

А.А. Давыдовская¹, Е.А. Гордеева¹, Е.А. Пырьева², В.Н. Панфилова³, Т.И. Гаранкина¹**МЛАДЕНЧЕСКИЕ КОЛИКИ: ВСЕ ЛИ ТАК ОЧЕВИДНО?**¹FrieslandCampina Россия, ²ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва; ³ИПО ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск, РФ

Младенческие колики (МК) являются серьезной проблемой как для родителей, так и педиатров. В настоящее время отсутствуют согласованные подходы к терапии МК, что во многом обусловлено многофакторным характером формирования данных состояний. В статье рассматриваются современные подходы к профилактике и коррекции МК, в т.ч. значение отдельных ингредиентов смесей для искусственного вскармливания (пробиотиков, пребиотиков – галактоолигосахаридов камеди бобов рожкового дерева). Обсуждается роль новых факторов, которые способны провоцировать развитие МК у ребенка на искусственном вскармливании за счет индукции воспаления, боли и неблагоприятного влияния на кишечную микробиоту. Среди них – продукты реакции гликации и липополисахариды.

Ключевые слова: младенческие колики, функциональные гастроинтестинальные расстройства, липополисахариды, продукты гликации, аллергия к белкам коровьего молока, кишечная микробиота.

Цит.: А.А. Давыдовская, Е.А. Гордеева, Е.А. Пырьева, В.Н. Панфилова, Т.И. Гаранкина. Младенческие колики: все ли так очевидно? Педиатрия. 2019; 98 (2): 192–197.

А.А. Davydovskaya¹, Е.А. Gordeeva¹, Е.А. Pyrieva², V.N. Panfilova³, T.I. Garankina¹**INFANT COLIC: IS EVERYTHING SO OBVIOUS?**¹FrieslandCampina, Russia; ²Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow; ³Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F.Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

Infant colic (IC) is a serious problem for both parents and pediatricians. Currently, there are no agreed approaches to IC therapy, largely due to multifactorial nature of these conditions formation. The article discusses modern approaches to the prevention and correction of IC, including the value of individual ingredients of artificial feeding formulas (probiotics, prebiotics – galacto-oligosaccharides of locust bean gum). It also mentions the role of new factors that can provoke colic development in artificially fed infants due to inflammation induction, pain and adverse effect on the intestinal microbiota. Among them are the reaction products of glycation and lipopolysaccharides.

Keywords: infant colic, functional gastrointestinal disorders, lipopolysaccharides, glycation products, cow's milk protein allergy, microbiota.

Quote: A.A. Davydovskaya, E.A. Gordeeva, E.A. Pyrieva, V.N. Panfilova, T.I. Garankina. Infant colic: is everything so obvious? Pediatrics. 2019; 98 (2): 192–197.

Колики относятся к числу распространенных функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР) у детей первого полугодия жизни [1] и по-прежнему представляют достаточно серьезную проблему для клиницистов.

Несмотря на большое количество опубликованных исследований, этиология и патогенез детской колики остаются неясными и считаются многофакторными, что нередко приводит к сложностям выбора стратегии для решения

Контактная информация:

Давыдовская Анна Алексеевна – к.м.н., научный советник FrieslandCampina Россия
Адрес: Россия, 123112, г. Москва, Пресненская набережная, 10, блок Б
Тел.: (495) 933-36-46,
E-mail: Anna.Davydovskaya@frieslandcampina.com
Статья поступила 30.01.19,
принята к печати 29.03.19.

Contact Information:

Davydovskaya Anna Alekseevna – Ph.D., scientific advisor of FrieslandCampina Russia
Address: Russia, 123112, Moscow, Presnenskaya naberezhnaya, 10B
Tel.: (495) 933-36-46,
E-mail: Anna.Davydovskaya@frieslandcampina.com
Received on Jan. 30, 2019,
submitted for publication on Mar. 29, 2019.

проблемы. Отсутствие достаточного количества высококачественных рандомизированных контролируемых исследований не позволяет на сегодняшний день однозначно рекомендовать использование определенных поведенческих, диетических, фармакологических или альтернативных вмешательств [2].

Примерно у 20% младенцев отмечаются длительные, необъяснимые периоды чрезмерного плача в первые 4 месяца жизни с постепенным их уменьшением в последующие возрастные периоды [1]. Результаты систематического обзора и мета-анализа 28 исследований показали, что в течение первых 6 недель жизни сохраняется высокая продолжительность беспокойства и плача, а в последующие 6 недель отмечается их снижение [3]. Во всех исследованиях, включенных в обзор, было обнаружено «универсальное» сокращение продолжительности плача в возрасте от 6 до 12 недель [3].

Согласно Римским критериям IV пересмотра диагностическими критериями младенческой колики (МК) являются [1]:

- возраст ребенка до 5 месяцев;
- повторяющиеся длительные периоды раздражительности, беспокойства или крика, происходящие без очевидной причины, которые не могут быть предотвращены самостоятельно;
- отсутствие проблем роста, лихорадки и заболеваний.

Длительные периоды плача младенца могут приводить к эмоциональному истощению родителей, дефициту сна, снижению самооценки, нарушению взаимоотношений в семье и материнской депрессии [4]. Нарастание у родителей чувства беспомощности, тревоги и физической усталости в ряде случаев способствует появлению негативных и даже агрессивных чувств по отношению к ребенку [1, 2, 4]. На этом фоне повышается риск синдрома детского сотрясения (СДС), который возникает при сильной тряске ребенка с целью успокоения, сопровождающейся резкими неконтролируемыми движениями головы младенца при фиксированном туловище и нижних конечностях. Клинически СДС характеризуется признаками тяжелой диффузной мозговой травмы (острая посттравматическая энцефалопатия, субдуральное кровоизлияние, кровоизлияния в сетчатку), при этом симптомы могут возникать при отсутствии каких-либо внешних признаков травмы и часто бывают неспецифичны, что может быть причиной позднего поступления ребенка в стационар [5]. Прогноз СДС в большом проценте случаев неблагоприятный; смертность, по данным литературы, составляет около 30%; у 62–96% больных сохраняются стойкие неврологические нарушения [6].

До недавнего времени приступы чрезмерного плача у грудного ребенка связывали исключительно с желудочно-кишечными нарушениями и болью, отсюда возникновение клинического термина «колики» – от латинского термина

«colica» или греческого «κολική» – кишечная болезнь. Однако, несмотря на традиционное понимание природы колик, нет убедительных доказательств, что именно боль в животе является причиной крика младенца [1], поэтому возможно говорить исключительно о субъективной интерпретации крика ребенка.

Причины безутешного плача малыша разнообразны и могут быть обусловлены рядом органических причин, таких как аллергия к белкам коровьего молока (АБКМ), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, непереносимость лактозы, паховая грыжа, кишечная непроходимость, мочевиная инфекция, менингит, средний отит, гидроцефалия, травма, инородное тело в глазу и даже плотное закручивание волос вокруг пальца ребенка. Но органические случаи длительного крика ребенка – это всего лишь 10% случаев, тогда как 90% остаются необъяснимыми [7].

Перед педиатром стоит весьма сложная задача: дифференцировать причину крика и своевременно выявить опасные для младенца заболевания, а также оказать эффективную помощь семье, что достаточно трудно при отсутствии признаков органической причины колики. При этом жалобы родителей, на которые в первую очередь опирается педиатр, могут варьировать в широком диапазоне, что зависит от ряда причин (опыт, темперамент, особенности реагирования и восприятия проблемы). Поэтому в ряде случаев врачу бывает сложно разобраться с выраженностью и значимостью симптомов. Тревожный фон в семье порой приводит к избыточным и ненужным обследованиям ребенка, в т.ч. в условиях стационара. Высокую практическую значимость при ведении младенца с коликой имеют оценка физического развития (органические заболевания в этом возрасте практически всегда приводят к плохой прибавке роста и массы тела), отсутствие аномальных признаков по результатам физикального осмотра, а также выявление «красных флагов» – симптомов, которые должны отсутствовать при функциональном расстройстве. Обновленный в 2016 г. алгоритм действий врача при коликах содержит 3 основных блока: симптомы органической патологии, АБКМ и насилия [8].

Формирование позитивного настроения родителей, информирование о правильном уходе за ребенком, психологическая поддержка матери, проведение мероприятий по сохранению грудного вскармливания (ГВ) являются важными составляющими ведения детей с чрезмерным плачем.

Изменения кишечной микробиоты и пробиотики при МК

Одним из наиболее дискутируемых вопросов является роль особенностей колонизации кишки в патогенезе МК: меньшее разнообразие кишечной микробиоты (КМБ), повышение количества потенциально патогенных бактерий, сниже-

ние числа лактобацилл и бифидобактерий и др. В исследовании двух групп младенцев (с МК и группы контроля) были продемонстрированы достоверно более низкое разнообразие и стабильность КМБ у детей с МК в первые недели жизни. Также при МК отмечались значительно более высокие уровни протеобактерий, а колонизация некоторыми штаммами (*Actinobacteria*, *Bifidobacterium*, *Firmicutes* и *Lactobacilli*) обратно коррелировала с количеством плача [9]. В другом кросс-секционном исследовании детей на исключительно ГВ было обнаружено повышение количества колиформных бактерий (в особенности *Escherichia coli*) при МК [10]. В ряде работ у детей с МК отмечается замедленная или измененная колонизация *Lactobacillus spp.* после рождения с преобладанием *Enterobacteriaceae* и *Enterococcus spp.* [2, 11], а, по другим данным, у детей с МК чаще выявлялась *Klebsiella* [13].

Согласно рекомендациям Всемирной гастроэнтерологической организации [14] и экспертов ESPGHAN [8], некоторые пробиотические штаммы способны уменьшать время плача у детей на ГВ. В то же время данные о влиянии пробиотиков в отношении детей при естественном вскармливании не однозначны, а результаты некоторых работ указывают на отсутствие эффекта [15, 16]. Для детей на искусственном вскармливании (ИВ) четкие рекомендации по использованию пробиотиков отсутствуют в связи с лимитированной доказательной базой и противоречивыми результатами опубликованных исследований [2, 8, 15].

Парадоксальный и неожиданный результат продемонстрировало использование пробиотика семейства *Lactobacillus* у детей с МК из Австралии. Дети из 1-й группы (n=31) получали пробиотик *L. reuteri*, из 2-й (n=34) – плацебо. Через 28 дней после использования пробиотика среди младенцев 1-й группы колонизация используемым штаммом отмечалась менее чем у половины детей, из них у 93% сохранялась колонизация *E. coli*, схожая с результатами до назначения пробиотика и не отличающаяся от детей, которые не были колонизированы *L. reuteri*, через аналогичный период наблюдения. На 28-й день интервенции уровень микробного разнообразия, фекального кальпротектина, время крика были идентичными у детей, колонизированных и не колонизированных данным штаммом. Неожиданным результатом исследования было выявление положительной связи между колонизацией *L. reuteri* и временем плача [16].

Отсутствие ожидаемого эффекта от назначения пробиотика может объясняться так называемым географическим градиентом КМБ. Этот интересный феномен описан в работе коллектива авторов европейского проекта INFABIO [17]. В исследование были включены 606 здоровых младенцев в возрасте 6 недель из Швеции, Шотландии, Германии, Италии, Испании. У детей стран Северной Европы отмечалась

высокая доля бифидобактерий, из стран Южной Европы – более разнообразная флора с большим количеством бактериоидов. При этом различный характер вскармливания, как причина различий в КМБ, была исключена [17]. Климатогеографические особенности КМБ возможно являются одной из причин различной эффективности пробиотиков у детей не только с МК, но и при других состояниях. Использование данных особенностей для персонализации пробиотической терапии – вопрос будущих исследований.

В настоящее время появляются альтернативные точки зрения в отношении микробиоты толстой кишки ребенка. Интерес представляют результаты научных работ швейцарских исследователей [18, 19]. Авторы указывают на целесообразность выделения отдельных функциональных групп бактерий: лактат-продуцирующие (ЛПБ) и лактат-утилизирующие (ЛУБ), которые объединяют различные таксономические штаммы микроорганизмов, способных выполнять схожие метаболические функции. Эффективное взаимодействие разных функциональных групп бактерий необходимо для формирования здоровой трофической системы КМБ [18]. Представителями ЛПБ являются бактерии семейства *Bifidobacterium*, *Enterobacteriaceae*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* и др., к ЛУБ относятся менее изученные и упоминаемые в литературе *Veillonella*, *Eubacterium hallii*, *Desulfovibrio piger*, *Propionibacterium avidum*, *Eubacterium limosum* и др. [18].

ЛПБ составляют значительную часть популяции бактерий толстой кишки младенца, продуктом их жизнедеятельности является лактат, который способен стимулировать деятельность ЛУБ, в результате чего может повышаться образование водорода и/или сероводорода – веществ, ответственных за газообразование, повреждение эпителиоцитов и индукцию боли в кишечнике [18]. Согласно результатам исследования, дети с МК, по сравнению с детьми без МК, имели достоверно более высокие уровни H_2 -продуцируемых ЛУБ [19]. Исследователи отмечают, что бактерии семейства *Lactobacillus* относятся к гетероферментативным видам молочных бактерий, синтезирующих лактат в качестве основного метаболита, который может питать газообразующие ЛУБ [19]. Авторы указывают на важность дальнейшего изучения особенностей колонизации кишечника ребенка с МК и подчеркивают противоречивость современных рекомендаций по ее коррекции. Высказано предположение, что важно различать детей с МК в зависимости от накопления лактата, водорода, сероводорода, которые могут быть своеобразными биомаркерами данных состояний [19]. В этом случае терапевтические стратегии будут специфичны для различных типов микробного дисбиоза. В то же время, с учетом понимания сегодняшнего дня, авторы отмечают роль пребиотиков [19],

способных оказывать влияние на более широкий спектр микроорганизмов кишечника, избирательно стимулируя рост и/или повышая биологическую активность нормальной микрофлоры.

Роль непереносимости лактозы в генезе МК, медикаментозная терапия

Результаты последних исследований свидетельствуют о преувеличении роли непереносимости лактозы в генезе МК, что нашло отражение и в диетологических рекомендациях, большинство из которых не включило требования к снижению/исключению лактозы в питании детей, страдающих МК [20]. Исключение составляют рекомендации для практических врачей в Великобритании [21]. Следует отметить возможные негативные последствия немотивированного ограничения поступления лактозы, учитывая ее физиологические функции: пребиотическую, участие в усвоении кальция, магния и марганца, а также роль в развитии ЦНС. Лактоза под влиянием фермента лактазы гидролизует до глюкозы и галактозы, с которой связан синтез гликопротеидов, гликолипидов и других комплексных соединений, используемых организмом для формирования клеточных мембран, нервной ткани, нервных окончаний, процессов миелинизации нейронов и др.

Не подтверждена эффективность медикаментозной терапии – от ингибиторов протонной помпы до симптоматических средств. В четырех рандомизированных контролируемых исследованиях не доказан эффект препаратов группы симетикона в снижении интенсивности МК, по сравнению с плацебо [22].

Обсуждаются возможности фитотерапии. В недавно опубликованном обзоре (базы данных MEDLINE/PubMed, Scopus и Кокрановской библиотеки) обобщены результаты исследований по оценке эффективности различных трав у 491 ребенка с МК [23]. Показана способность чая на основе *Foeniculum vulgare* (Фенхеля обыкновенного) и эмульсии 0,1% масла Фенхеля обыкновенного снижать время плача в сравнении с плацебо [24]. Представлена информация о способности мяты перечной влиять на интенсивность МК [25]. В числе растительных средств, способных облегчать течение МК и обладающих наибольшей доказательной базой, – Ромашка аптечная (*Matricaria recutita*), Фенхель обыкновенный (*Foeniculum vulgare*) и Мелисса лекарственная (*Melissa officinalis*) [22]. В то же время систематический обзор 15 рандомизированных контролируемых исследований, опубликованный в 2018 г. по изучению модификации питания при МК, не показал эффективности какого-либо метода, включая использование растительных средств [26].

При этом все исследователи единодушны во мнении, что для подкрепления доказательств, изложенных в обзорах, необходимы более строгие клинические испытания.

Роль производства детской молочной смеси (ДМС) и отдельных ингредиентов в генезе и диетотерапии МК

При анализе частоты встречаемости МК у детей на различных видах вскармливания достоверной разницы не выявлено [2, 27, 28]. Литературный обзор показал, что присутствие в ДМС функциональных ингредиентов (ГОС и камеди рожкового дерева) стимулирует рост бифидобактерий и лактобацилл и способствует предотвращению и купированию МК [29–31]. Одним из уникальных ингредиентов, помогающих в коррекции различных ФГИР, является камедь рожкового дерева, которая относится к так называемым «медленно ферментируемым ингредиентам». Камедь не только смягчает стул и обладает выраженным антирефлюксным эффектом, но и способствует росту бифидобактерий и лактобацилл при низком уровне газообразования и оптимальных темпах падения pH, что крайне важно для формирования разнообразной КМБ [31]. Напротив, модифицированные крахмалы классифицируются как «быстро ферментируемые ингредиенты», которые вызывают выраженное газообразование, резкое падение pH, увеличение соотношения ацетат/пропионат, что приводит к развитию менее разнообразной КМБ [31]. Многочисленные исследования по изучению камеди в составе ДМС продемонстрировали, что данный ингредиент в стандартном терапевтическом количестве ≈0,5 г/100 мл является безопасным у детей с рождения (в т.ч. в течение первых 12 недель жизни), не влияет на скорость эвакуации пищи из желудка, объем и продолжительность кормлений, а также не приводит к развитию неблагоприятных эффектов [32].

В кросс-секционном исследовании 77 доношенных младенцев в возрасте до 16 недель на ИВ стандартными смесями было выявлено более высокое содержание фекального аммиака у пациентов с МК по сравнению с группой контроля [33]. Изучение влияния диеты на содержание продуктов деградации белка в фекалиях у младенцев в возрасте от 1 недели до 1 года показало, что при использовании ДМС отмечаются значительно более высокие концентрации фекального аммиака и β-глюкуронидазы, что, по-видимому, отражает влияние вида вскармливания на функциональные изменения КМБ [34]. Поскольку аммиак является маркером протеолитической ферментации, то повышение его содержания в фекалиях младенцев в зависимости от вида вскармливания может отражать не только ферментацию эндогенного (бактериального) белка, но и пептидов диетического происхождения. Использование высоких температур в процессе производства смесей является причиной ряда реакций модификации белка (включая реакцию гликации между белком и восстанавливающими сахарами), оказывающими существенное влияние на его качество и биодоступность [35].

С точки зрения современных знаний, содержание продуктов реакции гликации белка в ДМС должно быть настолько низким, насколько это возможно технологически, учитывая их потенциально неблагоприятные эффекты на биологическую ценность белка [36].

Еще одним возможным фактором качества смеси и сырья, которое используется в процессе производства, потенциально способным оказывать влияние на здоровье младенца, может быть наличие липополисахаридов (ЛПС или эндотоксин) – основного компонента внешней мембраны грамотрицательных бактерий. ЛПС являются термостабильными бактериальными токсинами, которые выдерживают температуру более 100 °С, оставаясь биологически активными даже в порошкообразных смесях [37]. ЛПС способны индуцировать воспаление кишки за счет активации ядерного фактора каппа-β, что ведет к образованию провоспалительных цитокинов и хемокинов, таким образом участвуя в патогенезе МК [38, 39]. Также было продемонстрировано, что ЛПС распознаются ноцицепторами с помощью ЛПС-чувствительного рецепторного комплекса. Компоненты этого рецепторного комплекса (LBP, CD14, TLR4, MD2) присутствуют на периферических сенсорных нейронах, и их прямая активация ЛПС может вызывать боль [40–42]. При анализе 75 образцов сухих детских смесей (31 бренд, производство в 9 странах) был обнаружен широкий диапазон уровней ЛПС в различных формулах, а также показано влияние эндотоксина на усиление транслокации кишечных бактерий в более глубокие ткани [37].

Значимую роль в патогенезе МК может играть и АБКМ [43, 44]. Результаты проспективного исследования 103 детей с и без МК показали, что у детей с коликами в младенчестве через 10 лет достоверно чаще выявляли аллергический ринит/конъюнктивит ($p < 0,05$), аллергический бронхит ($p < 0,05$), полиноз ($p < 0,05$), атопический дерматит ($p < 0,05$) и пищевую аллергию ($p < 0,05$) [45]. Выявленная связь между МК и последующим развитием аллергических заболеваний свидетельствует о возможном дебюте АБКМ на первом году жизни ребенка, что указывает на важность исключения данного фактора при ведении таких пациентов. Необходимо помнить о том, что при подозрении на АБКМ в случае ИВ требуется проведение диагностической элиминационной диеты с использованием глубоких гидролизатов белка или аминокислотных смесей [43, 44, 46].

В последнее время достаточно широкое распространение получили формулы на основе частичного гидролиза белка, позиционирующие-

ся как смеси, которые «хорошо усваиваются» и «помогают в коррекции гастроинтестинальных симптомов», однако данные об эффективности этих продуктов ограничены и на сегодняшний день не могут являться рекомендацией [47]. Стратегия позиционирования формул на основе частично гидролизованного белка как «более легких для переваривания» получила широкое распространение, что приводит к необоснованной смене смесей у 30–50% детей первого полугодия жизни [48]. Это обусловлено в первую очередь неправильным толкованием плача и беспокойства, которые связывают с так называемой «непереносимостью» стандартной смеси на основе цельного белка. Однако многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, контролируемое, параллельное, проспективное исследование, в которое были включены 335 младенцев, не продемонстрировало различий в частоте возникновения нежелательных реакций при использовании формул на основе цельного и частично гидролизованного белка [48].

Залогом успеха при создании ДМС является полный контроль всей производственной цепочки, использование свежего нативного молока, высококачественных ингредиентов, а также щадящих температурных режимов, что позволяет создать продукт с высоким качеством белкового компонента и низким содержанием ЛПС. Смесь Friso VOM полностью отвечает вышеперечисленным требованиям. В состав формулы, помимо пребиотиков ГОС, в качестве основного функционального компонента включена натуральная камедь рожкового дерева, что обеспечивает выраженный пребиотический эффект и высокую эффективность при коррекции наиболее распространенных ФГИР у младенцев (кишечные колики, запор и срыгивания), доказанную клинически [49, 50]. Цельный высоко биодоступный белок в составе смеси Friso VOM обеспечивает как полноценный рост и развитие ребенка, позитивное формирование КМБ за счет ограничения чрезмерного роста протеолитической флоры, так и отсутствие маскирующего эффекта при коликах, связанных с АБКМ.

Источник финансирования: не указан.

Конфликт интересов: Давыдовская А.А., Гордеева Е.А., Гаранкина Т.И. являются сотрудниками FrieslandCampina Россия. Остальные авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Davydovskaya A.A.  0000-0002-5169-9187

Gordeeva E.A.  0000-0001-5611-5382

Pyrieva E.A.  0000-0002-9110-6753

Panfilova V.N.  0000-0003-0681-8279

Garankina T.I.  0000-0002-6301-769X

Литература

1. Benninga MA, Nurco S, Faure C, Hyman PE, Roberts ISJ, Schechter NL. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2016; 150 (6): 1443–1455.
2. Zeevenhooven J, Browne PD, L'Hoir MB, De Weerth C,

Benninga MA. Infant colic: mechanisms and management. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 15 (8): 479–496.

3. 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.

4. Joon Sik Kim. Excessive crying: behavioral and emotional regulation disorder in infancy. *Korean J. Pediatr.* 2011; 54 (6): 229–233.
5. Mian M, Shah J, Dalpiaz A, Schwamb R, Miao Y, Warren K, Khan S. Shaken Baby Syndrome: a review. *Fetal Pediatr. Pathol.* 2015; 34 (3): 169–175.
6. Matschke J, Herrmann B, Spermhake J, Körber F, Bajanowski T, Glatzel M. Shaken Baby Syndrome. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2009; 106 (13): 211–217.
7. Valerie Sung. Infantile colic. *Aust. Prescr.* 2018; 41 (4): 105–110.
8. Yvan Vandenplas. Algorithms for Common Gastrointestinal Disorders. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2016; 63 (1S): S38–S40.
9. de Weerth C, Fuentes S, Puylaert P, De Vos WM. Intestinal Microbiota of Infants With Colic: Development and Specific Signatures. *Pediatrics.* 2013; 131 (2): e550–558.
10. 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.
11. Savino F, Cresi F, Pautasso S, Palumeri E, Tillo V, Roana J. Intestinal microflora in breastfed colicky and non-colicky infants. *Acta Paediatr.* 2004; 93 (6): 825–829.
12. Koen Venema, Ana Paula do Carmo, eds. *Prebiotics and probiotics.* Caister Academic Press, 2015: 508.
13. Rhoads JM, Fatheree NY, Norori J, Liu Y, Lucke JF, Tyson EJ, Feriis MJ. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infants with colic. *J. Pediatr.* 2009; 155 (6): 823–828.
14. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, Fedorak R, Gangl A, Garisch J, Kaufmann P, Karakan T, Khan AG, Kim N, De Paula JA, Ramakrishna B, Shanahan F, Szajewska H (Poland), Thomson A, Le Mair A. World Gastroenterology Organization Global Guidelines. *Prebiotics and Probiotics.* 2017. www.jcge.com
15. Sung V, Hoscock H, Tang ML, Mensah FK. Treating infant colic with probiotic *Lactobacillus reuteri* double-blind placebo-controlled randomized trial. *BMJ.* 2014; 348: g2107.
16. Nation ML, Dunne EM, Joseph SJ, Mensah F, Sung V, Satzke C, Tang MLK. Impact of *Lactobacillus reuteri* colonization on gut microbiota inflammation, and crying time in infant colic. *Scientific Reports.* 2017; 7: 15047.
17. Matteo Fallani, David Young. Intestinal Microbiota of 6-week-old Infants Across Europe: Geographic Influence Beyond Delivery Mode, Breast-feeding, and Antibiotics. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 51 (1): 77–84.
18. Pham VT, Lacroix C, Braegger CP, Chassard C. Early colonization of functional groups of microbes in the infant gut. *Environmental Microbiology.* 2016; 18 (7): 2246–2258.
19. Pham VT, Lacroix C, Braegger CP, Chassard C. Lactate-utilizing community is associated with gut microbiota dysbiosis in colicky infants. *Scientific Reports.* 2017; 7: 11176.
20. Hall B, Chesters J, Robinson A. Infantile Colic: a systematic review of medical and conventional therapies. *J. Pediatr. Child Health.* 2012; 48: 128–137.
21. Infantile Colic. National Institute for Health Care and Excellence, Clinical Knowledge Summaries. <http://cks.nice.org.uk/colic-infantile>.
22. Biagioli E, Tarasco V, Lingua C, Moja L, Savino F. Pain-relieving agents for infantile colic. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016; 9: Art. No.: CD009999.
23. Anheyer D, Frauley J, Koch AK, Lauche R., Langhorst J, Dobos G, Gramer H. Herbal Medicines for Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2017; 139 (6): e20170062.
24. Alexandrovich I, Rakovitskaya O, Kolmo E, Sidorova T, Shushunov S. The effect of fennel (*Foeniculum Vulgare*) seed oil emulsion in infantile colic: a randomized, placebo-controlled study. *Altern. Ther. Health Med.* 2003; 9 (4): 58–61.
25. Alves JGB, de Brito RC, Cavalcanti TS. Effectiveness of mentha piperita in the treatment of infantile colic: a crossover study. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* 2012; 2012: 981352.
26. Savino F, Tarasco V, Sorrenti M, Lingua C, Moja L, Gordon M, Biagioli E. Dietary modifications for infantile colic. *The Cochrane Collaboration.* Published by JohnWiley & Sons, Ltd 2018. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011029.pub2/full>
27. Clifford TJ, Campbell MK, Speechley KN, Gorodzinsky F. Infant colic: empirical evidence of the absence of an association with source of early infant nutrition. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2002; 156 (11): 1123–1128.
28. Vandenplas Y, Salvatore S, Carmen Ribes-Koninckx SC, Carvajal E, Szajewska H, Huysentruyt K. The Cow Milk Symptom Score (CoMiSSTM) in presumed healthy infants. *PLoS One.* 2018; | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200603>
29. Giovannini M, Verduci E, Gregori D, Ballali BAS, Soldi S, Ghisleni D, Riva E. Prebiotic effect of an infant formula supplemented with galacto-oligosaccharides: randomized multicenter trial. *J. Am. Coll. Nutr.* 2014; 33 (5): 385–393.
30. Ben XM, Li J, Feng ZT, Shi SY, Lu YD, Chen R, Zhou XY. Low level of galacto-oligosaccharide in infant formula stimulates growth of intestinal *Bifidobacteria* and *Lactobacilli*. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14 (42): 6564–6568.
31. González-Bermúdez CA, López-Nicolás R, Peso Esharri P, Frontela-Saseta C, Martínez Gracia C. Effects of different thickening agents on infant gut microbiota. *Food Funct.* 2018; 9 (3): 1768–1778.
32. Meunier L, Garthoff JA, Schaafsma A, Krul L, Schrijver J, B van Goudoever J, Speijers G, Vandenplas Y. Locust bean gum safety in neonates and young infants: an integrated review of the toxicological database and clinical evidence. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2014; 70 (1): 155–169.
33. Savino F, Quartieri A, De Marco A, Garro M, Amaretti A, Raimondi S, Simone M, Rossi M. Comparison of formula-fed infants with and without colic revealed significant differences in total bacteria, Enterobacteriaceae and faecal ammonia. *Acta Paediatr.* 2017; 106 (4): 573–578.
34. Heavey PM, Savage SAH, Parrett A, Cecchini C, Edwards CA, Rowland IR. Protein-degradation products and bacterial enzyme activities in faeces of breast-fed and formula-fed infants. *Br. J. Nutr.* 2003; 89 (4): 509–515.
35. Cattaneo S, Stuknytė M, Masotti F, De Novi I. Protein breakdown and release of b-casomorphins during in vitro gastro-intestinal digestion of sterilized model systems of liquid infant formula. *Food Chem.* 2017; 217: 476–482.
36. Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA Journal.* 2014; 12 (7): 3760.
37. Townsend S, Caubilla Barron J, Los Carrilo C, Forsythe SJ. The presence of endotoxin in powdered infant formula milk and the influence of endotoxin and *Enterobacter sakazakii* on bacterial translocation in the infant rat. *Food Microbiol.* 2007; 24 (1): 67–74.
38. Raetz CR, Whitfield C. Lipopolysaccharide endotoxins. *Annu. Rev. Biochem.* 2002; 71: 635–700.
39. Trent MS, Stead CM, Tran AX, Hankins JV. Diversity of endotoxin and its impact on pathogenesis. *J. Endotoxin. Res.* 2006; 12 (4): 205–223.
40. Diogenes A, Ferraz CC, Akopian AN, Henry MA, Hargreaves KM. LPS sensitizes TRPV1 via activation of TLR4 in trigeminal sensory neurons. *J. Dent. Res.* 2011; 90 (6): 759–764.
41. Yang NJ, Chiu IM. Bacterial Signaling to the Nervous System via Toxins and Metabolites. *J. Mol. Biol.* 2017; 429 (5): 587–605.
42. Wadachi R, Hargreaves KM. Trigeminal Nociceptors Express TLR-4 and CD14: a Mechanism for Pain due to Infection. *Dent Res.* 2006; 85 (1): 49–53.
43. Global atlas of allergy. *EAAACI.* 2014.
44. Heine RG. Cow's-milk allergy and lactose malabsorption in infants with colic. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2013; 57: S25–S27.
45. Savino F, Castagno E, Bretto R, Brondello C, Palumeri E, Oggero R. A prospective 10-year study on children who had severe infantile colic. *Acta Paediatr. Suppl.* 2005; 94 (449): 129–132.
46. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. *EAAACI.* 2014.
47. Vandenplas Y, Latiff AH, Fleischer DM, Castellon PG, Miqdad M, Smith PK, von Berg A, Creenhawt MJ. Partially hydrolyzed formula in non-exclusively breastfed infants: A systematic review and expert consensus. *Nutrition.* 2018; 57: 268–274.
48. Berseth CL, Mitmesser SH, Ziegler EE, Marunycz JD, Vanderhoof J. Tolerance of a standard intact protein formula versus a partially hydrolyzed formula in healthy, term infants. *Nutrition Journal.* 2009; 8: 27.
49. Ёлкина Т.Н., Кондюрина Е.Г., Суровкина Е.А., Грибанова О.А. Оценка эффективности антирефлюксной смеси с пребиотиками для коррекции функциональных расстройств пищеварения у детей первых месяцев жизни. *Вопросы детской диетологии.* 2011; 6: 53–56.
50. Анохин В.А., Хасанова Е.Е., Урманчеева Ю.Р., Герасимова Е.С., Мальшева Л.М., Николаева И.В., Хамидуллина С.В. Питание детей с дисбактериозом и минимальными пищеварительными дисфункциями. *Вопросы современной педиатрии.* 2005; 3 (4): 75–76.