

Пребиотик лактулоза в питании детей первого года жизни

Е.А. Яблокова ✉, И.В. Сичинава, С.Б. Крутихина, И.В. Озерская

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Оценить влияние пребиотика лактулозы на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта и кишечного микробиома младенцев с запорами на основании данных отечественных и иностранных публикаций.

Основные положения. Множественные положительные влияния грудного вскармливания на здоровье матери и ребенка неповторимы, однако более 50% детей в РФ вскармливаются искусственно, а выбор формулы искусственного вскармливания является принципиальным и определяющим дальнейшее состояние здоровья младенца. В обзоре описана роль развития кишечной микробиоты в состоянии здоровья ребенка, в зарождении и функционировании оси «головной мозг — кишечник — микробиота», в генезе функциональных расстройств органов пищеварения, самое частое из которых у младенцев — запор. В статье рассматриваются вопросы использования лактулозы в диетическом питании детей первого года жизни, прежде всего с функциональными запорами.

Заключение. Многоуровневое действие пребиотика лактулозы позволяет применять его по значительному количеству терапевтических показаний. Обосновано включение лактулозы в состав смесей для питания детей первого года жизни. Приведен отечественный и иностранный опыт применения обогащенных лактулозой смесей в питании детей первого года жизни.

Ключевые слова: дети, лактулоза, адаптированные молочные смеси, функциональный запор.

Для цитирования: Яблокова Е.А., Сичинава И.В., Крутихина С.Б., Озерская И.В. Пребиотик лактулоза в питании детей первого года жизни. Доктор.Ру. 2024;23(3):62–66. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-62-66

Prebiotic Lactulose in the Diet of Infants

E.A. Yablokova ✉, I.V. Sichinava, S.B. Krutikhina, I.V. Ozerskaia

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Trubetskaya Str., build. 2, Moscow, Russian Federation 119048

ABSTRACT

Aim. To evaluate the effect of the lactulose prebiotic on the functional state of the gastrointestinal tract and the state of the intestinal microbiome of infants with constipation based on data from Russian and foreign publications.

Key points. The multiple positive effects of breastfeeding on the health of mother and child are unique. However, more than 50% of children in the Russian Federation are artificially fed, and the choice of formula for artificial feeding is fundamental and determines the further state of the baby's health. The review describes on the role of the development of the intestinal microbiota in the child's health, examines the origin and functioning of the “brain — intestine — microbiota” axis, its role in the genesis of functional gastrointestinal disorders (FGID) in children — the most common FGID in infants — functional constipation. The article discusses the use of lactulose in the dietary nutrition of infants, primarily with functional constipation.

Conclusion. The multilevel action of prebiotic lactulose allows it use it for a significant number of therapeutic indications. Lactulose-enriched formulas for the nutrition of children of the first year of life is justified. The article The article contains the Russian and foreign experience of using lactulose-enriched formulas in the nutrition of children of the first year of life.

Keywords: children, lactulose, formulas, functional constipation.

For citation: Yablokova E.A., Sichinava I.V., Krutikhina S.B., Ozerskaia I.V. Prebiotic lactulose in the diet of infants. Doctor.Ru. 2024;23(3):62–66. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-62-66

Исключительно грудное вскармливание является оптимальным и достаточным питанием для ребенка до 6-месячного возраста. Оно считается залогом адекватного роста и развития ребенка, его потенциальная польза определяется множеством быстрых и отдаленных положительных эффектов для здоровья ребенка и его матери. Однако, несмотря на инициативы Всемирной организации здравоохранения и ЮНИСЕФ (United Nations International Children's Emergency Fund) по поддержке грудного вскармливания, менее 50% младенцев по всему миру в возрасте до 6 месяцев получают исключительно грудное молоко [1]. По данным Федеральной службы статистики (Росстат), на 2022 год доля детей на грудном вскармливании в воз-

расте от 3 до 6 мес. в России составляла 44,5%, детей с 6 до 12 мес. — 37,6% [2]¹.

Дети, лишенные грудного молока, получают адаптированные молочные смеси. Широкий ассортимент таких смесей делает непростым выбор самой подходящей из них. Педиатр и родители ребенка должны учесть ряд целый факторов — логично, что формулы смесей для здоровых детей и для детей с различными расстройствами и заболеваниями (функциональными расстройствами органов пищеварения (ФРОП), аллергией к белкам коровьего молока, наследственными болезнями обмена и проч.) должны различаться.

Правильный выбор адаптированной молочной смеси является крайне ответственным шагом, поскольку современные

✉ Яблокова Екатерина Александровна / Yablokova, E.A. — E-mail: yablokova_e_a@staff.sechenov.ru

¹ Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения — 05.03.2024).

смеси не только обеспечивают правильный рост и развитие ребенка, но и оказывают модулирующее влияние на формирующийся кишечный барьер, в т. ч. кишечную микробиоту (КМБ), подобно грудному молоку. Значительные открытия в области состава и функциональной активности микробиома человека помогают лучше понимать влияние состояния кишечного микробиома на здоровье, начиная еще с внутриутробного периода жизни.

Доступность технологий секвенирования следующих поколений (next generation sequencing) позволила понять многие особенности КМБ человека: приблизительно 60% кишечных бактерий относятся к семействам *Bacteroidetes* и *Firmicutes phyla*, и среди них бифидобактерии, лактобациллы, бактероиды, клостридии, эшерихии, стрептококки и руминококки наиболее распространены у взрослых [3]. Отличительная черта микробиома детей первого года жизни вследствие лактотрофного вида питания — доминирование бифидобактерий [4].

Современные методы исследования микробиома позволили опровергнуть длительно существовавший тезис, основанный на культуральных исследованиях, о стерильности кишечника новорожденного: большое разнообразие микроорганизмов было обнаружено в амниотической жидкости и меконии новорожденных, а состав микробиома этих биологических локусов коррелировал с КМБ новорожденных [5–7].

Для детей критически важным сроком становления микробиома признаны первые 1000 дней жизни с момента зачатия, а принципиальными для его формирования являются срок и вид родоразрешения и факторы питания: вид вскармливания, время и очередность введения прикорма [4, 8–12].

В свете концепции «первые 1000 дней» жизни ребенка в литературе активно обсуждается связь ранних этапов формирования КМБ младенца с отсроченными нарушениями здоровья [13]. Время развития КМБ названо «окном возможностей» управления здоровьем и рисками появления болезней в будущем. Поэтому в настоящее время так много внимания уделяется вопросам питания младенца как формирующего основное ядро КМБ фактора.

Причинно-следственная связь между КМБ и различными патологическими состояниями все еще изучается, хотя научные усилия направлены на выявление особенностей микробиологического «портрета» при заболеваниях с помощью современных методов исследования КМБ [14].

Диета, несомненно, влияет на состав КМБ, обеспечивая питательными веществами как человека, так и бактерий. Это сообщество микроорганизмов обладает многими фермент-разлагающими и метаболическими свойствами, оно способно расщеплять макромолекулы на более мелкие химические соединения, поглощаемые затем энтероцитами [15]. Более того, долгосрочный режим питания, как известно, играет решающую роль в создании индивидуального разнообразия в микробиотическом составе [16].

Появившееся в литературе понятие оси «головной мозг — кишечник — микробиом» (brain — gut — microbiome axis) [17] позволило объяснить патофизиологию ряда состояний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе

ФРОП в различном возрасте. Принципиально, что формирование данной оси стартует с развитием микробиома ребенка, т. е., согласно современной концепции, с момента зачатия. Подчеркивается воздействие различных сенсibilизирующих психосоциальных и медицинских событий в течение жизни ребенка на нарушение структуры и/или функции оси «головной мозг — кишечник — микробиом» в патогенезе прежде всего функциональных болевых расстройств пищеварения с развитием синдрома висцеральной гиперчувствительности в детском возрасте [18].

ФРОП в младенческом возрасте распространены чрезвычайно широко, их частота в разных исследованиях достигает 70–75%. В первые месяцы жизни у каждого второго младенца разные ФРОП, к примеру регургитации, колики и запоры, могут сочетаться [19], а некоторые продолжают беспокоить ребенка длительно и даже продолжают во взрослом возрасте. К таким ФРОП относят функциональный запор (ФЗ). Частота жалоб на него на детских гастроэнтерологических приемах достигает 25%, а на педиатрических приемах — 3% [20]. У детей первого года жизни распространенность ФЗ — 20–35% [21]. Специалисты единогласно подчеркивают, что цифры, вероятнее всего, занижены, потому что многие родители более или менее успешно лечат запор у детей самостоятельно [22]².

Запором считают нарушения функции кишечника, заключающиеся в увеличении интервалов между актами дефекации и/или систематически неполным опорожнении кишечника, изменении плотности стула и приложении определенных усилий для опорожнения³.

Возникновение ФЗ у младенцев в основном связано с изменениями в питании ребенка на фоне развития кишечного барьера и становления анатомо-физиологической структуры ЖКТ: гипогалактия у матери при грудном вскармливании, смена питания (чаще всего переход на искусственное вскармливание или замена детской смеси, введение прикорма); а также перенесенные острые кишечные инфекции, пищевая аллергия, анальные трещины. Значительно чаще проблема возникает у детей, получающих искусственное вскармливание⁴.

Для педиатров существует алгоритм, предлагающий список критериев для постановки диагноза ФЗ и симптомов тревоги («красных флагов») для исключения органических и метаболических причин запора [23]⁵.

Римские критерии IV ФЗ у младенцев, 2016 г. [23]⁶ — 2 симптома или более в течение 1 мес.:

- 2 дефекации или менее в неделю;
- 1 эпизод недержания кала или более в неделю;
- чрезмерная задержка стула в анамнезе;
- дефекации, сопровождающиеся болью и натуживанием, в анамнезе;
- большой диаметр оформленных каловых масс в анамнезе;
- наличие большого количества каловых масс в прямой кишке.

Симптомы тревоги при запоре у младенцев и детей раннего возраста [23]⁷:

- раннее начало запора (в возрасте < 1 мес. жизни);

² Бельмер С.В., Волинец Г.В., Горелов А.В., Гурова М.М. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Российские клинические рекомендации. М.; 2021. 64 с. DOI: 10.21508/KR-2021; Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. М.: ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; 2019. 112 с.

³ Бельмер С.В., Волинец Г.В., Горелов А.В., Гурова М.М. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей...

⁴ Там же.

⁵ Там же.

⁶ Там же.

⁷ Там же.

- позднее (более чем через 48 ч после рождения) выделение мекония у доношенного новорожденного;
- семейный анамнез болезни Гиршпрунга;
- лентовидный стул;
- кровь в стуле в отсутствие анальных трещин;
- задержка развития;
- лихорадка;
- рвота желчью;
- аномалия щитовидной железы;
- выраженное вздутие живота;
- периаанальная фистула;
- аномальное положение ануса;
- отсутствие анального или кремастерного рефлекса;
- снижение мышечной силы нижних конечностей/тонуса/рефлексов;
- пучок волос над остистым отростком позвонка (косвенный признак *spina bifida*);
- впадина в области крестца (косвенный признак *spina bifida*);
- отклонение межъягодичной борозды;
- сильный страх во время осмотра ануса;
- рубцы в области анального отверстия.

Наличие симптомов тревоги и рефрактерного запора (запора, не поддающегося адекватной консервативной терапии в течение не менее 3 мес.) требует дополнительных обследований для уточнения причины [24]⁸.

Успех терапии ФРОП в младенчестве во многом зависит от осведомленности родителей о причинах таких нарушений, и первая линия терапии ФРОП — всегда психологическая поддержка семьи. Наиболее эффективна диетическая коррекция ФЗ первого года жизни, направленная на нормализацию моторики толстой кишки и оптимизацию состава КМБ⁹.

Метод диетической коррекции зависит от вида вскармливания ребенка. При естественном вскармливании внимание педиатра направлено на питание матери, устранение ошибок в технике кормления (исключение перекорма или аэрофагии), возможные симптомы пищевой непереносимости и аллергии, на неправильное (часто необоснованно раннее или с неподходящей группы продуктов) начало прикорма, его последовательность и качество. При запорах у младенцев рекомендуется начало прикорма в 4 мес. с овощей вследствие максимального количества в них пищевых волокон [23]¹⁰.

Основная диетическая стратегия лечения и профилактики ФЗ у детей, получающих искусственное вскармливание, — назначение специализированных формул с включением пребиотиков. Многоуровневое воздействие пребиотиков направлено на нормализацию моторики ЖКТ, состояние стула младенцев.

Метаанализ, посвященный исследованию эффективности смесей, содержащих пребиотики, включал 41 исследование, 3035 детей (работы опубликованы в период 2011–2017 гг.). Авторы изучали влияние различных пробиотиков — фруктоолигосахаридов (ФОС), галактоолигосахаридов (ГОС) и их сочетания, ксилоолигосахаридов (КОС), олигофруктозы с инулином, полидекстрозы с ГОС и лактулозой или без лактулозы — на моторику ЖКТ младенцев. Показаны дозозависимый в большинстве исследований эффект по смягчению консистенции и снижению pH кала, большая частота дефекаций у детей, получавших питание, обогащенное преби-

тиками. На основании представленных результатов Комитет European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition рекомендовал применение смесей с пребиотиками для детей с ФЗ [25].

Однако исследования свойств пребиотиков продолжают, и в 2024 г. опубликован документ по специальной группе исследований КМБ «Пребиотики в лечении различных заболеваний ЖКТ у детей». В него включены после отбора 30 рандомизированных исследований, метаанализов, систематических обзоров по использованию пребиотиков ФОС, КОС, олигосахаридов грудного молока, пищевых волокон, глюкоманнанов, полидекстрозы, инулина, фруктозы, лактулозы в детском возрасте. В документе подчеркивается выраженная гетерогенность опубликованных данных исследований (тип пребиотика, препарат, доза, продолжительность и время приема добавок, диагностические критерии, время регистрации конечных точек и проч.), что не позволяет сделать универсальные выводы по эффективности всех пребиотиков и сформулировать рекомендации по их применению при разных заболеваниях ЖКТ, в т. ч. при ФЗ. Эксперты указывают на необходимость большего числа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых последовательно применялись бы пребиотики для лечения конкретного клинического состояния у детей и подростков [26].

Лактулоза относится к наиболее хорошо изученным пребиотикам, она длительно используется в педиатрической практике, доказаны ее безопасность и эффективность. Лактулоза — изомер лактозы, синтетический дисахарид, в котором молекулы галактозы связаны с молекулами фруктозы. В толстой кишке молекула неизменной лактулозы служит питательным субстратом для сахаролитических бактерий, что обуславливает ее бифидогенный эффект (бифидобактерии — доминирующие в метаболизме лактулозы микроорганизмы в кишке).

Бактериальная биотрансформация лактулозы в короткоцепочечные жирные кислоты — ацетат, пропионат и бутират — приводит к снижению pH толстой кишки, повышению осмотического давления и, как следствие, к задержке жидкости в просвете кишки и усилению ее перистальтики, размягчению каловых масс. Они оказывают выраженное эпителиотропное трофическое действие на колоноциты, осуществляют печеночный контроль углеводного и липидного обменов [27].

Бифидогенное действие смесей, обогащенных лактулозой, аналогично эффекту грудного молока [28]. Достаточной для обеспечения бифидогенного эффекта считается саплементация 0,5% лактулозы в формулы для искусственного вскармливания младенцев, 1% — для послабляющего действия [29].

На российском рынке в настоящий момент существует единственная смесь для вскармливания детей первого года жизни, обогащенная лактулозой (в количестве 0,9 г на 100 мл), — Semper Bifidus («Семпер Бифидус», Швеция, свидетельство о государственной регистрации 77.99.32.005.R.001123.04.22). Накоплен значительный положительный опыт применения смеси Semper Bifidus, содержащей пребиотический дисахарид лактулозу, в питании детей первого года жизни с запорами.

Е.М. Булатова и соавт. [30] исследовали эффективность смеси Semper Bifidus в группе 20 детей 1–3 мес. с ФЗ с индивидуальным подбором дозы. Показаны 100% эффективность

⁸ Бельмер С.В., Волинец Г.В., Горелов А.В., Гурова М.М. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей...

⁹ Там же.

¹⁰ Там же.

смеси в отношении ФЗ у всех детей (увеличение частоты, повышение мягкости стула уже на 2–6-е сутки применения смеси), дополнительное облегчение симптомов колик и метеоризма, хорошая переносимость. Подтверждено бифидогенное действие смеси. Авторы отмечают дозозависимый эффект усиления моторики верхних отделов ЖКТ у детей с предрасположенностью к срыгиваниям.

Т.В. Белоусова и соавт. [31] исследовали применение смеси Semper Bifidus в дифференцированной индивидуальной дозе у 25 детей 1,5–3 мес. с симптомами запора и метеоризма в отделении патологии новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы (преимущественно в форме гипоксически-ишемической энцефалопатии I–II степени), на этапе реабилитации.

Авторы установили высокую эффективность продукта — быстрые изменения качественных характеристик стула с улучшением моторной функции кишечника и исчезновением ФЗ. Синдром экзокринной недостаточности поджелудочной железы был купирован практически у всех детей. Подтверждены выраженные бифидогенные свойства смеси.

Противовоспалительное и иммуномодулирующее влияние смеси Semper Bifidus показано у детей до 10 мес., страдавших инфекционным энтероколитом (Е.Р. Мескина и соавт.) [32]. Авторы предлагают использовать ее в комплексном лечении и реабилитации детей с инвазивными диареями инфекционной природы в суточной дозе 300–400 мл (при необходимости и более) в течение 4–6 нед.

Белорусские исследователи [33] в группе из 21 ребенка с ФЗ подтвердили высокую эффективность смеси в отношении запоров (90,9%) и неустойчивого стула (100%) к 5–7-му дню приема на фоне дифференцированного объема в зависимости от исходного стула, также отмечены хорошая индивидуальная переносимость на фоне физиологической прибавки массы тела и выраженный бифидогенный эффект смеси. Для получения клинического эффекта оптимальное количество продукта составило от 250 до 600 мл в сутки (2,25–5,4 г лактулозы).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первые месяцы жизни ребенка во многом определяют его дальнейшее здоровье, залогом которого является правильное питание. Развитие кишечного микробиома управляет рисками многих наследственных заболеваний, а ключом к правильному формированию микробиома может быть питание ребенка первого года жизни. Более 50% детей в нашей стране вскармливаются искусственно, выбор специализированной смеси с пребиотиком помогает установить правильный для первого года жизни ребенка бифидогенный профиль КМБ.

Пребиотик лактулоза — дисахарид с широким терапевтическим спектром действия: выраженными бифидогенным, эпителиотропным, канцеропротективным и слабительным эффектами. Доказана эффективность специализированных смесей с включением лактулозы для вскармливания детей первого года жизни, страдающих запорами и нарушением в составе КМБ.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Яблокова Е.А. — литературный поиск, интерпретация данных, анализ и подготовка текста рукописи; Сичинава И.В. — планирование и редактирование рукописи, утверждение рукописи для публикации; Крутихина, С.Б., Озерская И.В. — литературный поиск, интерпретация данных

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Yablokova, E.A. — literary search, interpretation of data, analysis and preparation of the text; Sichinava, I.V. — planning and editing of the manuscript, approval of the article for publication; Krutikhina, S.B., Ozerskaia, I.V. — literary search, interpretation of data.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Статья подготовлена при поддержке компании «Сэмпер», Швеция.
The article was prepared with the support of the company Samper, Sweden.

Об авторах / About the authors

Яблокова Екатерина Александровна / Yablokova, E.A. — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 9347-8757. <https://orcid.org/0000-0003-3364-610X>. E-mail: yablokova_e_a@staff.sechenov.ru

Сичинава Ирина Вениаминовна / Sichinava, I.V. — д. м. н., профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8 стр. 2. <https://orcid.org/0000-0002-6140-504X>. E-mail: sichinava_i_v@staff.sechenov.ru

Крутихина Светлана Борисовна / Krutikhina, S.B. — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8 стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 7251-1746. <https://orcid.org/0000-0001-7516-5756>. E-mail: krutikhina_s_b@staff.sechenov.ru

Озерская Ирина Владимировна / Ozerskaia, I.V. — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8 стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 8226-4451. <https://orcid.org/0000-0001-6062-5334>. E-mail: ozerskaya_i_v@staff.sechenov.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Alayón S., Varela V., Mukuria-Ashe A., Alvey J. et al. Exclusive breastfeeding: measurement to match the global recommendation. *Matern. Child Nutr.* 2022;18(4):e13409. DOI: 10.1111/mcn.13409
2. Ладодо О.Б., Жданова С.И., Зубков В.В., Кодинцова В.М. и др. Грудное вскармливание в России: проблемы и перспекти-

- вы. *Общественное здоровье.* 2023;3(1):18–32. Ladodo O.B., Zhdanova S.I., Zubkov V.V., Kodentsova V.M. et al. Breastfeeding in Russia: problems and prospects. *Public Health.* 2023;3(1):18–32. (in Russian). DOI: 10.21045/2782-1676-2023-3-1-18-32
3. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012; 486(7402):207–14. DOI: 10.1038/nature11234

4. Bäckhed F., Roswall J., Peng Y., Feng Q. et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host. Microbe*. 2015;17(6):852. DOI: 10.1016/j.chom.2015.05.012
5. Younge N., McCann J.R., Ballard J., Plunkett C. et al. Fetal exposure to the maternal microbiota in humans and mice. *JCI Insight*. 2019;4(19):e127806. DOI: 10.1172/jci.insight.127806
6. Mshvildadze M., Neu J., Schuster J., Theriaque D. et al. Intestinal microbial ecology in premature infants assessed with non-culture-based techniques. *J. Pediatr*. 2010;156(1):20–5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.06.063
7. DiGiulio D.B. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin. Fetal Neonatal Med*. 2012;17(1):2–11. DOI: 10.1016/j.siny.2011.10.001
8. Robertson R.C., Manges A.R., Finlay B.B., Prendergast A.J. The human microbiome and child growth — first 1000 days and beyond. *Trends Microbiol*. 2019;27(2):131–47. DOI: 10.1016/j.tim.2018.09.008
9. Tamburini S., Shen N., Wu H.C., Clemente J.C. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat. Med*. 2016;22(7):713–22. DOI: 10.1038/nm.4142
10. Ventura M., Milani C., Lugli G.A., van Sinderen D. Health benefits conferred by the human gut microbiota during infancy. *Microb. Biotechnol*. 2019;12(2):243–8. DOI: 10.1111/1751-7915.13334
11. Mercer E.M., Ramay H.R., Moossavi S., Laforest-Lapointe I. et al. Divergent maturational patterns of the infant bacterial and fungal gut microbiome in the first year of life are associated with interkingdom community dynamics and infant nutrition. *Microbiome*. 2024;12(1):22. DOI: 10.1186/s40168-023-01735-3
12. Bergström A., Skov T.H., Bahl M.I., Roager H.M. et al. Establishment of intestinal microbiota during early life: a longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. *Appl. Environ. Microbiol*. 2014;80(9):2889–900. DOI: 10.1128/AEM.00342-14
13. Kapourchali F.R., Cresci G.A.M. Early-life gut microbiome — the importance of maternal and infant factors in its establishment. *Nutr. Clin. Pract*. 2020;35(3):386–405. DOI: 10.1002/ncp.10490
14. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Митиш М.Д., Потехина Т.В. и др. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушения детского здоровья. *Вопросы современной педиатрии*. 2017;16(1):29–38. Belyaeva I.A., Bombardirova E.P., Mitish M.D., Potekhina T.V. et al. Ontogenesis and dysontogenesis of the gut microbiota in young children: a trigger mechanism of child health disorders. *Current Pediatrics*. 2017;16(1):29–38. (in Russian). DOI: 10.15690/vsp.v16i1.1692
15. Kim C.H. Complex regulatory effects of gut microbial short-chain fatty acids on immune tolerance and autoimmunity. *Cell. Mol. Immunol*. 2023;20(4):341–50. DOI: 10.1038/s41423-023-00987-1
16. Flint H.J., Duncan S.H., Louis P. The impact of nutrition on intestinal bacterial communities. *Curr. Opin. Microbiol*. 2017;38:59–65. DOI: 10.1016/j.mib.2017.04.005
17. Marano G., Mazza M., Maria Lisci F., Ciliberto M. et al. The microbiota — gut — brain axis: psychoneuroimmunological insights. *Nutrients*. 2023;15(6):1496. DOI: 10.3390/nu15061496
18. Thapar N., Benninga M.A., Crowell M.D., Di Lorenzo C. et al. Paediatric functional abdominal pain disorders. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2020;6(1):89. DOI: 10.1038/s41572-020-00222-5
19. Vandenplas Y., Benninga M.A., Broekaert I., Falconer J. et al. Functional gastro-intestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies. *Acta Paediatrica*. 2016;105(3):244–52. DOI: 10.1111/apa.13270
20. Tran D.L., Sintusek P. Functional constipation in children: what physicians should know. *World J. Gastroenterol*. 2023;2(8):1261–88. DOI: 10.3748/wjg.v29.i8.1261
21. Yilanli M., Gokarakonda S.B. Encopresis. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
22. de Geus A., Koppen I.J.N., Flint R.B., Benninga M.A. et al. An update of pharmacological management in children with functional constipation. *Pediatr. Drugs*. 2023;25(3):343–58. DOI: 10.1007/s40272-023-00563-0
23. Benninga M.A., Nurko S., Faure C., Hyman P.E. et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1443–55. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.016
24. Aydemir Y., Aydemir O., Dinleyici M., Saglik A.C. et al. Screening for functional gastrointestinal disorders in preterm infants up to 12 months of corrected age: a prospective cohort study. *Eur. J. Pediatr*. 2024. Online ahead of print. DOI: 10.1007/s00431-024-05451-4
25. Skórka A., Pieścik-Lech M., Kołodziej M., Szajewska H. Infant formulae supplemented with prebiotics: are they better than unsupplemented formulae? An updated systematic review. *Br. J. Nutr*. 2018;119(7):810–25. DOI: 10.1017/S0007114518000120
26. Indrio F., Dinleyici E.C., Canani R.B., Domellöf M. R et al. Prebiotics in the management of pediatric gastrointestinal disorders: position paper of the ESPGHAN special interest group on gut microbiota and modifications. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2024;78(3):728–42. DOI: 10.1002/jpn3.12134
27. Sijbers A.M., Schoemaker R.J.W., Nauta A., Alkema W. Revealing new leads for the impact of galacto-oligosaccharides on gut commensals and gut health benefits through text mining. *Benef. Microbes*. 2020;11(3):283–302. DOI: 10.3920/BM2019.0105
28. Ait-Aissa A., Aïder M. Lactulose: production and use in functional food, medical and pharmaceutical applications. *Practical and critical review*. *Int. J. Food Sci. Technol*. 2014;49(5):1245–53. DOI: 10.1111/ijfs.12465
29. Рябцева С.А., Храмов А.Г., Будкевич Р.О., Анисимов Г.С. и др. Физиологические эффекты, механизмы действия и применение лактулозы. *Вопросы питания*. 2020;89(2):5–20. Ryabtseva S.A., Khramtsov A.G., Budkevich R.O., Anisimov G.S. et al. Physiological effects, mechanisms of action and application of lactulose. *Problems of Nutrition*. 2020;89(2):5–20. (in Russian). DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10012
30. Булатова Е.М., Ким А.В., Пирцхелав Т.А., Богданова Н.М. и др. Эффективность применения молочной смеси, обогащенной лактулозой, у детей первого полугодия жизни. *Вопросы современной педиатрии*. 2004;3(4):46–51. Bulatova E.M., Kim A.V., Pirtskhelava T.A., Bogdanova N.M. et al. Efficacy of using lactulose-enriched milk formula in first-half-year children. *Current Pediatrics*. 2004;3(4):46–51. (in Russian)
31. Белоусова Т.В., Полянкина Л.Б., Ишалина Н.Ю. Подходы к коррекции функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы. *Вопросы детской диетологии*. 2005;3(5):5–8. Belousova T.V., Polyankina L.B., Ishalina N.Yu. Methods of functional gastro-intestinal disorders correction in infants with perinatal central nervous system impairments. *Pediatric Nutrition*. 2005;3(5):5–8. (in Russian)
32. Мескина Е.Р., Феклисова Л.В., Ушакова А.Ю., Пожалостина Л.В. и др. Терапевтические возможности функциональной смеси, содержащей лактулозу, у детей первого года жизни с инфекционным энтероколитом и дисбиозом кишечника. *Вопросы современной педиатрии*. 2009;4(8):63–71. Meskina E.R., Feklisova L.V., Ushakova A.Yu., Pozhalostina L.V. et al. Therapeutic opportunities of functional compound, containing lactulose, in infants under first year of life with infectious enterocolitis and intestinal disbiosis. *Current Pediatrics*. 2009;4(8):63–71. (in Russian)
33. Твардовский В.И., Назаренко О.Н., Рожанец А.Н., Дайнович В.В. и др. Опыт применения обогащенной лактулозой молочной смеси у детей первого года жизни. *Вопросы современной педиатрии*. 2005;4(4):69–74. Tvardovskiy V.I., Nazarenko O.N., Rogzanets A.N., Daynovich V.V. et al. Feeding experience with lactulose-enriched milk formula in children of the first year of life. *Current Pediatrics*. 2005;4(4):69–74. (in Russian) ■

Поступила / Received: 22.02.2024

Принята к публикации / Accepted: 04.04.2024