

НОВИНИ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

УДК: 616.348.002-085:579.61

Флавия Индрио, д. мед. н.;
Антонио Ди Мауро, д. мед. н.;
Джузеппе Риетцо, д. мед. н.;
Элиза Чиварди, д. мед. н.;
Кристина Интини, д. мед. н.;
Луиджи Корвалья, д. мед. н.;
Элиза Баллардини, д. мед. н.;
Массимо Бишелья, д. мед. н.;
Мауро Чинкуетти, д. мед. н.;
Эмануэла Браззодуро, д. мед. н.;
Антонио Дель Веккио, д. мед. н.;
Сильвио Тафури, д. мед. н.;
Руджеро Франкавила, д. мед. н.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКА,
СОДЕРЖАЩЕГО *L. REUTERI* С ЦЕЛЬЮ
ПРОФИЛАКТИКИ ПРИСТУПОВ
КИШЕЧНОЙ КОЛИКИ, РЕГУРГИТАЦИИ
И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ЗАПОРА.
ПРОСПЕКТИВНОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ
ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ
ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ
РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ

Значение

Детские колики, желудочно-пищеводный рефлюкс и запоры являются наиболее распространенными функциональными желудочно-кишечными расстройствами, с которыми обращаются к педиатру в течение первых 6 месяцев жизни новорожденного, что, в свою очередь, часто приводит к госпитализации, применению лекарственных препаратов, а также эмоциональной нестабильности в семье и потере работающими родителями рабочих дней с соответствующими социальными последствиями.

Цель

Оценка возможности пробиотика, содержащего штамм *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 в течение первых 3-х месяцев жизни уменьшить проявления кишечной колики, желудочно-пищеводного рефлюкса и запоров у доношенных новорожденных и тем самым снизить их социально-экономические последствия.

Исследование

В проспективное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование были включены доношенные новорожденные (в возрасте <1 недели), рожденные в 9 разных отделениях для новорожденных Италии в период с 1 сентября 2010 г. по 30 октября 2012 г.

Условия

Родителей попросили записывать в структурированном дневнике количество эпизодов регургитации (срыгивания), продолжительность безутешного плача (минут в день), количество опорожнений в день, количество посещений педиатров, количество изменений приемов пищи, госпитализацию, визиты в детское отделение неотложной помощи для получения неотложной медицинской помощи, фармакологические вмешательства и пропусков родителями рабочих дней.

Участники

В исследовании принимали участие 589 детей, которые были случайным образом распределены на 2 группы, одна из которых получала пробиотик, содержащий *L. reuteri* DSM 17938, другая – плацебо, ежедневно в течение 90 дней.

Применение

Профилактическое применение пробиотика, содержащего *L. reuteri*.

Конечный результат

Уменьшение времени ежедневного плача, регургитации и запоров в течение первых 3 месяцев жизни. Доказана эффективность применения пробиотика, содержащего *L. reuteri* для профилактики вышеперечисленных состояний и снижение их социально-экономических последствий.

Результаты

Установлены значительные различия в состоянии детей в группе *L. reuteri* DSM 17938 и группе плацебо в 3-х месячном возрасте: средняя продолжительность времени плача (38 и 71 минута соответственно, $P<0,01$), среднее количество срыгиваний в день (2,9 и 4,6, $P<0,01$), среднее количество опорожнений в день (4,2 и 3,6, $P<0,01$). Применение *L. reuteri* DSM 17938 позволило сэкономить в среднем 88 Евро (118,71 доллара США) на 1 пациента для семьи и дополнительно 104 Евро (140,30 доллара США) для государства.

Выводы и значение

Профилактическое применение *L. reuteri* DSM 17938 в течение первых 3-х месяцев жизни снижает проявления функциональных желудочно-кишечных расстройств у детей, а соответственно, семейные и социальные расходы на их устранение.

Функциональные желудочно-кишечные расстройства (ФЖКР) являются переменной ком-

бинацией хронических или рецидивирующих желудочно-кишечных симптомов, которые не сопровождаются структурными или биохимическими нарушениями.

Несмотря на то, что ФЖКР являются самокупирующимися процессами, у детей наблюдается незначительное воспаление слизистой, а также изменение иммунной системы и моторики ЖКТ вследствие колики, регургитации и запоров. Эти травматические повреждения в кишечнике могут являться причиной развития синдрома раздраженного кишечника и психологических проблем в дальнейшем. Последнее научное исследование указывает на решающую роль кишечной микробиоты как в патогенезе желудочно-кишечных расстройств, так и при ФЖКР, и большинство проведенных исследований указывают на целесообразность назначения пробиотической терапии в случае таких специфических состояний, как колики, регургитация и запоры. Эффект пробиотика может сыграть решающую роль в модуляции воспалений кишечника.

Мы провели проспективное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование с целью оценки возможности пробиотика, содержащего *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, в течение первых 3-х месяцев жизни уменьшить проявления кишечной колики, желудочно-пищеводного рефлюкса и запоров у доношенных новорожденных и тем самым снизить их социально-экономические последствия.

Методы

Включение

Исследование проводилось в период с 1 сентября 2010 г. по 30 октября 2012 г. в 9 педиатрических отделениях Италии. Комитет по вопросам этики утвердил протокол исследования каждого участвующего отделения, также до момента включения детей в исследование было получено письменное информированное согласие их родителей.

Критерии включения

Основными критериями включения были:

- 1) гестационный возраст свыше 37 и менее 41 недели;
- 2) проходной возраст включения в исследование не менее 1 недели;
- 3) достаточная масса тела при рождении для гестационного возраста;
- 4) оценка по шкале Апгар на 10 минуте свыше 8;
- 5) без врожденных аномалий и/или клинических или физических изменений на момент клинического отбора пациентов;
- 6) отсутствие применения антибиотиков или пробиотиков перед включением.

Дизайн исследования

Младенцы были случайным образом распределены на 2 группы: получение *L. reuteri* DSM 17938 или плацебо. Активный исследуемый препарат

состоял из суспензии *L. reuteri* в комбинации с подсолнечным маслом и триглицеридом средней цепи и выдавался в бутылочке из темного стекла, с закрытой крышкой с дозатором. Новорожденным вводили 5 капель состава препарата в дозе 1x10⁸ колониеобразующих единиц *L. reuteri* DSM 17938 в течение 90 дней. Родителям проведен инструктаж по пероральному введению препарата. Плацебо состояло из идентичной композиции масел, выдавался в идентичной бутылочке, но не включал живых бактерий. Оба состава не имели никаких различий в запахе или вкусе. Анализ общего количества *Lactobacillus* проводили в нашей лаборатории на образце бутылочки с пробиотиком, чтобы убедиться в жизнеспособности живых бактерий. Исследователи еженедельно оценивали приверженность пациентов к лечению в телефонном режиме с целью регистрации пропущенного приема или отказа от пробиотика.

Исследуемый пробиотик *L. reuteri* DSM 17938 и плацебо были изготовлены и подарены компанией BioGaia AB.

Размер выборки

Размер выборки в количестве 460 детей (230 в каждой группе) был необходим для определения абсолютной разницы в 15% между детьми с ФЖКР в группе плацебо (предположительно 30%) и пробиотической группе с уровнем значимости 0,05 и точностью 90%.

Рандомизация

Независимый специалист по статистике определил случайным образом последовательность распределения, которая была стратифицирована на пол и гестационный возраст. В ходе исследования исследователи, работники здравоохранения и родители не контактировали напрямую друг с другом. Случайное распределение было выполнено с помощью программного обеспечения Stata 9 (StataCorp LP).

Маскирование

В ходе исследования родители и исследователи не контактировали напрямую друг с другом и не знали о групповом распределении.

Оценка симптомов и данных

Родителей просили ежедневно записывать количество эпизодов регургитации (заброса рефлюксного содержимого желудка в ротоглотку), периоды безутешного плача (минут в день, как уже описано в литературе), а также количество опорожнений. Используя структурированный дневник, родителей попросили записывать количество посещений педиатров, смены приемов кормления, госпитализацию, обращение в педиатрическое отделение скорой помощи за оказанием неотложной медицинской помощи, фармацевтические вмешательства и потери родительских рабочих дней. Родители записывали данные до момента достиже-

ния ребенком 3-х месячного возраста. Побочные эффекты, согласно протоколу, контролировались с помощью наводящих вопросов с дальнейшими рекомендациями в телефонном режиме. С целью помощи родителям в заполнении документации, а также для подтверждения корректного введения младенцам исследуемых препаратов, один исследователь из каждого центра (A. Di Mauro, E.C., C.I., M.B., L.C., E.V., и A. Del Vecchio) всегда находился на связи по телефону. Каждая семья получала еженедельную консультацию по телефону или личный визит одного из исследователей, ежемесячно проводили осмотр младенцев.

Первичные и вторичные результаты

Первичным результатом была оценка пробиотика, содержащего *L. reuteri* DSM 17938, и его способность уменьшить безутешный плач, нормализовать регургитацию и модифицировать кишечную перистальтику у новорожденных в течение первых 3-х месяцев жизни. Вторичные результаты включали оценку затрат и выгод от применения пробиотика из расчета количества посещений педиатра, изменения питания, госпитализации, обращений в детское отделение неотложной помощи, потери родительских рабочих дней и использования симетикона, циметропиум бромид и натуральных растительных препаратов для устранения желудочно-кишечных симптомов.

Статистический анализ

Количественные данные (ежедневное время плача, опорожнение и срыгивание) были определены как средние (стандартное отклонение) отклонения. Для сравнения непарных образцов групп использовали тест *t*. Тест χ^2 использовался для сравнения процентного соотношения количества визитов к педиатру, смены приемов пищи, госпитализаций, обращений в педиатрическое отделение скорой помощи, потерь родительских рабочих дней и применения медицинских препаратов между группами.

$P < 0,05$ было значимым для всех испытаний.

Оценка затрат проводилась на основании анализа семейных и общественных затрат в соответствии с их количеством по каждому из нижеперечисленных критериев:

1. Медицинское обследование в педиатрическом отделении скорой помощи (20,66 Евро (27,87 долларов США) для каждого исследования по данным Министерства здравоохранения Италии).

2. Потеря рабочих дней (43,15 Евро (58,21 доллара США) в день, по данным Министерства благосостояния Италии).

3. Медикаменты (по стоимости, указанной в списке Национального управления по контролю качества лекарственных средств).

4. *L. reuteri* (60,48 Евро (81,59 доллара США) для комплексного лечения).

Общественные расходы были основаны на факторах 1 и 2, а семейные расходы были основаны на

факторах 3 и 4. Этот расчет был создан с того времени, как национальная система здравоохранения Италии начала покрывать все расходы, связанные с посещениями педиатров, а национальная система социального обеспечения начала финансировать все расходы, связанные с потерей рабочих дней.

Результаты

Изначально в исследование были включены 589 новорожденных. Завершили 3-х месячное исследование 468 новорожденных, из них 238 получали пробиотик *L. reuteri* DSM 17938 и 230 – плацебо (табл. 5.). Дети исключались из исследования по причине добровольного выхода, нарушения протокола, отклонения от норм исследования и использования антибиотиков, ингибиторов протонной помпы или других антацидов. Основные данные демографических характеристик представлены в табл. 1. Клинически значимых различий в начале исследования между двумя группами не наблюдалось и процедура рандомизации прошла успешно.

Через 1 месяц от начала исследования у малышей, получавших *L. reuteri* DSM 17938, отмечалось значительное уменьшение времени плача, увеличение частоты опорожнений, однако частота эпизодов регургитации не отличалась от такой в группе плацебо (табл. 2).

В конце 3-х месячного курса приема пробиотика значительно сократилось время плача и заметно увеличилась частота опорожнений (табл. 3). Кроме того, у младенцев, получивших *L. reuteri* DSM 17938, отмечалось значительное снижение частоты регургитации по сравнению с группой плацебо (табл. 3).

Никаких побочных эффектов, связанных с приемом *L. reuteri* DSM 17938, в ходе исследования не зафиксировано.

В конце исследования у детей, получавших пробиотик, содержащий *L. reuteri* DSM 17938, значительно сократилось количество обращений в педиатрическое отделение скорой помощи, уменьшилось использование дополнительных медицинских препаратов, способствующих улучшению состояния желудочно-кишечного тракта.

Сократилось количество пропусков родителями рабочих дней (табл. 4). Количество приемов пищи во время исследования было неизменным (табл. 4). Среднее количество семейных расходов на одного ребенка составило 150 Евро (202,35 доллара США) в группе детей, получавших *L. reuteri* DSM 17938, и 238 Евро (321,06 доллара США) в группе плацебо, в то время как среднее количество государственных расходов на одного ребенка было 133 Евро (179,42 доллара США) в группе детей, получавших *L. reuteri* DSM 17938, и 237 Евро (319,71 доллара США) в группе плацебо.

Таким образом, профилактическое применение пробиотика *L. reuteri* DSM 17938 в среднем сократило семейные расходы на одного участника исследования на 88 Евро (118,71 доллара США), включая стоимость пробиотика, и социальные расходы в размере 104 Евро (140,30 доллара

США). Принятая модель оценки расходов проста, консервативна и не учитывает косвенные расходы (такие, как эмоциональное напряжение родителей, истощения и стрессы, увеличение количества посещений семейного врача-педиатра), которые увеличивают расходы в группе контроля в ожидании результативности лечения.

Обсуждение

Ежедневное применение *L. reuteri* DSM 17989 с первых дней жизни уменьшает количество зарегистрированных случаев безутешного плача, регургитации и функциональных запоров в период первых 3-х месяцев жизни.

Побочные действия в период приема пробиотика не обнаружены. Социально-экономическое воздействие от приема пробиотика сократило семейные расходы на 88 Евро (118,71 доллара США) и социальные расходы на 104 Евро (140,30 доллара США). Насколько нам известно, это первое рандомизированное клиническое исследование, которое направлено на использование пробиотика в предотвращении ФЖКР у новорожденных. Исследование было достаточно результативным, и в качестве доказательства концепции мы провели многоцентровое исследование, включавшее достаточное количество пациентов, чтобы увеличить обобщение полученных результатов.

И если инфантильная колика не является серьезной проблемой, она является причиной от 10% до 20% случаев обращений к педиатру в первые 4 месяца жизни и может привести к родительской тревоге, истощению и стрессу.

Почти у 50% всех здоровых детей в 3-х месячном возрасте и младше происходит регургитация, по крайней мере, один раз в день; за консультацией к педиатру с проблемой регургитации обращаются 25%, с проблемами желудочно-кишечного тракта – 3%. С проблемами запоров, как правило, к педиатру обращаются 3%, хотя их последствия могут повлиять на качество жизни ребенка и его семьи.

Функциональные желудочно-кишечные расстройства в неонатальном периоде часто считаются самоизлечимыми клиническими состояниями, хотя многочисленные исследования указывают на то, что они являются ранними травматическими состояниями, которые в дальнейшем становятся причиной различных заболеваний. Кроме того, недавнее исследование показало значительную связь между мигренью и историей инфантильной колики, согласно которой у детей с мигренью вероятность проявления колики была значительно выше.

Согласно Римским критериям III, наша группа провела ретроспективное исследование 3000 детей с диагнозом синдрома раздраженного кишечника в частном педиатрическом гастроэнтерологическом отделении и сравнила его с группой контроля.

Здоровые дети оценивались путем изучения истории детских больничных карточек и опроса родителей. Среди детей с синдромом раздраженного кишечника выявлено более высокое про-

центное соотношение неонатальной инфантильной колики, регургитации и запоров, чем среди тех, у которых этот синдром не наблюдался.

Влияние ранних случаев ФЖКР на историю болезни в дальнейшем остается спорным, хотя такие негативные болезненные раздражители при рождении, как опорожнение желудка или изменение желудочно-кишечной микробиоты, могут способствовать развитию длительной висцеральной гиперчувствительности и когнитивной соматосенсорной амплификации, что приводит к функциональным расстройствам. Проявление ранних случаев заболеваний может быть результатом высокой чувствительности и проницаемости слизистой оболочки, изменения баланса микрофлоры в кишечнике, что приводит к незначительному нейрогенному воспалению и воспалению слизистой и становится причиной изменения сигнала оси «кишка–мозг–микробиота».

В подтверждение этой концепции некоторые исследования показали связь между материнским стрессом и тревогой во время беременности и высоким показателем времени плача ребенка в течение нескольких недель после рождения.

Изменение колонизации в течение первых недель жизни с помощью применения лактобактерий может способствовать улучшению кишечной проницаемости; висцеральной чувствительности и плотности тучных клеток, а применение пробиотика может способствовать профилактике этих состояний, по крайней мере, у детей, склонных к данному недугу. В своей статье S. de Weert et al. указывают на наличие особых микроорганизмов в первые недели жизни у детей, которые в дальнейшем являются причиной развития колики. Эти микроорганизмы могут быть использованы для изучения чрезмерного плача и дают возможность ранней диагностики и разработки конкретных методов лечения.

Использование *L. reuteri* DSM 17938 было рентабельным. Симптомы состояния, связанные с ФЖКР, являются общепринятыми для детей с рождения и до 6 месяцев. Эти состояния являются причиной частых визитов к педиатру, применения лекарственных препаратов, а также эмоциональной нестабильности в семье и потере работающими родителями рабочих дней с соответствующими социальными последствиями.

В нашем исследовании ежедневное время плача снизилось с первого месяца лечения, в то время как частота регургитации значительно снизилась только после третьего месяца лечения, что можно объяснить разной временной презентацией этих симптомов у детей. Регургитация появляется чаще всего на втором и третьем месяце жизни, в то время как запоры и безутешный плач достигают своего пика на 4–6-й неделе жизни.

В заключение хотелось бы сказать, что профилактический подход использования пробиотика, содержащего *L. reuteri*, у детей первого года жизни при ФЖКР может сэкономить семейные и

государственные расходы и сохранить положительное эмоциональное состояние родителей.

Наше исследование имело некоторые ограничения. Была потеряна последовательность записи 16,8% исследуемых детей, хотя количество потерь в каждой группе было схожим, поэтому не должно существенно повлиять на результаты.

Выводы

Учитывая значительную актуальность проблемы и ее влияние на социально-экономические факторы, необходимо продолжить исследование данной темы и подтвердить полученные нами результаты для дальнейшей разработки более детальных схем применения про-

Таблица 1

Клинические и демографические исходные данные

Параметры	L. reuteri DSM 17938 (n = 238)	Плацебо (n = 230)	P – значение
Гестационный возраст, среднее число (СО), нед	39,4 (19,0)	39,1 (1,4)	0,05
Масса тела при рождении (СР), г	3378 (413)	3302 (392)	0,04
Мужской/женский пол, к-ство (%)	122 (51,3) / 116 (48,7)	120 (52,2) / 110 (47,8)	0,84
Естественные роды/кесарево сечение, к-ство (%)	159 (66,8) / 79 (33,2)	141 (61,3) / 89 (38,7)	0,21
Грудное вскармливание/кормление смесью, к-ство (%)	132 (55,5) / 106 (44,5)	121 (52,6) / 109 (47,4)	0,53

Таблица 2

Первичные результаты на 1-м месяце жизни

Среднее число (СО) [95% CI]

Параметры	L. reuteri DSM 17938 (n = 238)	Плацебо (n = 230)	P – значение
Колики, мин/сутки	45 (12) [43,5–46,5]	96 (34) [91,6–100,4]	<0,01
Регургитация, мин/сутки	2,7 (1,5) [2,5–2,9]	3,3 (2,3) [3,0–3,6]	0,35
Опорожнения, раз/сутки	4,01 (1,1) [3,9–4,1]	2,8 (0,6) [2,7–2,9]	<0,01

Таблица 3

Первичные результаты на 3-м месяце жизни

Среднее число (СО) [95% CI]

Параметры	L. reuteri DSM 17938 (n = 238)	Плацебо (n = 230)	P – значение
Колики, мин/сутки	37,7 (33,8) [33,4–42,0]	70,9 (51,9) [64,2–77,6]	<0,01
Регургитация, мин/сутки	2,9 (1,1) [2,7–3,0]	4,6 (3,2) [4,2–5,0]	
Опорожнения, раз/сутки	4,2 (1,8) [4,0–4,4]	3,6 (1,8) [3,4–3,8]	

Таблица 4

Вторичные результаты на 3-м месяце жизни

Параметры	L. reuteri DSM 17938	Плацебо	P – значение	L. reuteri DSM 17938 по сравнению с плацебо, %
Вызеты к педиатру по поводу симптомов, среднее значение (СО), %	1,3 (0,6)	2,3 (0,7)	<0,05	-44,5
Обращение в отделение скорой помощи, среднее значение (СО), %	0,52 (0,72)	1,78 (1,11)	<0,05	-71,3
Потери родителями рабочих дней, среднее значение (СО), %	0,54 (0,62)	2,89 (1,3)	<0,05	-82,5
Применение симетикона (да/нет), %	20	37	<0,05	-46,1
Применение циметриум бромида (да/нет), %	18	56,7	<0,05	-67,9
Натуральные или фитопрепараты (да/нет), %	21,3	37	<0,05	-42,5
Смена приемов пищи (да/нет), %	23,9	19,7	0,23	–

Таблиця 5

**Данные детей, которые были включены в исследование
и общее количество исследуемых**

276 - Новорожденные, андомизированные, принимающие <i>L. reuteri</i>	278 - Новорожденные, рандомизированные, принимающие Плацебо
38 - Новорожденные, выбывшие из исследования	48 - Новорожденные, выбывшие из исследования
18 - Исключены из исследования исследователем за нарушение протокола	1 - Исключены из исследования исследователем за нарушение протокола
3 - Покинувшие территорию исследования	6 - Покинувшие территорию исследования
11 - Исключены по желанию родителей	13 - Исключены по желанию родителей
6 - Удалены из исследования исследователем за применение лекарственных средств	8 - Удалены из исследования исследователем за применение лекарственных средств
238 - Новорожденные, вошедшие в основной анализ	230 - Новорожденные, вошедшие в основной анализ

биотика, содержащего *L. reuteri* DSM 17938 для профилактики у детей первых 3-х месяцев жизни проявлений кишечной колики, желудочно-пищеводного рефлюкса и запоров и тем самым снизить их социально-экономические последствия.

СТАТЬЯ ИНФОРМАЦИЯ

Принята к печати: 19 сентября 2013 года.

Опубликована на сайте: 13 января 2014 года.

DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.4367.

Сведения об авторах: Отделение педиатрии, Университет имени Альдо Моро, Бари, Италия (Индрио, Ди Мауро, Франкавилла); Лаборатория экспериментальной патофизиологии, Национальный институт болезней пищеварительного тракта, IRCCS "Саверио де Беллис, " Кастеллана Гротте, Италия (Riezzo); Отделение неонатологии при отделении педиатрии, ФондаZIONE IRCCS Поликлинико Сан Маттео, Павия, Италия (Чиварди); Отделение неонатологии при отделении педиатрии, Ospedale SS Аннунциата, Таранто, Италия (Интини); Отделение неонатологии при отделении педиатрии, Университет и госпиталь имени С. Орсола - Мальпиги, Болонья, Италия (Корвалия); Отделение неонатологии при отделении педиатрии, Феррарский университет, Феррара, Италия (Баллардини); Отделение неонатологии при отделении педиатрии, больница Сан-Джованни ди Дио, Кротоне, Италия (Бишелья); Отделение педиатрии, Ospedale Фракасторо, Сан-Бонифачо, Италия (Чинкуетти); Отделение неонатологии при отделении педиатрии, Ospedale Сесто Сан Джованни, Италия (Браззодуро); Отделение неонатологии, больница Ди Венера, Бари, Италия (Дель Веккио); Департамент биоме-

дицинских наук и онкологии человека, отделение гигиены, Барийский университет имени Альдо Моро, Бари, Италия (Тафури).

Автор статьи: Доктор Флавиа Индрио имела полный доступ ко всем данным в исследовании и брала на себя ответственность за целостность и точность анализа данных.

Концепция и дизайн исследования: Индрио, Ди Мауро, Риеzzo, Карвалья, Бишелья, Дель Веккио, Франкавилла.

Сбор данных: Чиварди, Интини, Карвалья, Баллардини, Бишелья, Чинкуетти, Браззодуро.

Анализ и обработка данных: Риеzzo, Интини, Тафури.

Составление рукописи: Индрио, Ди Мауро, Риеzzo, Интини, Баллардини, Бишелья, Браззодуро, Дель Веккио.

Основная проверка относительно интеллектуального содержания: Чиварди, Корвалия, Бишелья, Чинкуетти, Дель Веккио, Тафури, Франкавилла.

Статистический анализ: Интини, Тафури.

Административная, техническая и материальная поддержка: Чиварди, Бишелья.

Контроль исследования: Индрио, Риеzzo, Бишелья, Дель Веккио, Франкавилла.

Финансирование / Поддержка. Это исследование было создано при поддержке компании BioGaia AB, Швеция, использованы активный исследуемый продукт и плацебо.

Роль спонсоров: источник финансирования не влиял на разработку и проведение исследования; сбор, управление, анализ, обработку данных; подготовку, обзор и подготовку материала и решение о передаче статьи к публикации.

Література

1. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // *Gastroenterology*. – 2006. – V. 130 (5). – P. 1377–1390.
2. Hyman P.E., Milla P.J., Benninga M.A., Davidson G.P., Fleisher D.F., Tamini J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler // *Gastroenterology*. – 2006. – V. 130 (5). P. 1519–1526.
3. Rasquin A., Di Lorenzo C., Forbes D., et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent // *Gastroenterology*. – 2006. – V. 130 (5). – P. 1527–1537.
4. Iacono G., Merolla R., D'Amico D., et al. Paediatric Study Group on Gastrointestinal Symptoms in Infancy. Gastrointestinal symptoms in infancy: a populationbased prospective study // *Dig. Liver Dis.* – 2005. – V. 37 (6). P. 432–438.
5. Barreau F., Ferrier L., Fioramonti J., Bueno L. New insights in the etiology and pathophysiology of irritable bowel syndrome: contribution of neonatal stress models // *Pediatr. Res.* – 2007. – V. 62 (3). – P. 240–245.
6. Romanello S., Spiri D., Marcuzzi E., et al. Association between childhood migraine and history of infantile colic // *JAMA*. – 2013. – V. 309 (15). P. 1607–1612.
7. Brown M., Heine R.G., Jordan B. Health and wellbeing in schoolage children following persistent crying in infancy // *J. Paediatr. Child Health*. – 2009. – V. 45 (5). – P. 254–262.
8. Di Mauro A., Neu J., Riezzo G., et al. Gastrointestinal function development and microbiota // *Ital. J. Pediatr.* – 2013. – V. 39 (15). P. 1–7 (doi: 10.1186/1824-7288-39-15).
9. Szajewska H., Gyrzcek E., Horvath A. Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, doubleblind, placebocontrolled trial // *J. Pediatr.* – 2013. – V. 162 (2). – P. 257–262.
10. Indrio F., Riezzo G., Raimondi F., et al. Lactobacillus reuteri accelerates gastric emptying and improves regurgitation in infants // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2011. V. 41 (4). – P. 417–422.
11. Coccorullo P., Strisciuglio C., Martinelli M., Miele E., Greco L., Staiano A. Lactobacillus reuteri (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a doubleblind, randomized, placebocontrolled study // *J. Pediatr.* – 2010. – V. 157 (4). – P. 598–602.
12. Savino F., Pelle E., Palumeri E., Oggero R., Miniero R. Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study // *Pediatrics*. – 2007. – V. 119 (1). – P. 124–130.
13. Indrio F., Oliva M., Fontana C., et al. Infantile colic and regurgitation as a early traumatic insult in the development of functional gastrointestinal disorders // *Dig. Liver Dis.* – 2010. – V. 42. – P. S347.
14. Anand K.J., Runeson B., Jacobson B. Gastric suction at birth associated with longterm risk for functional intestinal disorders in later life // *J. Pediatr.* – 2004. – V. 144 (4). – P. 449–454.
15. Smith C., Nordstrom E., Sengupta J.N., Miranda A. Neonatal gastric suctioning results in chronic visceral and somatic hyperalgesia: role of corticotropin releasing factor // *Neurogastroenterol Motil.* – 2007. – V. 19 (8). – P. 692–699.
16. Lin H.C. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome // *JAMA*. – 2004. V. 292 (7). – P. 852–858.
17. Mayer E.A., Tillisch K. The braingut axis in abdominal pain syndromes // *Annu. Rev. Med.* – 2011. – V. 62. – P. 381–396.
18. deWeerth C., van Hees Y., Buitelaar J.K. Prenatal maternal cortisol levels and infant behavior during the first 5 months // *Early Hum. Dev.* – 2003. – V. 74 (2). – P. 139–151.
19. van derWal M.F., van Eijsden M., Bonsel G.J. Stress and emotional problems during pregnancy and excessive infant crying // *J. Dev. Behav. Pediatr.* – 2007. – V. 28 (6). – P. 431–437.
20. Wurmser H., Rieger M., Domogalla C., et al. Association between life stress during pregnancy and infant crying in the first six months post partum: a prospective longitudinal study // *Early Hum. Dev.* – 2006. – V. 82 (5). – P. 341–349.
21. deWeerth C., Fuentes S., Puylaert P., de Vos W.M. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures // *Pediatrics*. – 2013. – V. 131 (2). – P. 550–558.
22. Liu X.L., Wong K.K. Gastroesophageal reflux disease in children // *Hong Kong Med. J.* – 2012. – V. 18 (5). – P. 421–428.
23. Kheir A.E. Infantile colic, facts and fiction // *Ital. J. Pediatr.* – 2012. – 38:34. doi:10.1186/1824-72883834.