

Младенческие колики: от теории к практике

Е.В. Каннер¹, <https://orcid.org/0000-0003-3204-1846>, ekanner@mail.ru

М.Л. Максимов^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-8979-8084>, maksim_maksimov@mail.ru

И.Д. Каннер⁴, <https://orcid.org/0000-0003-4632-0547>, dwilya4@mail.ru

Н.М. Лапкин⁵, <https://orcid.org/0000-0001-6078-9240>

А.В. Горелов^{1,6}, <https://orcid.org/0000-0001-9257-0171>, crie@pcr.ru

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А

² Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁴ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

⁵ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

⁶ Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Младенческие колики относятся к числу наиболее частых, но при этом наименее изученных функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. До сегодняшнего дня нет определенности как в понимании сущности данного состояния, так и в подходах к его коррекции. В то же время младенческий плач вызывает тревогу у родителей, заставляя их обращаться за профессиональной помощью и нести значительные расходы на медицинское обслуживание, а врача, порой необоснованно, прибегать к диетической и медикаментозной коррекции. В статье на основе анализа современной литературы представлена информация об этиологии, патогенезе и коррекции младенческих колик с точки зрения доказательной медицины. Детально анализируются различные предпосылки возникновения и развития младенческих колик, ни одна из которых не может затронуть все случаи возникновения. Приведены данные о доказанной эффективности включения *Lactobacillus reuteri* в терапию кишечных колик у младенцев. Воздействие на микробиом желудочно-кишечного тракта могут принести несомненную пользу. *Lactobacillus reuteri* являются одними из наиболее изученных и научно задокументированных пробиотиков. 203 завершённых клинических испытания с участием 17 200 человек, в том числе 67 исследований в возрасте от 0 до 3 лет с участием 8 200 человек. Многочисленные плацебо-контролируемые исследования показали, что прием *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 может значительно сократить время плача у младенцев с коликами, и в таких исследованиях показатели снижения времени плача на 50% и более были в 2,3 раза выше по сравнению с контролем.

Ключевые слова: младенческая колика, кишечник, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, микробиом, пробиотики

Для цитирования: Каннер Е.В., Максимов М.Л., Каннер И.Д., Лапкин Н.М., Горелов А.В. Младенческие колики: от теории к практике. *Медицинский совет.* 2022;16(1):115–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-115-120>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Infant colic: from theory to practice

Ekaterina V. Kanner¹, <https://orcid.org/0000-0003-3204-1846>, ekanner@mail.ru

Maksim L. Maksimov^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-8979-8084>, maksim_maksimov@mail.ru

Iliia D. Kanner⁴, <https://orcid.org/0000-0003-4632-0547>, dwilya4@mail.ru

Nikita M. Lapkin⁵, <https://orcid.org/0000-0001-6078-9240>

Aleksandr V. Gorelov^{1,6}, <https://orcid.org/0000-0001-9257-0171>, crie@pcr.ru

¹ Central Research Institute of Epidemiology; 3A, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

² Kasan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁴ Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

⁵ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

⁶ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bld. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Infant colic is one of the most common, yet least studied, functional disorders of the gastrointestinal tract. Until now, there is no certainty both in the understanding of the nature of this condition and in the approaches to its correction. At the same time, infant crying is of concern to parents, forcing them to seek professional help and incur considerable medical expenses and to resort,

sometimes unreasonably, to dietary and medical corrections. This article provides information on the etiology, pathogenesis and management of infantile colic from an evidence-based perspective, based on a review of the current literature. Various preconditions for the occurrence and development of infantile colic are analysed in detail, none of which can affect all occurrences. Evidence for the proven efficacy of including *Lactobacillus reuteri* in the treatment of intestinal colic in infants is presented. Effects on the gastrointestinal tract microbiome can be of undeniable benefit. *Lactobacillus reuteri* is one of the most studied and scientifically documented probiotics. 203 completed clinical trials involving 17,200 participants, including 67 trials involving 8,200 participants between 0 and 3 years of age. Numerous placebo-controlled studies have shown that taking *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 can significantly reduce crying time in infants with colic, and in these studies, rates of 50% or more reduction in crying time were 2.3 times higher compared to controls.

Keywords: infant colic, gut, functional gastrointestinal disorders, microbiome, probiotics

For citation: Kanner E.V., Maksimov M.L., Kanner I.D., Lapkin N.M., Gorelov A.V. Infant colic: from theory to practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(1):115–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-115-120>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Беспричинный плач начал привлекать внимание медицинской общественности в 1890-х гг., а младенческая колика (МК) была впервые описана М. Wessell et al. [1, 2]. В 60-х гг. прошлого века педиатр М. Wessell обратил внимание на закономерности при возникновении колик у младенцев. Современная клиническая практика подтверждает актуальность его постулата в характеристике МК, и он по-прежнему носит название «критерии Wessell», или «правило трех» [1]. Согласно этому определению МК определяется как периодический плач, который начинается в первые недели жизни и длится минимум 3 нед. без видимой причины, продолжается 3 ч в день и возникает 3 или более дней в неделю, преимущественно в дневные или вечерние часы. Другие признаки МК, описанные Wessell et al., включают определенные движения, такие как сжимание кулаков, покраснение, подтягивание и расслабление ног, напряженный живот, плотное закрытие и открывание глаз и морщинистый лоб [1, 2]. Поскольку было установлено, что ретроспективная оценка родителями периодов плача и беспокойства связана с определенными трудностями и диагностическими ошибками, критерии Wessell были признаны нецелесообразными для практического использования. Поэтому модифицированные критерии Wessell (плач и/или беспокойство ≥ 3 ч/д в течение ≥ 3 д/нед в течение 1 нед.) начали использоваться с учетом их практичности и выполнимости в клинических исследованиях [2–4]. В связи с этим для определения МК были введены Римские критерии, разработанные для функциональных желудочно-кишечных расстройств (ФЖКР) [5, 6]. Согласно Римским критериям почасовая периодичность эпизодов плача не играет никакой роли в определении МК. Если Римские критерии III требовали отсутствия задержки роста у детей до 4 мес., а также наличия паттернов плача, сходных с описанными Wessell, то в Римских критериях IV были отменены модифицированные критерии Wessell, использовавшиеся в Римских критериях III. По мнению комитета по пересмотру, эти критерии были произвольными, не зависящими от культуры, непрактичными

и не отражали влияние симптомов ребенка на семью. Поэтому новые клинические критерии основаны на симптомах, которые, как было показано, вызывают больший дискомфорт у родителей. Кроме того, в Римских критериях IV возраст диагностики МК был расширен до 5 мес. [7]. Таким образом, для клинических целей они должны включать все нижеперечисленное: младенец в возрасте до 5 мес. на момент начала и окончания симптомов; повторяющиеся и продолжительные периоды плача, беспокойства или раздражительности, о которой сообщают лица, осуществляющие уход, возникающие без очевидной причины и которые не могут быть предотвращены или устранены лицами, осуществляющими уход; отсутствие признаков задержки развития, лихорадки или болезни с клиническими признаками [8].

МК определяется как одно из наиболее распространенных проявлений, с которыми обращаются к врачам первичного звена здравоохранения в раннем возрасте. Известно также, что усилия по облегчению симптомов МК связаны со значительными экономическими последствиями [9]. Исследования МК, использующие различные критерии МК, показали, что распространенность МК в мире колеблется от 3 до 40% [10]. В метааналитическом исследовании Wolke et al. колики значительно чаще встречались в первые 6 нед. (17–25%) по сравнению с 11% к возрасту 8–9 нед. и 0,6% к возрасту 10–12 нед. согласно модифицированным критериям Wessell [11].

Детские колики, как правило, не приводят к долгосрочным проблемам, хотя далее говорится, что «плач может вызвать разочарование у родителей, депрессию после родов, чрезмерные визиты к врачу и жестокое обращение с детьми» [12]. Колики определенно вызывают стресс в семье и ухудшают качество жизни семьи и ребенка. Есть некоторые признаки того, что младенцы с коликами становятся детьми с повышенным риском рецидивирующих болей в животе или становятся взрослыми, у которых более частые ФЖКР или расстройства настроения, чем у контрольной здоровой популяции младенцев без колик [13]. Было высказано предположение, что младенцы с МК подвержены повышенному риску развития мигрени [14].

ЭТИОЛОГИЯ

На сегодняшний день этиология МК до конца не выяснена, не описаны ассоциации между весом при рождении, родовыми путями и типом вскармливания. Потенциальные факторы риска включают курение матери, пожилой возраст матери и рождение первого ребенка, а в последнее время все большее число исследований указывает на то, что дисбиоз, т. е. дисбаланс кишечной флоры, также может играть этиологическую роль.

Важная роль в генезе колик принадлежит анатомическим особенностям строения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у младенцев, который начинает быстро развиваться с 16-го дня после зачатия и продолжает созревать в течение послеродового периода [15]. Пищеварительной системе требуется время, чтобы стать полностью функциональной. Например, у доношенных новорожденных низкая продукция липазы и желчных солей, а продукция ферментов для переваривания крахмала и сложных углеводов достигает оптимального уровня только через полгода [15]. Таким образом, у младенцев относительно незрелая функция ЖКТ, особенно в первые несколько месяцев жизни, что делает их склонными к различным ФЖКР [16–18].

Диагноз «МК» требует исключения других возможных причин [19]. Тревожные симптомы включают лихорадку, низкую физическую активность или вздутие живота. Менее 5% младенцев с чрезмерным плачем имеют основное органическое заболевание [19]. Одна из основных диагностических проблем заключается в том, что плач является частью спектра симптомов многих заболеваний, которые относительно часто встречаются у младенцев: гастроэзофагеальный рефлюкс, аллергия на белок коровьего молока и др. Однако плач как «единственное» или «одионое» проявление одного из этих состояний встречается редко. Другими словами, многие младенцы с проблемным гастроэзофагеальным рефлюксом действительно много плачут, но плач как единичное проявление – это редкое проявление гастроэзофагеального рефлюкса.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Патофизиология МК плохо изучена. Заглатывание воздуха было предложено в качестве фактора, способствующего этому. Вопрос о том, следует ли рассматривать аэрофагию как причину или следствие, является предметом дискуссии. Чрезмерная и недостаточная стимуляция также признаны причинами раздражительности младенцев. Некоторые эксперты считают, что МК связаны с желудочно-кишечным дискомфортом или кишечными спазмами [20].

В последние годы исследователи добились больших успехов в области молекулярно-генетических тестов, и сегодня развиваются методы анализа кишечного микробиома. У младенцев с коликами наблюдается дисбиоз микробиоты кишечника, изменение барьеров и легкое хроническое воспаление ЖКТ [19, 21, 22]. Образцы

фекалий, взятые у младенцев, страдающих от колик, приводили к висцеральной гипералгезии у мышечных реципиентов, возможно, в результате дисбиоза микробиоты [23]. Висцеральная гиперчувствительность может быть важным этиологическим фактором, вовлеченным в прототипическое плаксивое поведение при коликах. Аналогичные нарушения отмечаются при синдроме раздраженного кишечника. Колонизация ЖКТ у младенцев с коликами может развиваться медленнее, с меньшим разнообразием и стабильностью [24]. Микробиом младенцев с коликами имеет низкий уровень бифидобактерий и лактобактерий, включая виды с противовоспалительным действием. Снижено количество бутират-продуцирующих видов [25, 26]. Сообщалось, что в фекалиях младенцев с коликами больше кишечной палочки, чем в фекалиях здоровых младенцев. Повышено количество протеобактерий, включая виды, вызывающие газообразование и воспаление [24]. Виды *Klebsiella* обнаруживаются в большем количестве у пациентов с коликами, чем в контроле, в то время как виды *Enterobacter* и *Pantoea* присутствуют только в контроле [13]. О наличии хронического воспаления свидетельствует тот факт, что уровень фекального кальпротектина был в два раза выше у младенцев с коликами, чем у контрольных младенцев, хотя более ранние отчеты противоречат этому выводу и сообщают о сходных уровнях кальпротектина у младенцев с и без МК [13]. У всех детей в течение первых нескольких месяцев жизни незрелость слизистой оболочки кишечника подразумевает неполную целостность кишечника, что позволяет проникать крупным молекулам в кровь [27]. У младенцев на грудном и грудном вскармливании с МК наблюдается повышенная передача макромолекулы человеческого α -лактальбумина через кишечник по сравнению со здоровыми, соответствующими по возрасту младенцами [27]. Хотя развитие барьерной функции происходит внутриутробно, послеродовое созревание продолжается и многочисленные факторы могут вызывать послеродовое созревание кишечного барьера, включая факторы роста, гормоны, питательные вещества и микробы [28].

МК также патогенетически связаны с нарушениями взаимодействия кишечника с мозгом.

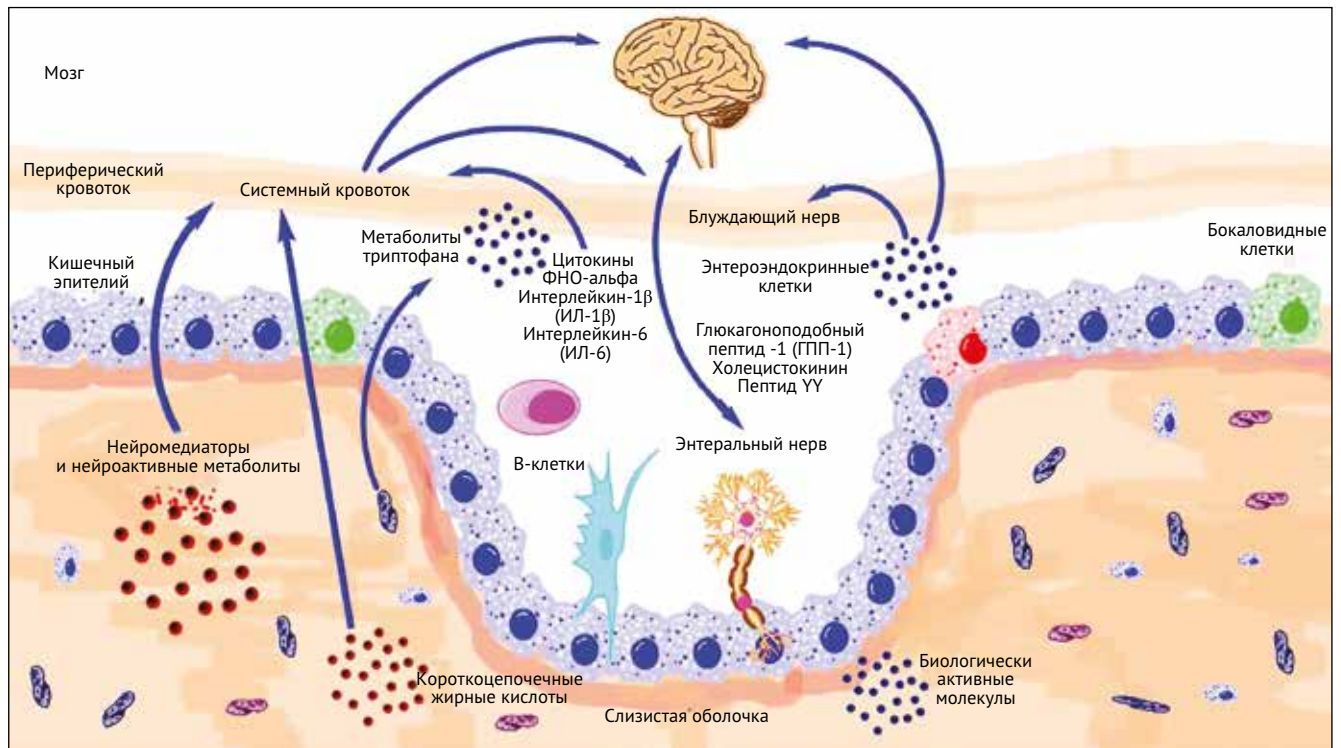
Существуют различные способы связи между микробиотой кишечника и мозгом, такие как вегетативная нервная система, блуждающий нерв, энтеральная нервная система, нейротрансмиттеры и иммунная система (рис.) [29].

ЛЕЧЕНИЕ

Как и при других многофакторных заболеваниях с неясным этиопатогенезом, в настоящее время не существует золотого стандарта терапевтического подхода к лечению МК [30].

Профилактическое использование пробиотиков для предотвращения МК становится все более изученным. В последние годы многочисленные подтверждения свидетельствуют о благотворном влиянии различных про-

- **Рисунок.** Пути связи между кишечной микробиотой и мозгом [29]
- **Figure.** Communication pathways between the intestinal microbiota and the brain [29]



ССК, холецистокинин; GLP-1, глюкагоноподобный пептид-1; ИЛ, интерлейкин; PYY, пептид YY; TNF, фактор некроза опухоли; SCFA, короткоцепочечные жирные кислоты.

биотиков при нарушениях микробиоты кишечника [31]. Изменение микрофлоры кишечника наблюдается после приема определенных видов и штаммов пробиотиков, когда они вводятся в адекватной дозировке [32]. Более того, данные показали, что применение пробиотиков в раннем возрасте может стимулировать незрелую иммунную систему и усилить врожденные и адаптивные реакции хозяина, тем самым создавая баланс между про- и провоспалительными маркерами. Исследования также показали, что у младенцев с МК высокий уровень маркеров воспаления, таких как интерлейкин-6, интерлейкин-10, фактор некроза опухоли- α и интерферон- γ , что изменяет микробиоту кишечника [19, 30]. Исследования последних лет показали, что пробиотическая активность и эффекты зависят от штамма и дозы [33, 34]. *L. reuteri* была идентифицирована как часть нормальной популяции кишечника человека, и ее введение в качестве пробиотика было рекомендовано при кишечных расстройствах, связанных с инфекциями, с достижением положительных результатов [35–37]. *L. reuteri* является наиболее широко изучаемым пробиотиком у детей с концентрациями от 10^6 КОЕ/сут до 10^{8-10} КОЕ/сут [36, 38, 39]. *L. reuteri* имеет различные механизмы действия, которые до конца не изучены; хорошо стимулирует барьерную функцию слизистой оболочки кишечника, продуцирует антимикробные вещества (такие как реутерин и рейтероцилин) и влияет на местный приобретенный и врожденный иммунный ответ [40–43]. Способствует уменьшению гастроинтестинальных симптомов при приеме антибиотиков и при инфекционной диарее, подавляя рост рота-

вируса у младенцев и рост *E. coli*, *Salmonella*, *Clostridium difficile* и *Campylobacter jejuni* в исследованиях *in vitro* и *in vivo* [43]. Более того, *L. reuteri* выживает в желудочном и желчном соке и восстанавливает морфологию эпителиальных клеток кишечника после повреждений, вызванных патогенами [36, 44]. Способствует снижению симптомов (диспепсия, тошнота, рвота) при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, действуя против кишечных патогенов [43]. Улучшает перистальтику кишечника, облегчает запоры и вздутие живота за счет снижения выработки метана (CH_4) с помощью видов *Methanobrevibacter smithii*, повышает возбудимость миэнтеральных нейронов (в моделях крыс) и модулирует действие сывороточных уровней 5-НТ и BDNF в кишечнике. Имеет безопасный и благоприятный для человека профиль и может быть успешно использован для профилактического и терапевтического воздействия на кишечник человека [45].

L. reuteri являются одними из наиболее изученных и научно задокументированных пробиотиков: 203 завершенных клинических испытания с участием 17 200 человек, в том числе 67 исследований в возрасте от 0 до 3 лет с участием 8 200 человек. Многочисленные плацебо-контролируемые исследования показали, что прием *L. reuteri* DSM 17938 может значительно сократить время плача у младенцев с коликами, и в таких исследованиях показатели снижения времени плача на 50% и более были в 2,3 раза выше по сравнению с контролем [46–49]. Недавний метаанализ Sung et al. [50], опубликованный в 2018 г., показал, что прием *L. reuteri* DSM 17938 может значительно сократить время плача и привести к тому, что

дети, получавшие добавку, почти в два раза чаще, чем дети в группе плацебо, демонстрировали положительную динамику лечения во всех временных точках. Изучение *L. reuteri* DSM 17938 показали эффективность в исследованиях, проведенных в Турине, Италии, Варшаве, Польше, Торонто, Канаде, Гонконге, Китае [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Младенцы с коликами имеют отличный прогноз, поскольку колики часто рассматриваются как временное расстройство независимо от этиологии. Подавляющее большинство этих детей перестают плакать к 4–5 мес. жизни. Тем не менее всегда существовало опасение, что «маленькие боли в животе» могут вырасти и стать «большими болями в животе». Исследования показали, что у детей, перенесших колики, достоверно чаще развивались рецидивирующие боли в животе, аллергические

заболевания (экзема, ринит, астма, пищевая аллергия), нарушения сна. Роль врача состоит в том, чтобы убедиться, что плач не является результатом других причин, предложить взвешенные рекомендации по лечению и оказать поддержку семье. Прежде всего, родителям необходима уверенность в том, что их ребенок здоров, а колики пройдут сами по себе и не вызовут долгосрочных побочных эффектов. Возможности лечения младенческих колик ограничены. Сегодня имеются убедительные данные о том, что манипуляции с микробиомом желудочно-кишечного тракта могут принести несомненную пользу, а *L. reuteri* DSM 17938 (БиоГая) является наиболее изученным пробиотиком для лечения колик, особенно у младенцев на грудном вскармливании, и отвечает всем требованиям безопасности.



Поступила / Received 01.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 16.02.2022

Принята в печать / Accepted 18.02.2022

Список литературы / References

- Wessel M.A., Cobb J.C., Jackson E.B., Harris G.S.Jr., Detwiller A.C. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic. *Pediatrics*. 1954;14(5):421–435. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13214956>.
- Hizli S., Can D., Kiliç I., Örün E., Tuğç T., Özkan H. Diagnosis and Treatment Approaches in Infantile Colic (IC): Results of a Survey Among Paediatricians in Turkey. *Front Pediatr*. 2021;9:779997. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.779997>.
- Steutel N.F., Benninga M.A., Langendam M.W., de Kruiff I., Tabbers M.M. Reporting outcome measures in trials of infant colic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(3):341–346. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000412>.
- van Tilburg M.A.L., Hyman P.E., Walker L., Rouster A., Palsson O.S., Kim S.M., Whitehead W. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *J Pediatr*. 2015;166(3):684–689. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.11.039>.
- Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1377–1390. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.03.008>.
- van Tilburg M.A.L., Rouster A., Silver D., Pellegrini G., Gao J., Hyman P.E. Development and validation of a Rome III functional gastrointestinal disorders questionnaire for infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(3):384–386. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000962>.
- Baaleman D.F., Di Lorenzo C., Benninga M.A., Saps M. The effects of the Rome IV criteria on pediatric gastrointestinal practice. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22:21. <https://doi.org/10.1007/s11894-020-00760-8>.
- Palsson O.S., Whitehead W.E., van Tilburg M.A.L., Chang L., Chey W., Crowell M.D. et al. Rome IV Diagnostic Questionnaires and Tables for Investigators and Clinicians. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1481–1491. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.014>.
- Morris S., James-Roberts I.S., Sleep J., Gillham P. Economic evaluation of strategies for managing infant crying and sleep problems. *Arch Dis Child*. 2001;84(1):15–19. <https://doi.org/10.1136/adc.84.1.15>.
- Lucassen P.L., Assendelft W.J. Systematic review of treatments for infant colic. *Pediatrics*. 2001;108(4):1047–1048. <https://doi.org/10.1542/peds.108.4.1047>.
- Wolke D., Bilgin A., Samara M. Systematic review and meta-analysis: fussing and crying durations and prevalence of colic in infants. *J Pediatr*. 2017;185:55–61.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.02.020>.
- Johnson J.D., Cocker K., Chang E. Infantile Colic: Recognition and Treatment. *Am Fam Physician*. 2015;92(7):577–582. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26447441>.
- Daelemans S., Peeters L., Hauser B., Vandenplas Y. Recent advances in understanding and managing infantile colic. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1426. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14940.1>.
- Gelfand A.A. Episodic syndromes of childhood associated with migraine. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(3):281–285. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000558>.
- Tanaka M., Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int*. 2017;66(4):515–522. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.07.010>.
- Vandenplas Y., Abkari A., Bellaiche M., Benninga M., Chouraqui J.P., Çokura F. et al. Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(5):531–537. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000949>.
- Steutel N.F., Zeevenhooven J., Scarpato E., Vandenplas Y., Tabbers M.M., Staiano A. et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in European infants and toddlers. *J Pediatr*. 2020;221:107–114. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.02.076>.
- Muhardi L., Aw M.M., Hasosah M., Ng R.T., Chong S.Y., Hegar B. et al. A Narrative Review on the Update in the Prevalence of Infantile Colic, Regurgitation, and Constipation in Young Children: Implications of the ROME IV Criteria. *Front Pediatr*. 2022;9:778747. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.778747>.
- Johnson J.D., Cocker K., Chang E. Infantile Colic: Recognition and Treatment. *Am Fam Physician*. 2015;92(7):577–582. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26447441>.
- Shamir R., St James-Roberts I., Di Lorenzo C., Burns A.J., Thapar N., Indrio F. et al. Infant crying, colic, and gastrointestinal discomfort in early childhood: a review of the evidence and most plausible mechanisms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(1 Suppl):S1–S45. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182a154ff>.
- Nation M.L., Dunne E.M., Joseph S.J., Mensah F.K., Sung V., Satzke C., Tang M.L.K. Impact of *Lactobacillus reuteri* colonization on gut microbiota, inflammation, and crying time in infant colic. *Sci Rep*. 2017;7(1):15047. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15404-7>.
- Pärty A., Kalliomäki M., Salminen S., Isolauri E. Infantile Colic Is Associated With Low-grade Systemic Inflammation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(5):691–695. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001340>.
- Eutamène H., Garcia-Rodenas C.L., Yvon S., d'Aldebert E., Foata F., Berger B. et al. Luminal contents from the gut of colicky infants induce visceral hypersensitivity in mice. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(4):e12994. <https://doi.org/10.1111/nmo.12994>.
- de Weerth C., Fuentes S., de Vos W.M. Crying in infants: on the possible role of intestinal microbiota in the development of colic. *Gut Microbes*. 2013;4(5):416–421. <https://doi.org/10.4161/gmic.26041>.
- Pärty A., Kalliomäki M., Endo A., Salminen S., Isolauri E. Compositional development of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* microbiota is linked with crying and fussing in early infancy. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e32495. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032495>.
- Savino F., Cordisco L., Tarasco V., Calabrese R., Palumeri E., Matteuzzi D. Molecular identification of coliform bacteria from colicky breastfed infants. *Acta Paediatr*. 2009;98(10):1582–1588. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01419.x>.
- Halpern M.D., Denning P.W. The role of intestinal epithelial barrier function in the development of NEC. *Tissue Barriers*. 2015;3(1–2):e1000707. <https://doi.org/10.1080/21688370.2014.1000707>.
- Vandenplas Y., Benninga M., Broekaert I., Falconer J., Gottrand F., Guarino A. et al. Functional gastro-intestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies. *Acta Paediatr*. 2016;105(3):244–252. Erratum in: *Acta Paediatr*. 2016;105(8):984. <https://doi.org/10.1111/apa.15270>.
- Karakan T., Ozkul C., Küpeli Akkol E., Bilici S., Sobarzo-Sánchez E., Capasso R. Gut-Brain-Microbiota Axis: Antibiotics and Functional Gastrointestinal Disorders. *Nutrients*. 2021;13(2):389. <https://doi.org/10.3390/nu13020389>.
- Zeevenhooven J., Browne P.D., L'Hoir M.P., de Weerth C., Benninga M.A. Infant colic: mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:479–496. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0008-7>.

31. McFarland L.V. Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: A systematic review. *BMJ Open*. 2014;4:005047. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005047>.
32. Mu Q., Tavella V.J., Luo X.M. Role of *Lactobacillus reuteri* in Human Health and Diseases. *Front. Microbiol.* 2018;9:757. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00757>.
33. Binda S., Hill C., Johansen E., Obis D., Pot B., Sanders M.E., Tremblay A., Ouwehand A.C. Criteria to Qualify Microorganisms as "Probiotic" in Foods and Dietary Supplements. *Front. Microbiol.* 2020;11:1662. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01662>.
34. Sanders M.E., Guarner F., Guerrant R., Holt P.R., Quigley E.M.M., Sartor R.B. et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut*. 2013;62:787–796. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302504>.
35. Kubota M., Ito K., Tomimoto K., Kanazaki M., Tsukiyama K., Kubota A. et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and Magnesium Oxide in Children with Functional Chronic Constipation: A Double-Blind and Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2020;12:225. <https://doi.org/10.3390/nu12010225>.
36. Trivić I., Niseteo T., Jadrešin O., Hojsak I. Use of probiotics in the treatment of functional abdominal pain in children – systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;180:339–351. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03809-y>.
37. Li L., Fang Z., Liu X., Hu W., Lu W., Lee Y.-K. et al. *Lactobacillus reuteri* attenuated allergic inflammation induced by HDM in the mouse and modulated gut microbes. *PLoS ONE*. 2020;15:e0231865. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231865>.
38. Szajewska H., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S., Orel R. et al. Use of Probiotics for the Management of Acute Gastroenteritis in Children: An Update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(2):261–269. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002751>.
39. Simonson J., Haglund K., Weber E., Fial A., Hanson L. Probiotics for the Management of Infantile Colic: A Systematic Review. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2021;46:88–96. <https://doi.org/10.1097/NMC.0000000000000691>.
40. Veiga P., Suez J., Derrien M., Elinav E. Moving from probiotics to precision probiotics. *Nat Microbiol.* 2020;5:878–880. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0721-1>.
41. Tolnai E., Fauszt P., Fidler G., Pesti-Asboth G., Szilagy E., Stigel A. et al. Nutraceuticals Induced Changes in the Broiler Gastrointestinal Tract Microbiota. *mSystems*. 2021;6(2):e01124–20. <https://doi.org/10.1128/mSystems.01124-20>.
42. Marco M.L., Sanders M.E., Gänzle M., Arrieta M.C., Cotter P.D., De Vuyst E. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on fermented foods. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18:196–208. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00390-5>.
43. Saviano A., Brigida M., Migneco A., Gunawardena G., Zanza C., Candelli M. et al. *Lactobacillus Reuteri* DSM 17938 (Limosilactobacillus reuteri) in Diarrhea and Constipation: Two Sides of the Same Coin? *Medicina*. 2021;57(7):643. <https://doi.org/10.3390/medicina57070643>.
44. West C.L., Stanisz A.M., Mao Y.-K., Champagne-Jorgensen K., Bienenstock J., Kunze W.A. Microvesicles from *Lactobacillus reuteri* (DSM-17938) completely reproduce modulation of gut motility by bacteria in mice. *PLoS ONE*. 2020;15:e0225481. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225481>.
45. Sanders M.E., Merenstein D.J., Reid G., Gibson G.R., Rastall R.A. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: From biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16:605–616. doi: <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0173-3>.
46. Wadhwa A., Kesavelu D., Kumar K., Chatterjee P., Jog P., Gopalan S. et al. Role of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 on Crying Time Reduction in Infantile Colic and Its Impact on Maternal Depression: A Real-Life Clinic-Based Study. *Clin Pract.* 2022;12:37–45. <https://doi.org/10.3390/clinpract12010005>.
47. 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. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1222>.
48. Szajewska H., Dryl R. Probiotics for the Management of Infantile Colic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(1 Suppl):S22–S24. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27380594>.
49. Savino F., Cordisco L., Tarasco V., Palumeri E., Calabrese R., Oggero R., Roos S., Matteuzzi D. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2010;126:e526–e533. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0433>.
50. Sung V., D'Amico F., Cabana M.D., Chau K., Koren G., Savino F. et al. *Lactobacillus reuteri* to treat infant colic: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;141:e20171811. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1811>.
51. Mai T., Fatheree N.Y., Gleason W., Liu Y., Rhoads J.M. Infantile Colic: New Insights into an Old Problem. *Gastroenterol Clin North Am.* 2018;47(4):829–844. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.07.008>.

Информация об авторах:

Каннер Екатерина Валерьевна, д.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ekanner@mail.ru

Максимов Максим Леонидович, д.м.н., главный внештатный специалист – клинический фармаколог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Булте-рова, д. 36; профессор кафедры фармакологии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; maksim_maksimov@mail.ru

Каннер Илья Дмитриевич, студент 4-го курса, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; dwilya4@mail.ru

Лапкин Никита Михайлович, студент 6-го курса, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; nikita.n98@yandex.ru

Горелов Александр Васильевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; профессор кафедры детских болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; crie@pcr.ru

Information about the authors:

Ekaterina V. Kanner, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology; 3A, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; ekanner@mail.ru

Maksim L. Maksimov, Dr. Sci. (Med.), Chief Freelance Specialist – Clinical Pharmacologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kasan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Professor of the Department of Pharmacology of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; maksim_maksimov@mail.ru

Iliia D. Kanner, 4th Year Student, Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia; dwilya4@mail.ru

Nikita M. Lapkin, 6th Year Student, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; nikita.n98@yandex.ru

Aleksandr V. Gorelov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific Work, Central Research Institute of Epidemiology; 3A, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; Professor of the Department of Children's Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bld. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; crie@pcr.ru