

УДК: 616.34-009.74-008.87-06:615.33]-053.36
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.6

FEATURES OF MICROBIAL COLONIZATION IN THE INTESTINES IN COLIC IN INFANTS WITH A HISTORY OF ANTIBIOTIC THERAPY

O. Moshtuk, M. Kiselyova

Lviv National Medical University named after Danylo
Halytskyi (Lviv, Ukraine)

Summary

Research on the problem of colic in infants shows inconsistencies in conclusions regarding its etiology, pathogenesis, diagnosis, and management. They suggest that colic remains a hot topic for further research. Experimental evidence does not support the claim that colic is a self-limiting and safe process. On the contrary, the described possible consequences of the effects of colic on the behavior and quality of the disturbed digestion indicate that this is an understudied phenomenon.

The aim of the study: to evaluate the comparative relationship between qualitative microbial colonization and the state of digestive processes in the intestine and the development of colic in infants aged 2 weeks to 6 months who were treated with antibiotics from birth to 5 months of age, taking into account the clinical severity of colic manifestations, by studying the comparative characteristics of clinical and demographic indicators and qualitative results of bacteriological examination of feces.

Research materials and methods. The study included 103 infants with colic diagnosed according to Rome IV criteria, aged 2 weeks to 6 months, mean age 2 months, with a history of antibiotic treatment. The main group consisted of infants with severe colic ($n=43$), and the comparison group consisted of infants with mild clinical manifestations of colic ($n=34$). The peculiarities of the microbial colonization of the intestine and the functional state of digestion were determined on the basis of the results of the study of the colic coprogram. To achieve this goal, we performed macroscopic and microscopic examination of feces, assessment of clinical and anamnestic indicators: obstetric history, gestational age, sex, anthropometric data, history of diseases, nosologic characteristics of diseases and treatment received by infants.

The materials of the publication concerning examination, laboratory and scientific research and treatment of patients comply with the norms of bioethics, as confirmed by the conclusion of the Bioethics Commission of the Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi (Protocol No. 1 dated January 25, 2021). The materials of the publication regarding the observance of ethical, moral and legal principles while performing the work correspond to the norms of bioethics, as evidenced by the conclusion of the Bioethics Commission of the Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi (Protocol No. 3 dated 18.03.2024).

Informed written consent was obtained from the parents of the patients before the start of the study, explaining the purpose, tasks, and methods of the laboratory research. Statistical analysis was performed using descriptive and analytical statistics. In connection with the non-Gaussian distribution of the obtained data (testing with the Shapiro-Wilks test), the mean values were presented as median with 1 and 3 quartiles ($Me [25\%; 75\%]$). Their comparison between the studied groups was performed using the Mann-Whitney (U) test. Percentages are presented as fractions with the mean arithmetic error ($P \pm mp, \%$). To compare frequencies in groups, Fisher's exact test (F) was used for small samples and Pearson's test (X^2) for larger samples. The Tau-Kendall test was used to evaluate the correlation of non-parametric and rank characteristics. $p < 0.05$ was considered as the minimum value of reliability of all obtained data.

The complex of researches was carried out within the framework of the planned topics of research work of the Department of Pediatrics and Neonatology of the FPDO of Lviv National Medical University (LNMU) named after Danylo Halytskoho: «Study of the influence of ecological-social and micro-ecosocial factors on the development of a pathological condition in children by improving the methods of early diagnosis, treatment and prevention» (2019-2023, state registration number: 0114U000108).

Results. The results of our microbiological examination of the feces are consistent with the fact that the imbalance of the microbial «landscape» of the intestine is the probable source of the formation of an excessive amount of gases in it and the bright clinical manifestation of colic in infants with a history of antibiotic therapy. Babies with a severe clinical course of colic compared to babies who had a mild course of colic were distinguished by the severity of colic manifestations by the duration of periods of «causeless» crying (hours): in the main group, more than half of children ($55.81 \pm 7.57\%$) had 3 degrees of severity and more than a third ($37.21 \pm 7.37\%$) – 2 degrees, while in the comparison group all children (100%) had 1 degree of severity of the condition ($p < 0.001$). Bifidobacteria, lactobacilli, and Escherichia coli were significantly decreased in the feces of children with severe colic, which in turn led to a significant activation of opportunistic enterobacteria and enterococci, and with the presence in the coprogram of iodophilic bacteria indicated that colic is a type of functional indigestion, fermentative dyspepsia, especially in infants aged 2 weeks to 6 months who had a history of antibiotic therapy. There was a significant difference between the indicators of coprogram in children of the studied groups, namely the reaction of feces in infants was acidic, $p < 0.001$. Of the total number of subjects, children of the main group (81.40%) had neutral fat in stool samples, fatty acids were detected (67.44%), $p < 0.001$. The presence of iodophilic flora was observed in children of the main group 88.37% compared to 61.76%, ($p = 0.008$), soaps were present in 88.37% in the main group and 26.47% in the comparison group ($p < 0.001$) and mucus 83.72% in the main group and 0 in the comparison group, $p < 0.001$. These data indicate differences in digestive processes, changes in the composition of the microbiota and digestive insufficiency in the small intestine, which precede fermentative dyspepsia. The results of our research added to the evidence that pathological microbial colonization and functional disturbances of digestive processes in all parts of the intestine contribute to the strengthening of fermentation processes in the large intestine and are a probable cause of excessive formation of intestinal gases in infants and the manifestation of colic. Further studies on the study of the pathogenetic mechanisms of colic and the determination of the causal relationship between etiological factors and the brightness of clinical manifestations of colic, taking into account the effect of antibiotic therapy in the first 5 months of life on the intestinal microbiome, will allow to develop effective strategies for prevention and treatment of colic in infants.

Conclusions. 1. *The results of our microbiological examination of feces are consistent with the fact that the imbalance of the microbial «landscape» of the intestine is the probable source of the formation of an excessive amount of gases in it and the bright clinical manifestation of colic in infants with a history of antibiotic therapy.*

2. *Babies with severe clinical course of colic, compared with babies who had a mild course of colic, differed in the severity of colic manifestations according to the duration of periods of «causeless» crying (hours): in the main group, more than half of children ($55.81 \pm 7.57\%$) had the 3rd degree of severity and more than a third ($37.21 \pm 7.37\%$) had the 2nd degree, while in the comparison group, all children (100 %) had the 1st degree of severity of the condition ($p < 0.001$).*

3. *Bifidobacteria, lactobacilli, and Escherichia coli were significantly decreased in fecal bacteriology of children with severe colic, which in turn caused significant activation of opportunistic enterobacteria and enterococci.*

4. *There was a significant difference between the indicators of the coprogram in children of the studied groups, namely the reaction of feces in infants was acidic. Of the total number of subjects studied, the main group had neutral fat in stool samples, detected fatty acids, and the presence of iodophilic flora, soap and mucus. These data indicate differences in digestive processes, changes in the composition of the microbiota, and insufficiency of digestion in the small intestine, which precedes fermentative dyspepsia.*

Key words: *Infants; Cramps; Microbial Colonization of the Intestines.*

Introduction

The ambiguity in the conclusions of studies on colic in infants, the continuation of research in the areas of developmental prognosis, etiology, pathogenesis, diagnosis and management of this functional digestive disorder in infants indicate that colic remains a relevant topic for study [1,2].

Experimental data do not support the notion that colic is a self-limiting and benign process, as possible adverse effects of colic on behavior and the quality of digestive processes have been described, suggesting that colic is a poorly understood phenomenon that is equally likely to occur in breastfed and formula-fed infants [3]. Different feeding styles and crying can cause large amounts of air to enter the gastric lumen, suggesting that excessive aerophagy may be associated with colic. Abnormal microbial colonization and fermentation processes in the colon are another proposed source of excessive intestinal gas production in infants and colic.

The aim of the study was to evaluate the comparative relationship between the quality of microbial colonization and the state of digestive processes in the intestine and the development of colic in infants aged 2 weeks to 6 months who were treated with antibiotics from birth to 5 months of age, taking into account the clinical severity of colic manifestations, by studying the comparative characteristics of clinical and demographic indicators and the qualitative results of fecal bacteriological examination.

Materials and methods

The study included 103 infants aged 2 weeks to 5 months, with a mean age of 2 months, who had a history of antibiotic treatment.

Colic was diagnosed according to the Rome IV criteria [5,6,7]. Infantile colic is a multi-etiological syndrome of functional origin that disrupts the general condition of the child and is characterized by prolonged episodes of crying, anxiety, or irritability in a child under 5 months of age that occur and disappear suddenly, cannot be prevented or eliminated by the parents or a person responsible for the child, and are not accompanied by manifestations of developmental delay or other disease [8,9,10].

The study considered: the child's age at the onset of symptoms, the intensity and duration of crying, facial expressions and behavioral changes during colic, sleep

disturbances, and the number of days per week with signs of colic.

The infants in the study were divided into two groups according to the severity of the clinical manifestations of colic.

The main group consisted of infants with severe colic ($n=43$). In these children, signs of colic were observed every day for a week, the duration of continuous crying reached 3.5 hours, which was characterized by a grimace of pain on the face according to the criteria of Hockenberry MJ, Wilson D., 2011 – a bulge and vertical grooves were visualized on the forehead, eyebrows were lowered, brought together, eyes were tightly closed, nasolabial fold was deepened, cheeks were raised, nose was dilated, convex, mouth was open, square. The child cried with a loud cry with short pauses of silence up to 10 minutes; the child's irritability, accompanied by pulling the legs to the body during the day, exceeded 4 hours. During the night the child woke up at least 5 times and showed restlessness.

Infants with mild clinical manifestations of colic were included in the comparison group ($n=34$). In these children, the duration of irritability did not exceed 3 hours; the intensity of crying was moderate – a moderate cry with pauses of silence for up to 30 minutes. Irritability in children was observed for up to 2 hours, nocturnal restlessness in the form of crying and waking was observed twice during the night. Colic episodes in children in the comparison group were observed on three days per week.

The infants received antibiotic therapy for the underlying disease, i.e., infants in the main group were treated for perinatal and intrauterine infections from 14 days of age to one month; infants aged one month to six months were treated for respiratory system diseases, such as acute respiratory viral infection, acute bronchitis, pneumonia, COVID-19; gastrointestinal diseases, namely functional bowel disorders; nervous system pathology, such as hypoxic-ischemic encephalopathy.

In the comparison group, infants were treated for acute tracheitis and bronchitis. The average duration of antibiotic therapy before the onset of colic in infants was 5 days. Treatment of the underlying disease in the comparison group was done at home, in contrast to the children in the intervention group.

To achieve this goal, we performed macroscopic and microscopic examination of feces, assessment of clinical and anamnestic parameters: obstetric history, gestational

age, sex, anthropometric data, medical history, nosologic characteristics of diseases and treatment received by infants.

Descriptive and analytical statistics were used for statistical analysis. Due to the non-Gaussian distribution of the data obtained (checked with the Shapiro-Wilks test), the mean values were presented as medians with 1st and 3rd quartiles (Me [25 %; 75 %]). They were compared between study groups using the Mann-Whitney test (U). Percentages are presented as proportions with the mean arithmetic error ($P \pm m_r$, %). To compare frequencies between groups, Fisher's exact test (F) was used for small samples and Pearson's test (X^2) for larger samples. The Tau-Kendall test was used to assess the correlation of nonparametric and rank characteristics. The minimum

level of reliability of all data obtained was considered to be $p < 0.05$.

Research results and discussion

Infants in both groups were fed enterally. The analysis showed a significant difference in the number of infants who were breastfed naturally compared to the children in the comparison group – 12 infants in the main group were breastfed, while in the comparison group – 18, $p = 0.025$. There were no differences between the groups according to the type of feeding: artificial and complementary feeding. Artificial feeding: in the main group – 20 compared to the comparison group – 9, mixed: main group – 11, comparison group – 7 (Table 1).

Table 1

Basic anamnestic data of children in the study groups

| Indicators | Main group (n=43) | Comparison group (n=34) | p |
|--|-------------------|-------------------------|--------|
| Age, months | 2,00 [0,70; 3,00] | 2,00 [1,00; 3,00] | 0,847 |
| Gender | | | |
| Man | 29 (67,44±7,15 %) | 24 (70,59±7,81 %) | 0,767 |
| Women | 14 (32,56±7,15 %) | 10 (29,41±7,81 %) | 0,767 |
| Severity of colic manifestations by the duration of periods of «unreasonable» crying (hours) | | | |
| 2 h | 3 (6,98±2,88 %) | 34 (100,00 %) | <0,001 |
| 3 h | 16 (37,21±7,37 %) | 0 | |
| 3.5 hours | 24 (55,81±7,57 %) | 0 | |
| Feeding | | | |
| Thoracic | 12 (27,91±6,84 %) | 18 (52,94±8,56 %) | 0,025 |
| Artificial | 20 (46,51±7,61 %) | 9 (26,47±7,57 %) | 0,072 |
| Mixed | 11 (25,58±6,65 %) | 7 (20,59±6,93 %) | 0,607 |

There were no significant differences by age and sex: in the main group 67.44 % of boys and 32.56 % of girls, in the comparison group 70.59 % of boys and 29.41 % of girls ($p > 0.05$). In the main group more than half of the children (55.81±7.57 %) showed «inappropriate» crying for more than 3.5 hours and more than a third (37.21±7.37 %) – 3 hours, while in the comparison group all children (100 %) had «inappropriate» crying for less than 2 hours ($p < 0.001$). Crying is one of the first and strongest forms of communication for infants who, at an early stage of development, are not yet able to satisfy their own needs. Through crying, a child informs parents about various changes in its state of health, and therefore it should not be ignored. Most often, crying is a reaction to hunger, discomfort (e.g. a wet diaper), or parental separation, and in this case, it stops when the child's needs are met, e.g. after feeding, changing a diaper, etc. However, sometimes the child cannot be soothed after routine needs and comforting are met and the crying continues for longer than usual, which is most likely a symptom of colic [11].

Colic is a common manifestation of gastrointestinal (GI) dysfunction, affecting 5-40 % of infants worldwide and accounting for 10-20 % of pediatric visits in the first weeks of life. [12,13,14]. The etiology of colic is influenced by immaturity of the nervous system, sleep disturbances, environmental hypersensitivity, sensory overload, food allergies, lactose intolerance, GERD, inflammatory changes in the GI tract, increased serotonin secretion, and intestinal dysbiosis (D. Jeremy et al., 2015; V. Sung et al., 2014; A. Ali, 2012) [15].

To evaluate the characteristics of qualitative and quantitative results of fecal bacteriology and the clinical course of colic in infants of the main and comparison groups, aged 2 weeks to 6 months, who were treated with antibiotics from birth to 5 months of age, taking into account the clinical severity of colic, bacteriological examination of a fecal sample was performed. The number of microorganisms detected in the test material was taken into account: titer of bifidobacteria and lactobacilli: 0- $\geq 10^9$ (normal), 1- $10 \cdot 10^5$, 2- $\leq 10^5$, total E. coli: 0-200-300 million/g, 1-300-1000 million, 2- ≥ 1 million, 3- ≤ 1 million; lactose-negative E. coli: 0-10 % and less (normal), 1-20-30 %, 2- ≥ 30 %; opportunistic enterobacteria: 0-absent, 1-one microorganism species, 2-two species, 3-three or more species; enterococci: 0- 10^4 - 10^7 , 1-108, 2-109 and more; coagulase-positive staphylococci: 0-103, 1-10-1045; 2- $\geq 10^6$, 3- $\geq 10^7$, fungi – 0-103, 1-10-1045; 2- $\geq 10^6$, 3- $\geq 10^7$. To determine the composition and characteristics of feces, the stool sample was analyzed for the main elements of feces, evaluated by microscopic examination, using a semi-quantitative scale of 0-1: 0-detected, 1-detected.

The study revealed a decrease in the level of Escherichia coli with altered biochemical properties ($p = 0.238$) and lactose-negative Escherichia coli ($p = 0.044$) in two groups, in children of the main study group, a decrease in the total number of Escherichia coli in infants of group 3 by severity of colic was observed – 62.79 in contrast to the comparison group 2.94, $p < 0.001$. Our results indicate the presence of a reduced indicator in the main group with severe colic, overall $p < 0.001$ (Table 2, Fig. 1).

Table 2

Data on the level of *E. coli* contamination detected during the bacteriological examination of faeces in children of the study groups (P±mp, %)

| Indicators. | | Main group (n=43) | Comparison group (n=34) | p | Total p |
|---|---|-------------------|-------------------------|--------|---------|
| Total number of <i>E. coli</i> | 0 | 3 (6,98±3,88 %) | 9 (26,47±7,57 %) | 0,019 | <0,001 |
| | 1 | 8 (18,60±5,93 %) | 11 (32,35±8,02 %) | 0,165 | |
| | 2 | 5 (11,63±4,89 %) | 13 (38,24±8,33 %) | 0,006 | |
| | 3 | 27 (62,79±7,37 %) | 1 (2,94±0,90 %) | <0,001 | |
| Escherichia coli with altered biochemical properties. | 0 | 41 (95,35±3,21 %) | 29 (85,29±6,07 %) | 0,128 | 0,238 |
| | 1 | 1 (2,33±1,13 %) | 5 (14,71±6,07 %) | 0,044 | |
| | 2 | 1 (2,33±1,13 %) | 0 | 0,371 | |
| Lactose-negative Escherichia coli | 0 | 22 (51,16±7,62 %) | 10 (29,41±7,81 %) | 0,054 | 0,044 |
| | 1 | 11 (25,58±6,65 %) | 21 (61,76±8,33 %) | 0,001 | |
| | 2 | 10 (23,26±6,44 %) | 3 (8,82±4,36 %) | 0,093 | |

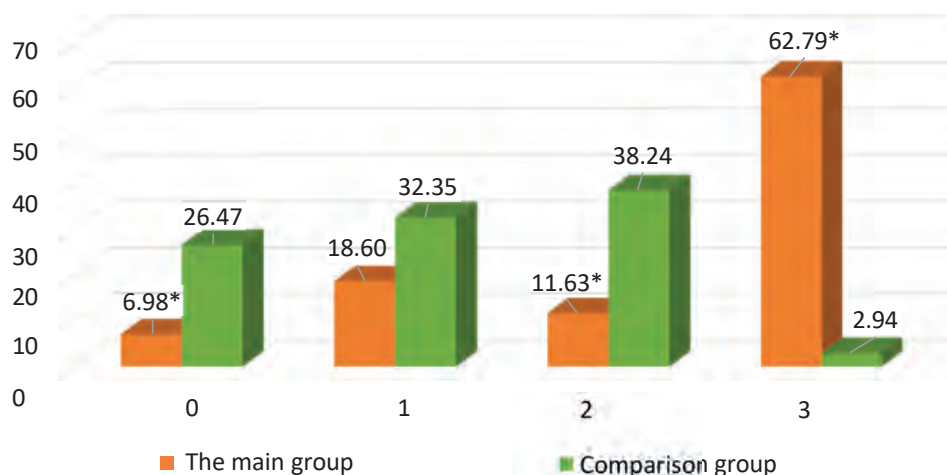


Fig. 1. Distribution of the total number of *E. coli* in faeces in children of the study groups (%)

Note: * – there is a significant ($p < 0.05$) difference with the comparison group

Analyzing the following indicators of conditionally pathogenic flora of bacteriological examination of feces, a significant decrease in bifidobacteria and lactobacilli was observed in all infants of the main group, in total $p < 0.001$. There was a significant activation of opportunistic enterobacteria 65.12 % and enterococci in the main group

83.72 %, in the comparison group – 38.24 % (two types of microorganisms were observed). Significant activation of enterococci was observed in one child due to extremely severe course of colic, 1 to 0, ($p = 0.371$), overall $p < 0.001$. We observed the detection of coagulopositive staphylococci in the infants of the main group, $p < 0.001$ (Table 3).

Table 3

Other indicators of fecal bacteriological examination in children of the study groups (P±mp, %)

| Indicators | | Main group (n=43) | Comparison group (n=34) | p | Total p |
|--|---|-------------------|-------------------------|--------|---------|
| Enterobacteriaceae opportunistic pathogens | 0 | 0 | 1 (2,94±0,90 %) | 0,258 | <0,001 |
| | 1 | 2 (4,65±2,21 %) | 17 (50,00±8,57 %) | <0,001 | |
| | 2 | 3 (6,98±3,48 %) | 14 (41,18±8,44 %) | <0,001 | |
| | 3 | 10 (23,26±6,44 %) | 2 (5,88±2,04 %) | 0,037 | |
| | 4 | 28 (65,12±7,27 %) | 0 | <0,001 | |
| Enterococci | 0 | 4 (9,30±4,43 %) | 13 (38,24±8,33 %) | 0,002 | <0,001 |
| | 1 | 2 (4,65±2,21 %) | 8 (23,53±7,27 %) | 0,014 | |
| | 2 | 36 (83,72±5,63 %) | 13 (38,24±8,33 %) | <0,001 | |
| | 3 | 1 (2,33±1,13 %) | 0 | 0,371 | |
| Bifidobacteria | 1 | 0 | 8 (23,53±7,27 %) | 0,001 | <0,001 |
| | 2 | 0 | 26 (76,47±7,27 %) | <0,001 | |
| | 3 | 43 (100 %) | 0 | <0,001 | |
| Lactobacilli | 1 | 0 | 22 (64,71±8,20 %) | <0,001 | <0,001 |
| | 2 | 0 | 12 (35,29±8,20 %) | <0,001 | |
| | 3 | 43 (100 %) | 0 | <0,001 | |
| Coagulopositive staphylococci | | 1 (2,33±1,13 %) | 11 (32,35±8,02 %) | | <0,001 |
| Fungi | | 9 (20,93±6,20 %) | 1 (2,94±0,90 %) | | 0,036 |
| Non-enzymatic gram-negative rods | | 2 (4,65±2,21 %) | 0 | | 0,203 |
| Haemolytic Escherichia coli | | 0 | 1 (2,94±0,90 %) | | 0,258 |

Analyzing the indicators of opportunistic enterobacteria, there was a significant activation in infants of the main group – 65.12 % with severe colic, which corresponds to the fourth stage of dysbiosis [9], with a tendency to decrease in infants with uncomplicated dysbiosis, which corresponds to the third stage – 23.26 %, the second – 6.98, and the pre-shy – 4.65 %. In contrast to the indicators in

the infants of the main group, the indicators in the infants of the comparison group indicated the presence of mild colic corresponding to the first (50.00 %) and second (41.18 %) stages of dysbiosis, changes in microflora indicators corresponding to the third stage of dysbiosis were 5.88 %, and no signs of the fourth stage of dysbiosis were detected (Fig. 2).

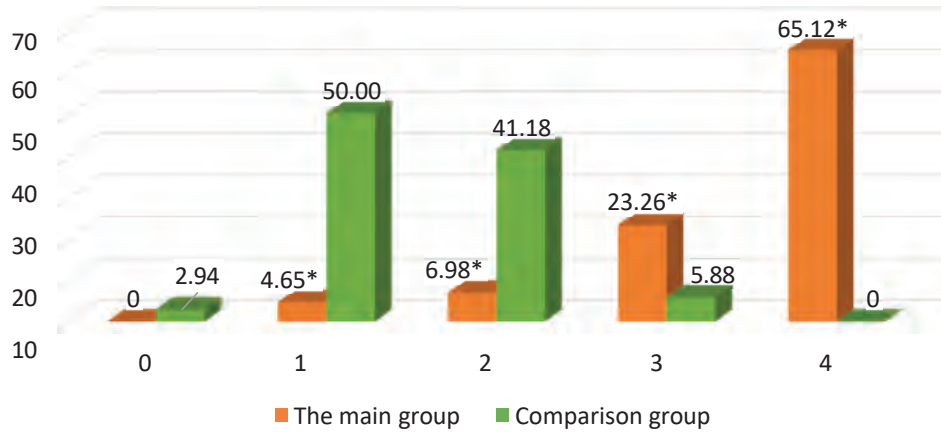


Fig. 2. Distribution by the degree of fecal contamination with opportunistic enterobacteria in children of the study groups (%)

Note: * – there is a significant ($p < 0.05$) difference with the comparison group

Analyzing the coprogram indicators, the reaction of the infants' feces was acidic, $p < 0.001$. Of the total number of subjects in the main group (81.40 %) had neutral fat in stool samples, fatty acids were detected (67.44 %), $p < 0.001$. We observed the presence of iodophilic flora in the children of the main group 88.37 compared to 61.76 % ($p = 0.008$), the presence of soap 88.37 % in the main group

and 26.47 % in the comparison group ($p < 0.001$) and mucus 83.72 % in the main group and 0 in the comparison group, $p < 0.001$ (Table 4, Fig. 3).

The results of our microbiological study show that an imbalance in the intestinal microbial landscape is a predictable source of excessive gas formation and clinical manifestation of colic.

Table 4

Indicators of the coprogram in children of the study groups (P±mp, %)

| Available substances | Main group (n=43) | Comparison group (n=34) | p |
|----------------------|-------------------|-------------------------|--------|
| Fecal reaction | 24 (55,81±7,57 %) | 0 | <0,001 |
| Neutral fat | 35 (81,40±5,93 %) | 1 (2,94±0,90 %) | <0,001 |
| Fatty acids | 29 (67,44±7,15 %) | 9 (26,47±7,57 %) | <0,001 |
| Iodophilic flora | 38 (88,37±4,89 %) | 21 (61,76±8,33 %) | 0,008 |
| Extracellular starch | 5 (11,63±4,89 %) | 0 | 0,048 |
| Yeast-like fungi | 5 (11,63±4,89 %) | 0 | 0,048 |
| Soaps | 38 (88,37±4,89 %) | 9 (26,47±7,57 %) | <0,001 |
| Mucus | 36 (83,72±5,63 %) | 0 | <0,001 |
| Detritus | 2 (4,65±2,21 %) | 0 | 0,203 |

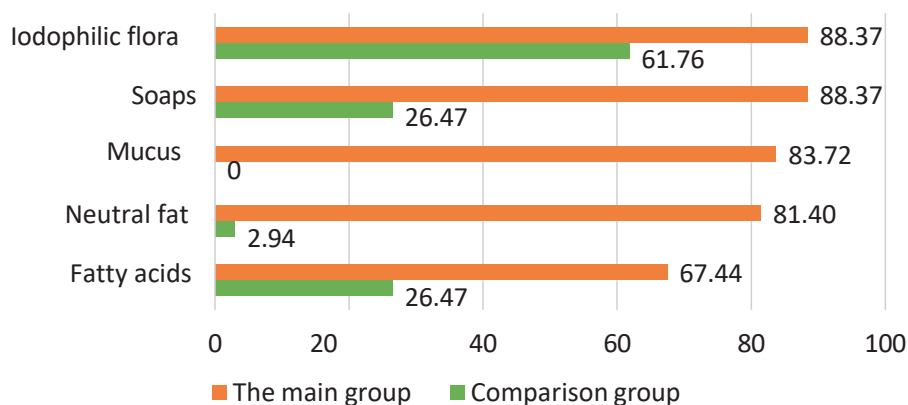


Fig. 3. Main indicators of the coprogram in children of the study groups (%) (There is a significant ($p < 0.05$) difference with all indicators of the comparison group)

Conclusions

1. The results of our microbiological examination of feces are consistent with the fact that an imbalance in the microbial «landscape» of the intestine is a predictable source of excessive gas formation and a vivid clinical manifestation of colic in infants with a history of antibiotic therapy.

2. Infants with severe clinical course of colic differed from infants with mild colic in the severity of colic manifestations by the duration of periods of «causeless» crying (h): in the main group, more than half of the children (55.81 ± 7.57 %) had grade 3 and more than a third (37.21 ± 7.37 %) had grade 2, whereas in the comparison group, all children (100 %) had grade 1 ($p < 0.001$).

3. In infants with severe colic, bacteriological examination of feces showed a significant decrease in bifidobacteria, lactobacilli, *Escherichia coli*, which in turn led to a significant activation of opportunistic enterobacteria and enterococci, and the presence of iodophilic bacteria in the coprogram indicated that colic is a type of functional digestive disorders, fermentative dyspepsia, in particular, in infants aged 2 weeks to 6 months., who had a history of antibiotic therapy.

4. A significant difference between the indicators of the coprogram in children of the study groups was obtained, namely, the reaction of the feces in infants was acidic, $p < 0.001$. Of the total number of subjects in the main group (81.40 %) had neutral fat in stool samples, fatty acids were

detected (67.44 %), $p < 0.001$. We observed the presence of iodophilic flora in infants of the main group 88.37 compared to 61.76 % ($p = 0.008$), the presence of soap 88.37 % in the main group and 26.47 % in the comparison group ($p < 0.001$) and mucus 83.72 % in the main group and 0 in the comparison group, $p < 0.001$. These data indicate differences in digestive processes, changes in the composition of the microbiota and insufficient digestion in the small intestine, which precedes fermentative dyspepsia [9].

Prospects for further research. Based on their own published data and literature confirming the important role of the gut microbiota in functional disorders of the gastrointestinal tract in infants, the authors consider it appropriate to direct future scientific clinical trials to the mandatory use of a coprogram, which allows a better understanding of the state of the digestive tract of infants, and a bacteriological examination of feces aimed at identifying disorders in the composition of intestinal microorganisms, such as an increase or decrease in the number of beneficial bacteria, the presence of papillomaviruses and the presence of pancreatic infections. These diagnostic methods allow us to objectively assess the state of the intestinal microbiota, diagnose disorders in time and determine the optimal treatment strategy for the patient, as well as to adequately inform parents of infants about the causes of colic, a type of functional digestive disorder.

References:

1. Indrio F, Dargenio VN, Francavilla R, Szajewska H, Vandenplas Y. Infantile Colic and Long-Term Outcomes in Childhood: A Narrative Synthesis of the Evidence. *Nutrients*. 2023 Jan 25;15(3):615. doi: 10.3390/nu15030615. PMID: 36771322; PMCID: PMC9921915.
2. Ouald Chaib A, Levy EI, Ouald Chaib M, Vandenplas Y. The influence of the gastrointestinal microbiome on infant colic. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Oct;14(10):919-932. doi: 10.1080/17474124.2020.1791702. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32633578
3. Indrio F, Dargenio VN, Giordano P, Francavilla R. Preventing and Treating Colic. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1125:49-56. doi: 10.1007/5584_2018_315. PMID: 30656551.
4. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, Belzer C, Delgado Palacio S, Arbolea Montes S, Mancabelli L, Lugli GA, Rodriguez JM, Bode L, de Vos W, Gueimonde M, Margolles A, van Sinderen D, Ventura M. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017 Nov 8;81(4): e00036-17. doi: 10.1128/MMBR.00036-17. PMID: 29118049; PMCID: PMC5706746.
5. Iwanczak B, Iwanczak F. (2017). Zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego u niemowląt i małych dzieci. IV Kryteria Rzymskie. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 43 (253): 35-40.
6. Koppen IJ, Nurko S, Saps M, Di Lorenzo C, Benninga MA. The pediatric Rome IV criteria: what's new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar;11(3):193-201. doi: 10.1080/17474124.2017.1282820. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28092724.
7. Murphy TW, Freking BA, Bennett GL, Keele JW. Development, selection criteria, and performance of Composite IV sheep at the U. S. Meat Animal Research Center. *Transl Anim Sci*. 2020 Dec 22;4(Suppl 1): S150-S154. doi: 10.1093/tas/txaa125. PMID: 33381741; PMCID: PMC7754236.
8. Indrio F, Dargenio VN, Francavilla R, Szajewska H, Vandenplas Y. Infantile Colic and Long-Term Outcomes in Childhood: A Narrative Synthesis of the Evidence. *Nutrients*. 2023 Jan 25;15(3):615. doi: 10.3390/nu15030615. PMID: 36771322; PMCID: PMC9921915.
9. Шадрін О. Г., Горянська М. Г. Сучасні підходи до корекції функціональних розладів кишечника в дітей раннього віку. *Здоров'я дитини*. 2024.1.41-48
10. Khan A. An infant with inconsolable crying. *Am J Emerg Med*. 2022 May;55:227.e5-227.e6. doi: 10.1016/j.ajem.2021.12.066. Epub 2021 Dec 30. PMID: 34996648.
11. Нестеровська О. Кольки у дітей: стан проблеми та підходи до лікування. *Здоров'я України [Інтернет]*. Педіатрія; Травень 2021. Доступно на <https://health-ua.com/article/68501-kolki-udtej-stan-problemi-tapdhodi-dolkuvannya>
12. Banks JB, Rouster AS, Chee J. Infantile Colic. 2023 Oct 29. In: *StatPearls [Internet]*.
13. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30085504.
14. Indrio F, Dargenio VN, Francavilla R, Szajewska H, Vandenplas Y. Infantile Colic and Long-Term Outcomes in Childhood: A Narrative Synthesis of the Evidence. *Nutrients*. 2023 Jan 25;15(3):615. doi: 10.3390/nu15030615. PMID: 36771322; PMCID: PMC9921915.
15. Gelfand AA, Goadsby PJ, Allen IE. The relationship between migraine and infant colic: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2015 Jan;35(1):63-72. doi: 10.1177/0333102414534326. Epub 2014 May 22. PMID: 24853164.

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБНОЇ КОЛОНІЗАЦІЇ КИШЕЧНИКУ ПРИ КОЛЬКАХ У НЕМОВЛЯТ, В АНАМНЕЗІ ЯКИХ БУЛА АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ*О. С. Моштук, М. М. Кісельова***Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
(м. Львів, Україна)****Резюме.**

Дослідження, присвячені проблемі кольок у немовлят, показують неоднозначність у висновках щодо їх етіології, патогенезу, діагностики та менеджменту. Вони свідчать про те, що кольки залишаються актуальною темою для подальших досліджень. Експериментальні дані не підтверджують твердження про те, що кольки є самообмежувальним і безпечним процесом. Навпаки, описані можливі наслідки впливу кольок на поведінку та якість травлення, що порушуються, свідчать про те, що це маловивчений феномен.

Мета дослідження: оцінити порівняльний зв'язок між якісною мікробною колонізацією та станом процесів травлення у кишечнику і розвитком кольок у немовлят віком від 2 тижнів до 6 міс, яких лікували антибіотиками в період від народження до 5 міс віку, з урахуванням клінічної важкості проявів кольок, шляхом вивчення порівняльних характеристик клініко-демографічних показників та якісних результатів бактеріологічного дослідження калу.

Матеріали і методи дослідження. У дослідженні, в яке було залучено 103 немовлят з кольками, діагностованими за Римськими критеріями IV, віком з 2-х тижнів життя до 6 місяців, середній вік 2 місяці, в анамнезі яких було лікування антибіотиками. Основну групу сформували немовлята з важким перебігом кольок (n=43), немовлята з легкими клінічними проявами кольок увійшли в групу порівняння (n=34). Визначали особливості мікробної колонізації кишечнику та функціонального стану травлення за результатами вивчення копрограми при кольках. Для досягнення поставленої мети нами проведено макроскопічне і мікроскопічне дослідження калу, оцінку клініко-анамнестичних показників: акушерського анамнезу, терміну гестації, статі, антропометричних даних, анамнезу захворювання, нозологічної характеристики захворювань та отриманого немовлятами лікування.

Матеріали публікації щодо обстеження, лабораторних і наукових досліджень та лікування хворих відповідають нормам біоетики, що засвідчено висновком комісії з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 1 від 25.01.2021 року). Матеріали публікації щодо дотримання етичних та морально – правових принципів при виконанні роботи відповідають нормам біоетики, що засвідчено висновком комісії з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 3 від 18.03.2024 року).

Інформована письмова згода від батьків пацієнтів була отримана перед початком дослідження з роз'ясненням мети, завдань та методів лабораторного дослідження. Статистичний аналіз проводили з використанням методів описової і аналітичної статистики. У зв'язку з негаусівським розподілом отриманих даних (перевірка за допомогою критерію Шапіро-Вілкса) середні величини подавали як медіану із 1 та 3 квартилями (Me [25 %; 75 %]). Їх порівняння між досліджуваними групами проводили за допомогою критерію Манна-Уїтні (U). Відсоткові показники представлено у вигляді часток із середньою арифметичною похибкою ($P \pm m$, %). Для порівняння частот у групах застосовували точний критерій Фішера (F) у малих вибірках та критерій Пірсона (χ^2) у більших вибірках. Для оцінки кореляції непараметричних і рангових характеристик використовували критерій Тау-Кендала. Мінімальним значенням достовірності усіх отриманих даних вважали $p < 0,05$.

Комплекс досліджень проведено у межах виконання запланованих тем науково-дослідних робіт кафедри педіатрії і неонатології ФПДО Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) ім. Данила Галицького: «Вивчення впливу еколого-соціальних та мікроекосоціальних чинників на розвиток патологічного стану у дітей шляхом удосконалення методів ранньої діагностики, лікування, профілактики» (2019-2023, № державної реєстрації: 0114U000108).

Результати. Результати проведеного нами мікробіологічного дослідження калу узгоджуються з тим, що порушення балансу мікробного «пейзажу» кишечнику є передбачуваним джерелом утворення надмірної кількості газів у ньому та яскравої клінічної маніфестації кольок у немовлят, в анамнезі яких була антибіотикотерапія. Немовлят з важким клінічним перебігом кольок порівняно з немовлятами, кольки у яких мали легкий перебіг, відрізняла тяжкість проявів кольок за тривалість періодів «безпричинного» плачу (год.): в основній групі більше половини дітей (55,81±7,57 %) мали 3 ступінь тяжкості та більше третини (37,21±7,37 %) – 2 ступінь, тоді як у групі порівняння в усіх дітей (100 %) була 1 ступінь тяжкості стану ($p < 0,001$). У немовлят з важким перебігом кольок при бактеріологічному дослідженні калу спостерігалось значне зменшення бифідобактерій, лактобацил, кишкової палички, що у свою чергу, обумовлювало суттєву активізацію умовно-патогенних ентеробактерій та ентерококів, а з присутністю в копрограмі йодофільних бактерій вказувало на те, що кольки є різновидом функціональних розладів травлення, бродильної диспепсії, зокрема, у немовлят віком від 2 тиж до 6 міс., в анамнезі яких була антибіотикотерапія. Отримано достовірну різницю між показниками копрограми у дітей досліджуваних груп, а саме реакція калу у немовлят була кисла, $p < 0,001$. Із загальної кількості досліджуваних осіб діти основної групи (81,40 %) мали нейтральний жир у зразках випорожнень, виявлені жирні кислоти (67,44 %), $p < 0,001$. Спостерігали наявність йодофільної флори у немовлят основної групи 88,37 відносно 61,76 %, ($p = 0,008$), наявні мила 88,37 % в основній групі та 26,47 % – у порівняльній ($p < 0,001$) та слизу 83,72 % в основній та 0 в групі порівняння, $p < 0,001$. Ці дані свідчать про відмінності в процесах травлення, зміни у складі мікробіоти та недостатності перетравлення в тонкій кишці, що передують бродильній диспепсії. Результати проведеного нами дослідження доповнили дані про те, що патологічна мікробна колонізація та функціональні порушення процесів травлення у всіх відділах кишечнику сприяють підсиленню процесів бродіння в товстому кишечнику та є передбачуваним джерелом надмірного утворення кишкових газів у немовлят і маніфестації кольок. Подальші дослідження з вивчення патогенетичних механізмів кольок і визначення причинно-наслідкового взаємозв'язку між етіологічними чинниками і яскравістю клінічних проявів кольок, з урахуванням впливу антибіотикотерапії в перші 5 місяців життя на мікробіом кишечника, дозволить розробити ефективні стратегії профілактики та лікування кольок у немовлят.

Висновки. 1. Результати проведеного нами мікробіологічного дослідження калу узгоджуються з тим, що порушення балансу мікробного «пейзажу» кишечнику є передбачуваним джерелом утворення надмірної кількості газів у ньому та яскравої клінічної маніфестації кольок у немовлят, в анамнезі яких була антибіотикотерапія.

2. Немовлят з важким клінічним перебігом кольок, порівняно з немовлятами, кольки у яких мали легкий перебіг, відрізнялася тяжкістю проявів кольок за тривалістю періодів «безпричинного» плачу (год): в основній групі більше половини дітей ($55,81 \pm 7,57\%$) мали 3 ступінь тяжкості та більше третини ($37,21 \pm 7,37\%$) – другу, тоді як в групі порівняння в усіх дітей (100 %) була 1 ступінь тяжкості стану ($p < 0,001$).

3. У немовлят з важким перебігом кольок при бактеріологічному дослідженні калу спостерігалось значне зменшення біфідобактерій, лактобацил, кишкової палички, що, в свою чергу, зумовлювало суттєву активізацію умовно-патогенних ентеробактерій та ентерококів.

4. Отримано достовірну різницю між показниками копрограми у дітей досліджуваних груп, а саме реакція калу у немовлят була кисла. Із загальної кількості досліджуваних осіб основної групи мали нейтральний жир у зразках випорожнень, виявлені жирні кислоти, наявна йодофільна флора, мила та слиз. Ці дані свідчать про відмінності в процесах травлення, зміни у складі мікробіоти та недостатність перетравлення в тонкій кишці, що передуює бродильній диспепсії.

Ключові слова: немовлята; кольки; мікробна колонізація кишечнику.

Contact Information:

Oksana Moshtuk – Assistant of the Department of Pediatrics and Neonatology, Faculty of Postgraduate Education, Lviv National Medical University named after Danylo Halatskyi (Lviv, Ukraine)

e-mail: moshtuk.oksana3@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9718-0073>

Maria Kiselyova – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halatsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine)

e-mail: drmaria@online.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9954-5443>

Контактна інформація:

Моштур Оксана Степанівна – Асистент кафедри педіатрії і неонатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, Україна)

e-mail: moshtuk.oksana3@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9718-0073>

Кісельова Марія Миколаївна – д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії і неонатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, Україна)

e-mail: drmaria@online.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9954-5443>



Received for editorial office on 11/02/2024

Signed for printing on 10/04/2024