизи, выраженности вздутия живота.

На основании результатов проведенных международных научных исследований штамму *L. reuteri* DSM 17938 присвоена степень доказательности 1a в отношении профилактики и 1b — в коррекции младенческих кишечных коликов [65].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Drossman DA, Dumitrascu DL. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. *J Gastrointest Liver Dis.* 2006;15(3):237–241.
- Drossman DA, Richer JE, Talley N, editors. *The functional gastrointestinal disorders. Diagnosis, pathophysiology and treatment. A multinational consensus.* Boston: Little, Brown & Co; 1994. 370 p.
- Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Хавкин А.И., Эйберман А.С. *Функциональные нарушения органов пищеварения у детей.* — М.; 2005. — 36 с. [Bel'mer SV, Gasilina TV, Khavkin AI, Eiberman AS. *Funktsional'nye narusheniya organov pishchevareniya u detei.* Moscow; 2005. 36 p. (In Russ).]
- Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6(5):306–314. doi: 10.1038/nrgastro.2009.35.
- Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res.* 2002;53(4):865–871. doi: 10.1016/S0022-3999(02)00429-4.
- Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2014;146(6):1500–1512. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.037.
- Хавкин А.И., Жихарева Н.С. Подходы к лечению синдрома раздраженного кишечника у детей // *Вопросы современной педиатрии.* — 2004. — Т.3. — №2 — С. 30–34. [Khavkin AI, Zhigareva NS. Different approaches to treatment of irritable bowel syndrome in children. *Current pediatrics.* 2004;3(2):30–34. (In Russ).]
- 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.
- Savino F, Castagno E, Bretto R, et al. A prospective 10-year study on children who had severe infantile colic. *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94(449):129–132. doi: 10.1080/08035320510043691.
- Romanello S, Spiri D, Marcuzzi E, et al. Association between childhood migraine and history of infantile colic. *JAMA.* 2013;309(15):1607–1612. doi: 10.1001/jama.2013.747.
- 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.
- Rautava P, Lehtonen L, Helenius H, Sillanpaa M. Infantile colic: child and family three years later. *Pediatrics.* 1995;96(1 Pt 1):43–47.
- Wolke D, Rizzo P, Woods S. Persistent infant crying and hyperactivity problems in middle childhood. *Pediatrics.* 2002;109(6):1054–1060. doi: 10.1542/peds.109.6.1054.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ФРОП рассматриваются как нарушения коммуникации в оси кишечник–мозг. Учитывая, что работа оси начинается очень рано, также возможно и раннее развитие нарушений в ее работе, типичным проявлением которых в раннем возрасте являются ФРОП, которые в свою очередь могут приводить к неблагоприятным эффектам в отношении здоровья ребенка в будущем. Применение продуктов детского питания, содержащих пробиотические штаммы с доказанной эффективностью (*L. reuteri* DSM 17938), позволит предупредить или провести своевременную коррекцию ФРОП у детей грудного возраста и избежать возникновения неблагоприятных отдаленных последствий этих состояний.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при поддержке ООО «Нестле Россия».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е.Г. Макарова и С.Е. Украинцев являются сотрудниками компании ООО «Нестле Россия».

ORCID

Е.Г. Макарова

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

С.Е. Украинцев

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

- Rao MR, Brenner RA, Schisterman EF, et al. Long term cognitive development in children with prolonged crying. *Arch Dis Child.* 2004;89(11):989–992. doi: 10.1136/adc.2003.039198.
- Wolke D, Schmid G, Schreier A, Meyer R. Crying and feeding problems in infancy and cognitive outcome in preschool children born at risk: a prospective population study. *J Dev Behav Pediatr.* 2009;30(3):226–238. doi: 10.1097/DBP.0b013e3181a85973.
- 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.
- Сорвачева Т.Н., Пашкевич В.В. Функциональные нарушения ЖКТ у грудных детей: методы коррекции // *Лечащий врач.* — 2006. — №4 — С. 40–46. [Sorvacheva TN, Pashkevich VV. *Funktsional'nye narusheniya ZhKT u grudnykh detei: metody korrektsii. Practitioner.* 2006;(4):40–46. (In Russ).]
- Martin AJ, Pratt N, Kennedy JD, et al. Natural history and familial relationships of infant spilling to 9 years of age. *Pediatrics.* 2002;109(6):1061–1067. doi: 10.1542/peds.109.6.1061.
- Loening-Baucke V. Constipation in early childhood: patient characteristics, treatment, and longterm follow up. *Gut.* 1993;34(10):1400–1404. doi: 10.1136/gut.34.10.1400.
- Molloy CA, Manning-Courtney P. Prevalence of chronic gastrointestinal symptoms in children with autism and autistic spectrum disorders. *Autism.* 2003;7(2):165–171. doi: 10.1177/1362361303007002004.
- Niehus R, Lord C. Early medical history of children with autism spectrum disorders. *J Dev Behav Pediatr.* 2006;27(2):S120–127. doi: 10.1097/00004703-200604002-00010.
- Valicenti-McDermott M, McVicar K, Rapin I, et al. Frequency of gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorders and association with family history of autoimmune disease. *J Dev Behav Pediatr.* 2006;27(2 Suppl):S128–136. doi: 10.1097/00004703-200604002-00011.
- McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2014;133(5):872–883. doi: 10.1542/peds.2013-3995.
- Foster J, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013;36(5):305–312. doi: 10.1016/j.tins.2013.01.005.
- Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(8):1155–1162. doi: 10.1111/nmo.12378.

26. Mayer EA, Padua D, Tillisch K. Altered brain-gut axis in autism: comorbidity or causative mechanisms? *Bioessays*. 2014;36(10):933–939. doi: 10.1002/bies.201400075.
27. Song YL, Liu CX, Finegold SA. Real-time PCR quantitation of clostridia in feces of autistic children. *Appl Environ Microbiol*. 2004;70(11):6459–6465. doi: 10.1128/Aem.70.11.6459-6465.2004.
28. Simren M, Barbara G, Flint HJ, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2013;62(1):159–176. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302167.
29. Mayer EA, Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Annu Rev Med*. 2011;62:381–396. doi: 10.1146/annurev-med-012309-103958.
30. Berrill JW, Gallacher J, Hood K, et al. An observational study of cognitive function in patients with irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25(11):918–E704. doi: 10.1111/nmo.12219.
31. Crouzet L, Gaultier E, Del'Homme C, et al. The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25(4):e272–e282. doi: 10.1111/nmo.12103.
32. Kunze WA, Mao YK, Wang BX, et al. Lactobacillus reuteri enhances excitability of colonic AH neurons by inhibiting calcium-dependent potassium channel opening. *J Cell Mol Med*. 2009;13(8b):2261–2270. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00686.x.
33. Iyer LM, Aravind L, Coon SL, et al. Evolution of cell-cell signaling in animals: did late horizontal gene transfer from bacteria have a role? *Trends Genet*. 2004;20(7):292–299. doi: 10.1016/j.tig.2004.05.007.
34. Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, et al. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;303(11):G1288–1295. doi: 10.1152/ajpgi.00341.2012.
35. Sobko T, Huang LY, Midtvedt T, et al. Generation of NO by probiotic bacteria in the gastrointestinal tract. *Free Radic Biol Med*. 2006;41(6):985–991. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.06.020.
36. Schicho R, Krueger D, Zeller F, et al. Hydrogen sulfide is a novel prosecretory neuromodulator in the guinea-pig and human colon. *Gastroenterology*. 2006;131(5):1542–1552. doi: 10.1053/j.gastro.2006.08.035.
37. Myint AM, Kim YK. Cytokine-serotonin interaction through IDO: a neurodegeneration hypothesis of depression. *Med Hypotheses*. 2003;61(5-6):519–525. doi: 10.1016/S0306-9877(03)00207-X.
38. Appel E, Kolman O, Kazimirsky G, et al. Regulation of GDNF expression in cultured astrocytes by inflammatory stimuli. *Neuroreport*. 1997;8(15):3309–3312. doi: 10.1097/00001756-199710200-00023.
39. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*. 2003;54(1):70–75. doi: 10.1016/S0006-3223(03)00181-1.
40. Kimura I, Inoue D, Maeda T, et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(19):8030–8035. doi: 10.1073/pnas.1016088108.
41. Grider JR, Piliand BE. The peristaltic reflex induced by short-chain fatty acids is mediated by sequential release of 5-HT and neuronal CGRP but not BDNF. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;292(1):G429–G437. doi: 10.1152/ajpgi.00376.2006.
42. Vecsey CG, Hawk JD, Lattal KM, et al. Histone deacetylase inhibitors enhance memory and synaptic plasticity via CREB: CBP-dependent transcriptional activation. *J Neurosci*. 2007;27(23):6128–6140. doi: 10.1523/Jneurosci.0296-07.2007.
43. Stefanko DP, Barrett RM, Ly AR, et al. Modulation of long-term memory for object recognition via HDAC inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(23):9447–9452. doi: 10.1073/pnas.0903964106.
44. Gecke K, Roka R, Ferrier L, et al. Increased faecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients: a colonic luminal factor impairing colonic permeability and sensitivity. *Gut*. 2008;57(5):591–599. doi: 10.1136/gut.2007.140210.
45. Carroll IM, Ringel-Kulka T, Ferrier L, et al. Fecal protease activity is associated with compositional alterations in the intestinal microbiota. *PLoS One*. 2013;8(10):e78017. doi: 10.1371/journal.pone.0078017.
46. Collins SM, Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. *Gastroenterology*. 2009;136(6):2003–2014. doi: 10.1053/j.gastro.2009.01.075.
47. Theodorou V, Ait Belgnaoui A, Agostini S, Eutamene H. Effect of commensals and probiotics on visceral sensitivity and pain in irritable bowel syndrome. *Gut Microbes*. 2014;5(3):430–436. doi: 10.4161/gmic.29796.
48. Uribe A, Alam M, Johansson O, et al. Microflora modulates endocrine cells in the gastrointestinal mucosa of the rat. *Gastroenterology*. 1994;107(5):1259–1269. doi: 10.1016/0016-5085(94)90526-6.
49. Tortorella C, Neri G, Nussdorfer GG. Galanin in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (Review). *Int J Mol Med*. 2007;19(4):639–647. doi: 10.3892/ijmm.19.4.639.
50. Giordano R, Pellegrino M, Picu A, et al. Neuroregulation of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis in humans: effects of GABA-, mineralocorticoid-, and GH-Secretagogue-receptor modulation. *Scientific World Journal*. 2006;6:1–11. doi: 10.1100/tsw.2006.09.
51. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2010;126(3):e526–e533. doi: 10.1542/peds.2010-0433.
52. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, et al. Lactobacillus reuteri accelerates gastric emptying and improves regurgitation in infants. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(4):417–422. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02425.x.
53. Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M, et al. Lactobacillus reuteri (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatr*. 2010;157(4):598–602. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.04.066.
54. Romano C, Ferrau V, Cavataio F, et al. Lactobacillus reuteri in children with functional abdominal pain (FAP). *J Paediatr Child Health*. 2014;50(10):E68–71. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01797.x.
55. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: Comparison of two probiotic agents. *Pediatrics*. 2005;115(1):5–9. doi: 10.1542/peds.2004-1815.
56. Корниенко Е.А., Вагеманс Н.В., Нетребенко О.К. Младенческие кишечные колики: современные представления о механизмах развития и новые возможности терапии // *Современная педиатрия*. — 2010. — №5 — С. 176–183. [Kornienko EA, Vagemans NV, Netrebenco OK. Infant intestinal colics: the modern view about mechanisms of development and new abilities of treatment. *Sovremennaya pediatriya*. 2010;(5):176–183. (In Russ).]
57. Schaefer L, Auchtung T, Hermans K, et al. The antimicrobial compound reuterin (3-hydroxypropionaldehyde) induces oxidative stress via interaction with thiol groups. *Microbiology*. 2010;156(Pt 6):1589–1599. doi: 10.1099/mic.0.035642-0.
58. Нетребенко О.К., Корниенко Е.А., Кубалова С.С. Использование пробиотиков у детей с младенческими коликами // *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. — 2014. — Т.93. — №4 — С. 86–93. [Netrebenco OK, Kornienko EA, Kubalova SS. Ispol'zovanie probiotikov u detei s mladencheskimi kolikami. *Pediatriia*. 2014;93(4):86–93. (In Russ).]
59. Valeur N, Engel P, Carbajal N, et al. Colonization and immunomodulation by Lactobacillus reuteri ATCC 55730 in the human gastrointestinal tract. *Appl Environ Microbiol*. 2004;70(2):1176–1181. doi: 10.1128/Aem.70.2.1176-1181.2004.
60. Jakobsson T, Abrahamsson T, Blörgsten B, et al. The effect of oral supplementation of Lactobacillus reuteri, on the immunologic composition of breast milk: OP4-05. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(5):624. doi: 10.1097/00005176-200505000-00042.
61. Gabriela Bergonzelli Degonda (Bussigny), Magali Faure (Forel), Nicole Kusy (Montet). Lactobacillus Reuteri DSM 17938 for the Development of the Enteric Nervous System Patent Application (Application #20140363409); EP20110196138 20111230; Dec 11, 2014.
62. Kamiya T, Wang L, Forsythe P, et al. Inhibitory effects of Lactobacillus reuteri on visceral pain induced by colorectal distension in Sprague-Dawley rats. *Gut*. 2006;55(2):191–196. doi: 10.1136/gut.2005.070987.
63. Savino F, Pelle E, Palumeri E et al. Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics*. 2007;119(1):e124–130. doi: 10.1542/peds.2006-1222.
64. wpengine.net [Internet]. Cabana MD, Chau K, D'Amico FJ, et al. *Is Lactobacillus reuteri DSM 17938 effective for the treatment of infant colic?* Results from an International Individual Participant Data Meta-Analysis (IPDMA). Murdoch Childrens Research Institute and The Royal Children's Hospital Centre for Community Child Health [cited 2017 Aug 29]. Available from: <http://4cau4jsaler1zglkq3wnmje1.wpengine.netdna-cdn.com/wp-content/uploads/2016/06/group-1-approved.pdf>.
65. Cruchet S, Furnes R, Maruy A, et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts. *Pediatric Drugs*. 2015;17(3):199–216. doi: 10.1007/s40272-015-0124-6.