

## Роль пробиотиков в коррекции нарушений желудочно-кишечного тракта у детей

Д. А. Хавкина

П. В. Чухляев

Т. А. Руженцова<sup>1</sup>, доктор медицинских наук

ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия

**Резюме.** В статье представлен обзор исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности пробиотиков в комплексной терапии нарушений желудочно-кишечного тракта у детей различного возраста. Отмечено, что ежедневное применение препаратов, содержащих *Lactobacillus reuteri protectis* в виде капель, растворенных в грудном молоке или смеси, существенно снижает длительность плача, увеличивает количество и качество дефекаций, снижает количество регургитаций. Кроме того, *L. reuteri protectis* обладают противовоспалительным, противомикробным и противовирусным действием, участвуют в цитомукопротекции за счет образования специфических биопленок на слизистой кишечника, а также продуцируют гамма-аминомасляную кислоту – основной нейрорегулятор моторной функции кишечника. Эти свойства обуславливают эффективность штамма в лечении и профилактике синдрома раздраженного кишечника, функциональной абдоминальной боли, а также гастрита и язвенной болезни, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. В большинстве исследований отмечена важная роль пробиотического штамма *L. reuteri* DSM 17938 (*protectis*) в коррекции функциональной дисфункции желудочно-кишечного тракта у детей различного возраста.

**Ключевые слова:** младенческие колики, пробиотики, регургитация, функциональные запоры, функциональные нарушения, *Lactobacillus reuteri protectis*, *L. reuteri* DSM 17938.

**Для цитирования:** Хавкина Д. А., Чухляев П. В., Руженцова Т. А. Роль пробиотиков в коррекции нарушений желудочно-кишечного тракта у детей // Лечебный Врач. 2021; 6 (24): 22-26. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.005

## The role of probiotics in the correction of the gastrointestinal disorders in children

D. A. Khavkina, P. V. Chukhliaev, T. A. Ruzhentsova<sup>1</sup>

Gabrichesky research institute for epidemiology and microbiology, Moscow, Russia

**Abstract.** The article presents a review of studies devoted to the study of the effectiveness and safety of probiotics in the complex therapy of gastrointestinal disorders in children of various ages. It is noted that the daily use of drugs containing *Lactobacillus reuteri protectis* in the form of drops dissolved in breast milk, or a mixture, significantly reduces the duration of crying, increases the number and quality of defecation, reduces the number of regurgitations. In addition, *L. reuteri protectis* has anti-inflammatory, antimicrobial and antiviral effects, participates in cytomucoprotection due to the formation of specific biofilms on the intestinal mucosa, and also produces gamma-amino-butyric acid – the main neuroregulator of intestinal motor function. These properties determine the effectiveness of the strain in the treatment and prevention of irritable bowel syndrome, functional abdominal pain, as well as gastritis and peptic ulcer disease associated with *Helicobacter pylori*. Most studies have noted the important role of the probiotic strain *L. reuteri* DSM 17938 (*protectis*) in the correction of functional gastrointestinal dysfunction in children of various ages.

**Keywords:** functional constipation, functional disorders, infant colic, *Lactobacillus reuteri protectis*, *L. reuteri* DSM 17938, probiotics, regurgitation.

**For citation:** Khavkina D. A., Chukhliaev P. V., Ruzhentsova T. A. The role of probiotics in the correction of the gastrointestinal disorders in children // Lechaschy Vrach. 2021; 6 (24): 22-26. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.005

**K**оррекция нарушений функции желудочно-кишечного (ЖКТ) тракта у детей раннего возраста (от 0 до 2 лет) – одна из наиболее частых задач в практике педиатра. Это обусловлено отсутствием сформированной ферментативной системы, незрелостью

иммунного ответа, особенностями морфологии и нейрорегуляции. Для качественного расщепления белков, жиров и углеводов, синтеза биогенных аминов, стимуляции глюко-неогенеза необходимо функционирование представителей нормальной микрофлоры – бифидо- и лактобактерий, что было показано по результатам проведенных исследований [1, 2]. Доказательная база по эффективности и безопас-

<sup>1</sup>Контактная информация: ruzhencova@gmail.com

ности применения пробиотических препаратов при различных вариантах дисфункции ЖКТ у детей огромна. Их применяют как в виде монотерапии, так и в составе схем комплексного лечения и профилактики антибиотик-ассоциированной диареи, синдрома раздраженного кишечника, функциональной диспепсии, регургитации, язвенной болезни и другой патологии.

Пробиотики, рекомендованные к использованию, должны соответствовать следующим критериям: 1) выживание в кишечной среде; 2) неизменность состава и жизнедеятельности микроорганизмов, входящих в препарат, в течение всего срока хранения; 3) высокая степень адгезивных свойств и antagonизм к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам; 4) невозможность угнетения нормальной микрофлоры кишечника; 5) резистентность к антибиотикам [3-5].

Несмотря на обилие современных пробиотических препаратов, разнообразие их составов и форм применения, при выборе терапии у самых маленьких пациентов необходимо ориентироваться на наиболее изученные с точки зрения безопасности и эффективности микроорганизмы. При выборе монокомпонентных препаратов снижается вероятность возникновения индивидуальных реакций непереносимости [6-7].

В современной научной литературе, основанной на анализе эффективности и безопасности различных клинических исследований, подчеркивается, что при функциональных нарушениях ЖКТ у детей, в том числе раннего возраста, наиболее предпочтительно использование препаратов, содержащих в своем составе штамм *L. reuteri* DSM 17938 (*protectis*). В отличие от других штаммов он обладает не только высокой способностью к адгезии, но и формирует биопленки на слизистой оболочке кишечника, что в значительной степени подавляет воспаление и обуславливает цитопротекцию. Кроме того, *L. reuteri* DSM 17938 продуцируют различные типы молекул, обладающих противомикробными, противовирусными и противогрибковыми свойствами, среди которых хорошо изучен реутерин [8, 9]. Важной особенностью этого штамма является способность выделять гамма-аминомасляную кислоту – ключевой нейрорегулятор моторной функции кишечника. Также *L. reuteri* продуцируют молочную кислоту и короткоцепочечные жирные кислоты [10, 11].

Установлено, что по распространенности среди форм желудочно-кишечных расстройств у детей раннего возраста преобладают регургитация – в 23% случаев, младенческая колика (21% в структуре заболеваемости) и функциональный запор (18%).

Младенческая колика – это многофакторное расстройство, включающее нарушение моторики кишечника, висцеральную гиперчувствительность, кишечное воспаление, изменения состава микробиоты. У младенцев с коликой преобладают колиподобные палочки, в то время как популяция лактобацилл снижена. Клинически колика проявляется, как правило, в возрасте младше 5 месяцев систематическими длительными периодами плача и раздражительности.

Функциональными запорами у детей в возрасте до 4 лет следует считать дисфункцию ЖКТ, сопровождающуюся



снижением количества актов дефекации до 2 в неделю, болезненные тенезмы, твердую консистенцию стула.

Под регургитацией понимают от двух и более срыгиваний в день у здоровых детей в возрасте от 3 до 12 месяцев, при отсутствии рвоты, затруднений в акте приема пищи, глотания или дыхания.

Пробиотический штамм *L. reuteri* *protectis* способен комплексно воздействовать на ЖКТ, снижая уровень кальпротектина, что обуславливает общее противовоспалительное действие, сокращая длительность и интенсивность различных симптомов: срыгиваний, плача, абдоминальных болей, нарушения стула, что способствует благоприятному психоэмоциональному фону, усвоению питательных веществ и улучшает показатели развития ребенка.

Одним из наиболее показательных было исследование F. Savino с соавт., результаты которого были представлены в 2007 г. (рис. 1) [12].

Как видно из рис. 1, число детей со снижением продолжительности плача более чем в 2 раза при терапии препаратом, содержащим *Lactobacillus reuteri* *protectis*, было примерно в 10 раз больше, чем при применении традиционно назначаемого симетикона. Эти результаты подтвердились и в других исследованиях, проведенных F. Savino с соавт., результаты которых были опубликованы в 2010 г., а затем (еще два исследования) – в 2015 г. [13-15].

В 2013 г. в Медицинском университете Варшавы (Польша) были проведены другие исследования с целью определения пользы применения *Lactobacillus reuteri* *protectis* у детей с коликами на фоне грудного вскармливания (рис. 2) [16].

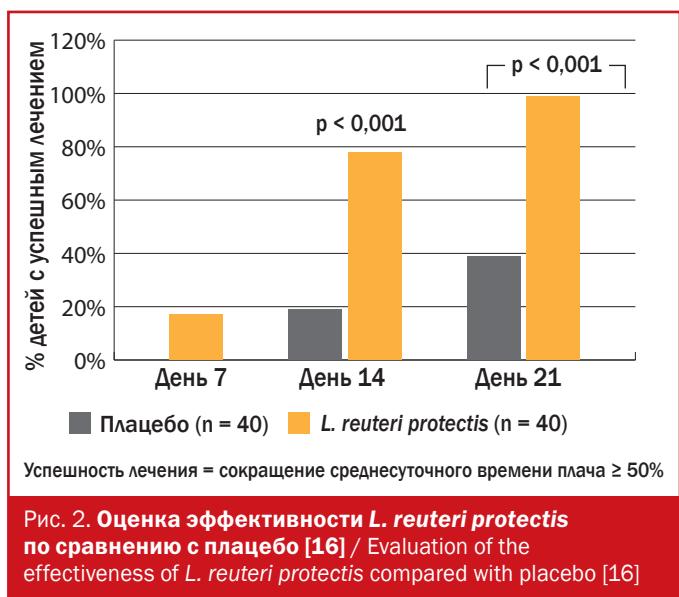


Рис. 2. Оценка эффективности L. reuteri protectis по сравнению с плацебо [16] / Evaluation of the effectiveness of L. reuteri protectis compared with placebo [16]

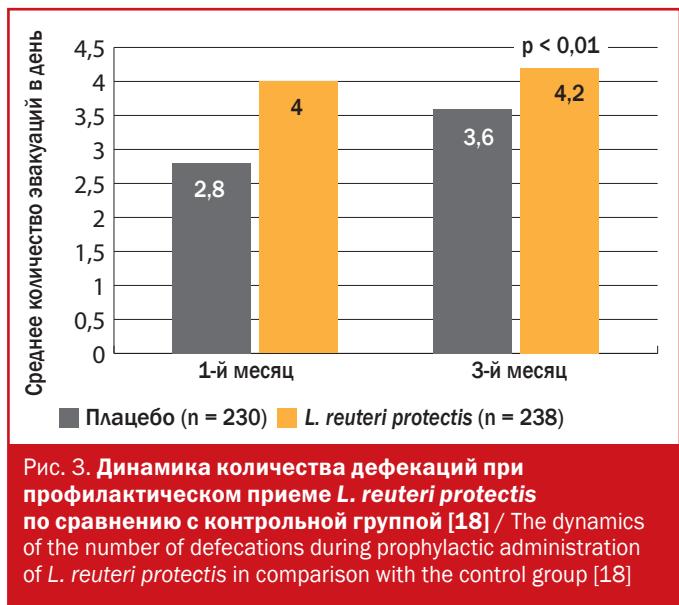


Рис. 3. Динамика количества дефекаций при профилактическом приеме L. reuteri protectis по сравнению с контрольной группой [18] / The dynamics of the number of defecations during prophylactic administration of L. reuteri protectis in comparison with the control group [18]

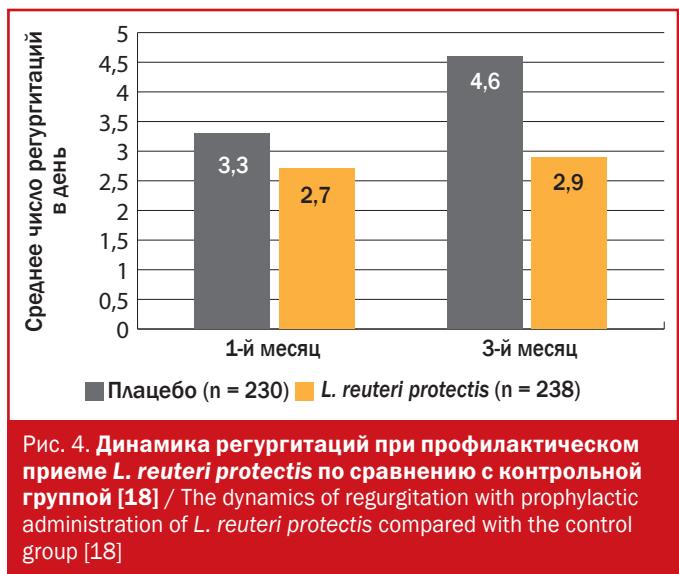


Рис. 4. Динамика регургитаций при профилактическом приеме L. reuteri protectis по сравнению с контрольной группой [18] / The dynamics of regurgitation with prophylactic administration of L. reuteri protectis compared with the control group [18]

Наиболее значимые результаты были представлены P. Gutiérrez-Castrellon с соавт. в систематическом обзоре [17]. Используя модель случайного эффекта, авторы проанализировали 32 исследования с участием 2242 пациентов, получавших различные виды терапии колик, включающие применение *Lactobacillus reuteri protectis*, диету, массаж, лекарственные растения, обезболивающие препараты и акупунктуру. Наибольший позитивный эффект отмечен при использовании *Lactobacillus reuteri protectis* ( $p < 0,001$ ) [17]. Indrio et al. (2014) показали, что использование всего 5 капель в день *L. reuteri protectis* по сравнению с плацебо в двойном слепом многоцентровом исследовании с участием 468 детей оказалось значительно более эффективным не только в коррекции колик, но и в уменьшении частоты регургитации и нарушений моторной функции ЖКТ (рис. 3-4) при профилактическом приеме [18].

Одной из серьезных проблем педиатрической практики остается вопрос резистентности *Helicobacter pylori* к применяемым антимикробным препаратам и, как следствие, устойчивые воспалительные изменения желудка с вероятностью развития эрозий и язв. Исследования показали, что *L. reuteri* DSM 17938 способствуют эрадикации этого возбудителя. Так, сотрудники Высшей медицинской школы Ганновера и Экспериментально-исследовательского клинического центра в Берлине провели исследование с участием 364 пациентов, в котором оценили влияние *L. reuteri* DSM 17938 на скорость элиминации *Helicobacter pylori* по сравнению с плацебо. Результат оценивали по данным уреазного теста. Действие *L. reuteri* DSM 17938 было наиболее значимо по сравнению с группой, получавшей плацебо, при высоких цифрах колонизации [19]. Позднее R. Francavilla и соавт. подтвердили это действие штамма на другой популяции [20].

Изучение этих фактов привело к выводу, что антимикробное действие *L. reuteri* DSM 17938 проявляется за счет продукции особого вещества – реутерина, подавляющего рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Открытие и исследование свойств этого вещества дало объяснение и другим свойствам, отличающим *L. reuteri* *protectis* от других. Было показано, что реутерин, действуя антагонистически против значительного числа неблагоприятных для здоровья ребенка патогенов, способствует формированию нормальной микробиоты, обуславливает противовоспалительное действие штамма и оказывает регулирующее действие на моторную функцию кишечника, что объясняет его действие при синдроме раздраженного кишечника. Эта патология характерна для детей более старшего возраста и взрослых [21, 22]. Диагноз, как правило, сложен для педиатра, требует выяснения причин, исключения большого спектра различных патологических состояний и последующего непростого подбора схемы терапии. В последние годы в ряде исследований была доказана как непосредственная, так и опосредованная роль нарушений микрофлоры среди факторов, участвующих в формировании синдрома раздраженного кишечника [23, 24]. В работах было показано, что различные действующие как разновидности стресса механизмы: и психоэмоциональные нагрузки, и инфекционные

Таблица

**Исследования, посвященные влиянию изучению эффективности пробиотиков в терапии функциональных абдоминальных болей у детей различного возраста / Studies focusing on the impact the effectiveness of probiotics in the treatment of functional abdominal pain in children of different ages**

Исследование	Пробиотический штамм	Облегчение боли при ФАБ	Продолжительность курса терапии	Количество участников исследования	Возраст
Z. Weizman et al (2014/2016) [25]	<i>L. reuteri protectis</i>	Да	4 недели	93	6-15
C. Romano et al (2014) [26]	<i>L. reuteri protectis</i>	Да	4 недели	52	6-16
R. Francavilla et al (2010) [28]	<i>L. rhamnosus GG</i>	Нет	8 недель	136	5-14
A. Gawronska et al (2007) [27]	<i>L. rhamnosus GG</i>	Нет	8 недель	104	6-16

агенты, и неправильное питание, и применение активных препаратов, в первую очередь антибиотиков, — способны приводить к нарушению микрофлоры, дефектам формирования защитного муцинового слоя, нарушениям пищеварительной и моторной функции. Это может становиться основой для синдрома раздраженного кишечника, абдоминальных болей, а при отсутствии своевременной коррекции приводить и к органической патологии.

Противовоспалительный эффект *L. reuteri* DSM 17938 был подтвержден в ряде исследований, посвященных оценке эффективности терапии функциональных абдоминальных болей у детей раннего возраста, результаты которых представлены в табл. Показательно, что применение *L. reuteri* DSM 17938 в течение 4 недель оказалось достаточно для облегчения болевого синдрома, в то время как пролонгированный восьминедельный курс применения другого варианта лактобактерий — *L. rhamnosus GG* не привел к нужному результату [20, 25-27].

## Заключение

Как видно из представленных исследований, препараты, содержащие *Lactobacillus reuteri protectis*, могут обеспечить поддержание и регуляцию физиологического равновесия микробиома в комплексной терапии нарушений ЖКТ у детей. Пробиотические компоненты необходимы для обеспечения нормальной функции кишечника и других органов. Их недостаток наиболее сильно отражается в первый год жизни ребенка, когда происходит наиболее интенсивное увеличение массы тела, рост и развитие систем организма при физиологической функциональной незрелости структур. Неблагоприятные экологические факторы, продукты питания с отсутствием достаточного количества витаминов, микроэлементов и пробиотиков, которые употребляет мать, приводят к недостатку крайне необходимых компонентов у ребенка. Очевидно, что в таких условиях следует назначать соответствующую корректирующую терапию. Необходимость применения пробиотиков в схемах терапии функциональных абдоминальных болей, синдрома раздраженного кишечника и заболеваний, ассоциированных с персистенцией *Helicobacter pylori*, у детей различного возраста сегодня уже не вызывает сомнений. В то же время исследования подтверждают наличие существенных различий в функциональной активности между имеющимися штаммами. Для практического применения, особенно при составлении схем терапии для детей, необходимо использовать только эффективные и безопасные пре-

параты с хорошо изученными особенностями. Среди большого числа пробиотических штаммов особыми свойствами, необходимыми для лечения и профилактики большого спектра функциональных нарушений и патологических состояний у детей, наряду с высокой степенью безопасности, выделяется *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, или *Lactobacillus reuteri protectis*. В России известны капли и таблетки БиоГая, содержащие именно этот штамм. Благодаря своим особенностям, этот препарат удобен для применения: небольшой объем — 5 капель или для детей старше 3 лет, — 1 жевательная таблетка содержат достаточное суточное количество действующего компонента. Нейтральный вкус капель и возможность непосредственного добавления препарата в грудное молоко или смесь для искусственного вскармливания способствуют лучшему усвоению, обеспечивают большую приверженность к терапии. ■

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

- Евсютина Ю. В. Пробиотики в профилактике и лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018; 2 (3): 18-22. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Probiotiki\\_vprofilaktikeilechenii\\_zabolevaniygheludochno-kishechnogo\\_trakta/](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Probiotiki_vprofilaktikeilechenii_zabolevaniygheludochno-kishechnogo_trakta/). [Yevsyutina Yu. V. Probiotiki v profilaktike i lechenii zabolevaniy zheludochno-kishechnogo trakta. [Probiotics in the prevention and treatment of diseases of the gastrointestinal tract.] // RMJ. Meditsinskoye obozreniye. 2018; 2 (3): 18-22. Rezhim dostupa: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Probiotiki\_vprofilaktikeilechenii\_zabolevaniygheludochno-kishechnogo\_trakta/]
- Mischke M., Plösch T. The Gut Microbiota and their Metabolites: Potential Implications for the Host Epigenome // Adv Exp Med Biol. 2016; 902: 33-44. DOI: 10.1007/978-3-319-31248-4\_3.
- Руженцова Т. А. Роль пробиотиков в формировании иммунитета // Лечаший Врач. 2018; 4: 27. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2018/04/15436940/>. [Ruzhentsova T. A. Rol' probiotikov v formirovaniy immuniteta. [The role of probiotics in the formation of immunity.] // The Lechaschi Vrach Journal. 2018; 4: 27. Rezhim dostupa: https://www.lvrach.ru/2018/04/15436940/]
- Андреева И. В., Стецюк О. У. Место пробиотиков в практических рекомендациях по гастроэнтерологии: реальность и ближайшие перспективы // Consilium Medicum. 2018; 20 (8): 67-72. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.8.67-72.5.

[Andreyeva I. V., Stetsyuk O. U. Mesto probiotikov v prakticheskikh rekomendatsiyakh po gastroenterologii: real'nost' i blizhayshiye perspektivy. [The place of probiotics in practice guidelines for gastroenterology: reality and near-term prospects.] // Consilium Medicum. 2018; 20 (8): 67-72. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.8.67-72.5.]

5. Guarner F., Sanders M. E., Eliakim R. et al. World Gastroenterology Organization practice guideline: Probiotics and prebiotics. 2017. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf>.

6. Goldenberg J. Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C. K.-F., Beardsley J., Mertz D., Johnston B. C. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children // Cochrane Database Syst Rev. 2017; 12: CD006095 [Электронный ресурс]. DOI: 10.1002/14651858. CD006095.pub4.

7. Руженцова Т. А., Хавкина Д. А., Плоскирева А. А., Мешкова Н. А. Рациональные подходы к терапии нарушений функции желудочно-кишечного тракта у детей // Медицинский Совет. 2020; 1: 106-112. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-1-106-112.

[Ruzhentsova T. A., Khavkina D. A., Ploskireva A. A., Meshkova N. A. Ratsional'nyye podkhody k terapii narusheniy funktsiy zheludochno-kishechnogo trakta u detey. [Rational approaches to the treatment of disorders of the gastrointestinal tract function in children.] // Meditsinskij Sovet. 2020; 1: 106-112. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-1-106-112.]

8. Dobrogosz W. J., Casas I. A., Pagano G. A., Talarico T. L., Sjoberg B.-M., Karlsson M. Lactobacillus reuteri and the enteric microbiota. In: The Regulatory and Protective Role of the Normal Microflora. Eds.: Grubb R., Midtvedt T., Norin E., Macmillian LTD. London. 1989: 283-292.

9. Cadieux P., Wind A., Sommer P., Schaefer L., Crowley K., Britton R. A., Reid G. Evaluation of reuterin production in urogenital probiotic Lactobacillus reuteri RC-14. Appl. Environ. // Microbiol. 2008; 74: 4645-4649. DOI: 10.1128/AEM.00139-08.

10. Wu R. Y. Lactobacillus: A probiotic modulator of gastrointestinal motility // Mediator. 2011; 19: 16-18.

11. Casas I. A., Dobrogosz W. J. Validation of the probiotic concept: Lactobacillus reuteri confers broad-spectrum protection against disease in humans and animals // Microbial Ecol Health Dis. 2000; 12 (4): 247-285. DOI: 10.1080/08910600050216246-1.

12. Savino F., Pelle E., Palumeri E., Oggero R., Miniero R. Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study // Pediatrics. 2007; 119: e124-e130. DOI: 10.1542/peds.2006-1222.

13. Savino F., Cordisco L., Tarasco V., Palumeri E., Calabrese R., Oggero R. et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Pediatrics. 2010; 126: e526-e533. DOI: 10.1542/peds.2010-0433.

14. Savino F., Ceratto S., Poggi E., Cartosio M. E., Cordero M. L., Giannattasio A. Preventive effects of oral probiotic on infantile colic: a prospective, randomised, blinded, controlled trial using Lactobacillus reuteri DSM 17938 // Benef. Microbes. 2015; 6: 245-251. DOI: 10.3920/BM2014.0090.

15. Savino F., Fornasero S., Ceratto S., De Marco A., Mandras N., Roana J. et al. Probiotics and gut health in infants: a preliminary case-control observational study about early treatment with Lactobacillus reuteri DSM 17938 // Clin. Chim. Acta. 2015; 451 (A): 82-87. DOI: 10.1016/j.cca.2015.02.027.

16. Szajewska H., Gyrczuk E., Horvath A. Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Pediatr. 2013; 162: 257-262. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.08.004.

17. Gutierrez-Castrellon P., Lopez-Velazquez G., Diaz-Garcia L., Jimenez-Gutierrez C., Mancilla-Ramirez J., Estevez-Jimenez J. et al. Diarrhea in preschool children and Lactobacillus reuteri: a randomized controlled trial // Pediatrics. 2014; 133: e904-e909. DOI: 10.1542/peds.2013-0652.

18. Indrio F., Di Mauro A., Riezzo G., Civardi E., Intini C., Corvaglia L. et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial // JAMA Pediatr. 2014; 168: 228-233. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.4367.

19. Бусяхн А., Джордан Д., Мелинг Х., Хольц К., Ария С., Ланг К. Уменьшение количества Helicobacter pylori с помощью Lactobacillus reuteri DSMZ17648 // Лечашний Врач. 2015; 2: 52-56. [Busyakhn A., Dzhordan D., Meling Kh., Khol'ts K., Ariya S., Lang K. Umen'sheniye kolichestva Helicobacter pylori s pomoshch'yu Lactobacillus reuteri DSMZ17648. [Reducing Helicobacter pylori with Lactobacillus reuteri DSMZ17648] // The Lechaschi Vrach Journal. 2015; 2: 52-56.]

20. Francavilla R., Polimeno L., Demichina A., Maurogiovanni G., Principi B., Scaccianoce G. et al. Lactobacillus reuteri strain combination in Helicobacter pylori infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // J. Clin. Gastroenterol. 2014; 48: 407-413. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000007.

21. Нижевич А. А., Гимазетдинова Р. Ш., Якупова Г. М., Туйгунов М. М., Валиуллина А. Я. Синдром раздраженного кишечника у детей и подростков: клиническая картина и семейные факторы риска // Практическая медицина. 2018; 2 (113): 57-61. [Nizhevich A. A., Gimazetdinova R. Sh., Yakupova G. M., Tuygunov M. M., Valiulina A. Ya. Sindrom razdrazhennogo kishechnika u detey i podrostkov: klinicheskaya kartina i semeynyye faktory riska. [Irritable bowel syndrome in children and adolescents: clinical presentation and familial risk factors.] // Prakticheskaya meditsina. 2018; 2 (113): 57-61.]

22. Хавкин А. И., Жихарева Н. С. Подходы к лечению синдрома раздраженного кишечника у детей // Вопросы современной педиатрии. 2004; 3 (2): 30-34. [Khavkin A. I., Zhikhareva N. S. Podkhody k lecheniyu sindroma razdrazhennogo kishechnika u detey. [Approaches to the treatment of irritable bowel syndrome in children.] // Voprosy sovremennoy pediatrii. 2004; 3 (2): 30-34.]

23. Mentella M. C., Scaldaferri F., Pizzoferrato M., Gasbarrini A., Miggiano G. A. D. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review // Nutrients. 2020; 12: 944. DOI: 10.3390/nu12040944.

24. Carabotti M., Scitocco, Maselli M., Severi C. The gut-brain axis: interaction between enteric microbiota, central and enteric nervous system // Annals of Gastroenterol. 2015; 28: 203-209. Электронный доступ: PMC4367209.

25. Weizman Z., Abu-Abed J., Binsztok M. Lactobacillus reuteri DSM-17938 for the management of functional abdominal pain in childhood: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Pediatr. 2016; 174: 160. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.04.003.

26. Romano C., Ferrau V., Cavataio F., Iacono G., Spina M., Lionetti E. et al. Lactobacillus reuteri in children with functional abdominal pain (FAP) // J. Paediatr. Child Health. 2014; 50: e68-e71. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2010.01797.x.

27. Gawronska A., Dziechciarz P., Horvath A. et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of Lactobacillus GG for abdominal pain disorders in children // Aliment Pharmacol Ther. 2007; 25 (2): 177-184.

28. Francavilla R., Muniella V., Magista A. M. Randomised placebo controlled study of Lactobacillus GG in infants with abdominal pain // Pediatrics. 2010; 126 (6): e1445-e1452. DOI: 10.1542/peds.2010-0467.