

УДК:616.34-009.74-008.87-06:615.33]-053.36
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.6ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБНОЇ КОЛОНІЗАЦІЇ
КИШЕЧНИКУ ПРИ КОЛЬКАХ
У НЕМОВЛЯТ, В АНАМНЕЗІ ЯКИХ БУЛА
АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

О. С. Моштур, 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 ($P \pm pr$, %). 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 Гау-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 екологосоціальних 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 ($55,81 \pm 7,57$ %) мали 3 ступінь тяжкості та більше третини ($37,21 \pm 7,37$ %) – 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 біфідобактерій, 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 розробляти 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 передує бродильній диспепсії.

Ключові слова: немовлята; кольки; мікробна колонізація кишечнику.

Вступ

Неоднозначність у висновках результатів проведених досліджень, присвячених проблемам кольок у немовлят, продовження досліджень з напрямків прогнозування розвитку, етіології, патогенезу, діагностики, менеджменту цього функціонального розладу травлення у немовлят свідчать про те, що кольки залишаються актуальною темою до вивчення [1,2].

Не підтверджують і експериментальні дані, що кольки вважаються самообмежувальним і доброякісним процесом, адже описані можливі несприятливі наслідки впливу кольок на поведінку, якість процесів травлення, що виявляються порушеними, що дають підстави вважати, що кольки – маловивчений феномен, який з однаковою ймовірністю може виникати як у немовлят на грудному вигодовуванні, так і у дітей на штучному харчуванні.[3] Різні способи годування та плач можуть спричинити потрапляння великої кількості повітря в просвіт шлунка, що дозволяє припустити, що надмірна аерофагія може бути пов'язана з кольками. Патологічна мікробна колонізація та процеси бродіння в товстому кишечнику є другим передбачуваним джерелом надмірного утворення кишкових газів у немовлят і маніфестації кольок.[4]

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

У дослідження залучали 103 немовлят, віком з 2-х тижнів життя до 5 місяців, середній вік 2 місяці, в анамнезі яких було лікування антибіотиками.

Діагноз кольок обґрунтовували, використовуючи Римські критерії IV [5,6,7]. Кольки немовлят – поліетіологічний синдром функціонального походження, що

порушує загальний стан дитини та характеризується тривалими епізодами плачу, неспокою або дратівливості у дитини віком до 5 міс., які виникають та зникають раптово, не можуть бути попереджені або усунути батьками, особою відповідальною за дитиною та не супроводжуються проявами затримки розвитку дитини чи іншого захворювання [8,9,10].

У дослідженні враховували: вік дитини на момент початку симптомів, інтенсивність і тривалість плачу, вираз обличчя і зміни у поведінці під час кольок, порушення сну немовляти, кількість днів у тиждень з ознаками кольок.

Немовлят, залучених у дослідження, було розділено на дві групи за важкістю клінічних проявів кольок. Основну групу сформували немовлята з важким перебігом кольок ($n=43$). У цих дітей ознаки кольок спостерігались кожного дня протягом тижня, тривалість безперервного плачу сягала 3,5 год., що позначалась гримасою болю на обличчі за критеріями Hockenberry MJ, Wilson D., 2011, – на лобі візуалізувалась опуклість і вертикальні борозни, брови опущені, зведені разом, очі щільно закриті, носогубна складка поглиблена, щоки підняті, ніс розширений, опуклий, рот відкритий, квадратний. Плач дитина демонструвала голосним криком з короткотривалими паузами затихання до 10 хв.; дратівливість дитини, що супроводжувалась підтягуванням ніжок до тулуба протягом дня, перевищувала 4 год. Протягом ночі діти прокидалися не менше 5 разів і демонстрували неспокій.

Немовлята з легкими клінічними проявами кольок увійшли до групи порівняння ($n=34$). У цих дітей тривалість дратівливості не перевищувала 3 год.; інтенсивність плачу була помірною – крик помірної сили з паузами затихання до 30 хв. Дратівливість у дітей спостерігали до 2 год., нічний неспокій у вигляді крику і неспання відмічали двічі за нічний час. Епізоди кольок у дітей групи порівняння спостерігали три дні протягом тижня.

Антибіотикотерапію немовлята отримували з приводу основного захворювання, а саме немовлята основної групи в періоді часу з 14 днів життя до одного місяця знаходилися на стаціонарному лікуванні з приводу інфекцій, специфічних для перинатального періоду та внутрішньоутробної інфекції; немовлята

віком від одного місяця до шести місяців отримували лікування з приводу захворювань дихальної системи, зокрема гострої респіраторної вірусної інфекції, гострого бронхіту, пневмонії, COVID-19, захворювань шлунково-кишкового тракту, а саме, функціональних порушень кишківника; патології нервової системи та гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. У групі порівняння немовлята отримували лікування з приводу гострого трахеїту та бронхіту. Середня тривалість антибіотикотерапії, до виникнення ознак кольок у немовлят, становила 5 днів. Лікування основного захворювання в групі порівняння проводили в домашніх умовах, на відміну від дітей основної групи.

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.

Для статистичного аналізу були використані методи 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 квантилями (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 ($P \pm m_p$, %). Для порівняння частот у групах застосовували точний критерій Фішера (F) у малих вибірках та критерій Пірсона (X^2) у більших вибірках. Для оцінки кореляції непараметричних і рангових характеристик використовували критерій Тау-Кендала. Мінімальним значенням достовірності усіх отриманих даних вважали $p < 0,05$.

Результати дослідження та обговорення

Діти обох груп харчувались ентерально. За даними проведеного аналізу визначили вірогідну відмінність за кількістю немовлят, які мали природне вигодовування: в основній групі на грудному вигодовуванні було – 12 немовлят, тоді як в групі порівняння – 18, $p = 0,025$. Не було відмінностей між групами за видами вигодовування: штучне і доповнене вигодовування. Штучне вигодовування: в основній групі – 20 дітей, у групі порівняння – 9 дітей; змішане: відповідно основна група – 11 дітей, група порівняння – 7 дітей (Табл. 1).

Таблиця 1

Основні анамнестичні дані дітей досліджуваних груп

Показники	Основна група (n=43)	Група порівняння (n=34)	p
Вік, місяців	2,00 [0,70; 3,00]	2,00 [1,00; 3,00]	0,847
Стать			
чол.	29 (67,44±7,15 %)	24 (70,59±7,81 %)	0,767
жін.	14 (32,56±7,15 %)	10 (29,41±7,81 %)	0,767
Тяжкість проявів кольок за тривалістю періодів «безпричинного» плачу (год)			
2 год.	3 (6,98±2,88 %)	34 (100,00 %)	<0,001
3 год.	16 (37,21±7,37 %)	0	
3,5 год.	24 (55,81±7,57 %)	0	
Вигодовування			
Грудне	12 (27,91±6,84 %)	18 (52,94±8,56 %)	0,025
Штучне	20 (46,51±7,61 %)	9 (26,47±7,57 %)	0,072
Змішане	11 (25,58±6,65 %)	7 (20,59±6,93 %)	0,607

Істотних відмінностей за віком і статтю дітей не виявлено: в основній групі було 67,44 % хлопчиків та 32,56 % дівчат, у групі порівняння – 70,59 % хлопчиків та 29,41 % дівчат ($p > 0,05$).

В основній групі більше половини дітей (55,81±7,57 %) демонстрували «безпричинний» плач понад 3,5 год. та більше третини (37,21±7,37 %) – 3 год., тоді як в групі порівняння в усіх дітей (100 %) тривалість «безпричинного» плачу а не перевищувала 2 год. ($p < 0,001$). Плач є однією з найперших і найсильніших форм спілкування немовлят, які на ранньому етапі свого розвитку ще не вміють задовольнити власні потреби. За допомогою плачу дитина повідомляє батькам про різні зміни в самопочутті, а тому його не можна ігнорувати. Найчастіше плач – це реакція на голод, дискомфорт (наприклад, мокрий підгузок) або розлучення з батьками, і в такому випадку він припиняється при задоволенні потреб дитини, наприклад, після годування, зміни підгузка тощо. Проте іноді дитину не вдається заспокоїти після задово-

лення рутинних потреб і вітхи, а плач триває довше, ніж зазвичай, що, найімовірніше, є симптомом кольок [11].

Кольки є частим проявом функціональних порушень з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), турбують 5-40 % немовлят та є причиною 10-20 % відвідувань педіатра протягом перших тижнів життя дитини. [12,13,14]. В етіології кольок вагомі впливи відіграють незрілість нервової системи, порушення сну, гіперчутливість до навколишнього середовища, сенсорне перевантаження, харчова алергія, непереносимість лактози, ГЕРХ, запальні зміни ШКТ, підвищена секреція серотоніну та дисбактеріоз кишечнику (D. Jeremy et al., 2015; V. Sung et al., 2014; A. Ali, 2012) [15].

Оцінювання характеристик якісних та кількісних результатів бактеріологічного дослідження калу та клінічного перебігу кольок у немовлят основної групи і групи порівняння, віком від 2 тижнів до 6 міс, яких лікували антибіотиками в період від народження до

5 міс віку, з урахуванням клінічної важкості проявів кольок, проводили, виконуючи бактеріологічне дослідження зразка калу. До уваги брали кількість виявлення мікроорганізмів у досліджуваному матеріалі: титр біфідобактерій та лактобацил: 0 – $\geq 10^{-9}$ (норма), $1 \cdot 10^{-5}$ – 10^{-7} , 2- $\leq 10^{-5}$; загальна кількість кишкової палички: 0–200–300 млн./г, 1–300–1000 млн., 2- ≥ 1 млн., 3- ≤ 1 млн.; лактозонегативна кишкова паличка: 0–10 % і менше (норма), 1–20–30 %, 2- ≥ 30 %; умовно-патогенні ентеробактерії: 0 – відсутність, 1 – один вид мікроорганізму, 2 – два види, 3 – три і більше види; ентерококи: 0– 10^4 – 10^7 , $1 \cdot 10^8$, $2 \cdot 10^9$ і більше; коагулопозитивні стафілококи: 0– 10^3 , $1 \cdot 10^4$ – 10^5 ; 2- $\geq 10^{-6}$, 3- $\geq 10^{-7}$, гриби – 0– 10^3 , $1 \cdot 10^4$ – 10^5 ; 2- $\geq 10^{-6}$, 3- $\geq 10^{-7}$.

Для визначення складу та характеристики калу аналізували основні елементи калу, оцінюючи мікроскопічне дослідження, використовували напівкількісну шкалу 0–1: 0 – не виявлено, 1 – виявлено.

Під час дослідження виявлено зменшення рівня кишкової палички зі зміненими біохімічними властивостями ($p=0,238$) та лактозонегативної кишкової палички ($p=0,044$) в двох групах, у дітей основної групи спостереження спостерігалось зменшення загальної кількості кишкової палички у немовлят 3 групи за тяжкістю перебігу кольок – 62,79 на відміну від групи порівняння 2,94, $p<0,001$. Отримані результати свідчать про наявність зниженого показника у дітей основної групи з важким перебігом кольок, загальне $p<0,001$ (табл. 2, рис. 1).

Таблиця 2

Дані щодо рівня обсіменіння кишковою паличкою, виявленою при бактеріологічному дослідженні калу у дітей досліджуваних груп ($P \pm m p$, %)

Показники		Основна група (n=43)	Група порівняння (n=34)	p	Загальне p
Заг. кількість кишкової палички	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	
Кишкова паличка зі змінен. біохім. власт.	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	
Лактозонегативна кишкова паличка	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	

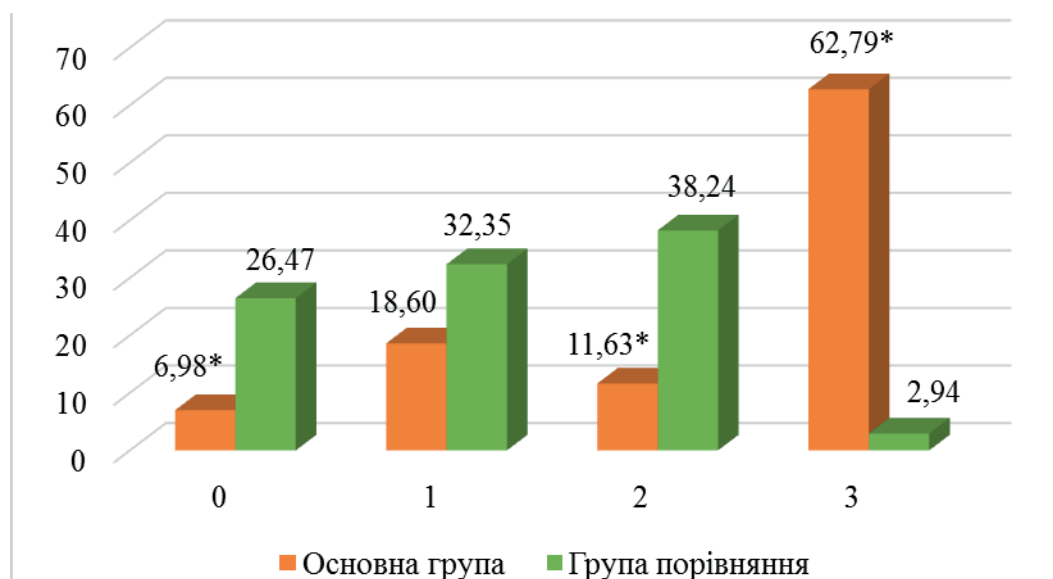


Рис. 1. Розподіл за ступенем обсіменіння калу загальної кількості кишкової палички у дітей досліджуваних груп (%)

Примітка: * – наявна достовірна ($p<0,05$) різниця із показниками групи порівняння

Аналізуючи наступні показники умовно-патогенної флори бактеріологічного дослідження калу, спостерігалось значне зменшення біфідобактерій і лактобацил в усіх немовлят основної групи, загальне $p<0,001$. Спостерігається суттєва активація умовно-патогенних ентеробактерій 65,12 % та ентерококів у основній групі 83,72 %, у групі

порівняння – 38,24 % (спостерігається два види мікроорганізмів). У однієї дитини спостерігали значну активізацію ентерококів, що обумовлювалося надзвичайно важким перебігом кольок, відповідно 1 до 0, ($p=0,371$), загальне $p<0,001$. Спостерігали виявлення коагулопозитивних стафілококів у немовлят основної групи, $p<0,001$ (табл.3).

Таблиця 3

Інші показники бактеріологічного дослідження калу в дітей досліджуваних груп (P±mp, %)

Показники	Основна група (n=43)	Група порівняння (n=34)	p	Загальне p
Умовно-патогенні ентеробактерії	0	1 (2,94±0,90 %)	0,258	<0,001
	1	17 (50,00±8,57 %)	<0,001	
	2	14 (41,18±8,44 %)	<0,001	
	3	2 (5,88±2,04 %)	0,037	
	4	0	<0,001	
Ентерококи	0	13 (38,24±8,33 %)	0,002	<0,001
	1	8 (23,53±7,27 %)	0,014	
	2	13 (38,24±8,33 %)	<0,001	
	3	0	0,371	
Біфідобактерії	1	8 (23,53±7,27 %)	0,001	<0,001
	2	26 (76,47±7,27 %)	<0,001	
	3	0	<0,001	
Лактобацили	1	22 (64,71±8,20 %)	<0,001	<0,001
	2	12 (35,29±8,20 %)	<0,001	
	3	0	<0,001	
Коагулопозитивні стафілококи	1 (2,33±1,13 %)	11 (32,35±8,02 %)	<0,001	
Гриби	9 (20,93±6,20 %)	1 (2,94±0,90 %)	0,036	
Неферментні грмнегативні палички	2 (4,65±2,21 %)	0	0,203	
Гемолітична кишкова паличка	0	1 (2,94±0,90 %)	0,258	

Аналізуючи показники умовно-патогенних ентеробактерій, спостерігається значна активація у немовлят основної групи – 65,12 % з важким перебігом кольок, що відповідає четвертій стадії дисбактеріозу [9] з тенденцією до зниження у немовлят з неускладненим перебігом дисбіозу, що відповідало третій стадії- 23,26 % другій-6,98, першій – 4,65 %. На відміну від показни-

ків у немовлят основної групи, показники у немовлят групи порівняння свідчили про наявність легкого перебігу кольок, що відповідали першій (50,00 %) і другій (41,18 %) стадії дисбактеріозу, зміни показників мікрофлори, що відповідали третій стадії дисбіозу становили 5,88 % немовлят з ознаками четвертої стадії дисбіозу не виявили (Рис. 2).

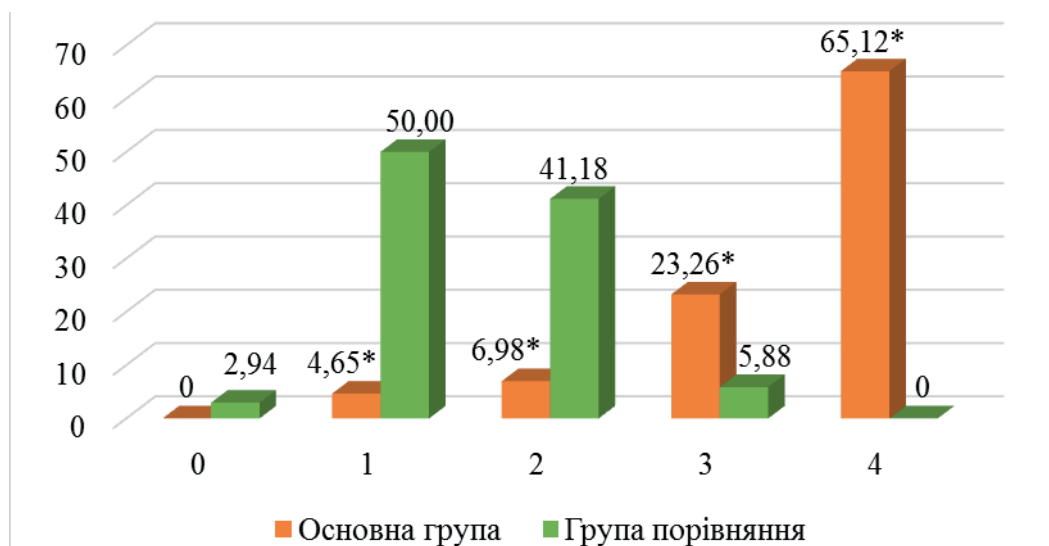


Рис. 2. Розподіл за ступенем обмінення калу умовно-патогенними ентеробактеріями у дітей досліджуваних груп (%)

Примітка: * – наявна достовірна (p<0,05) різниця із показниками групи порівняння

Аналізуючи показники копрограми, реакція калу у немовлят була кисла, p<0,001. Із загальної кількості досліджуваних осіб 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 % в порівняльній (p<0,001) та слизу 83,72 % в основній та 0 в групі порівняння, p<0,001 (Табл.4, рис. 3).

За результатами проведеного нами мікробіологічного дослідження узгоджується з тим, що порушення балансу мікробного пейзажу кишечника є передбачуваним джерелом утворення надмірної кількості газів та клінічної маніфестації кольок.

Показники копрограми у дітей досліджуваних груп (P±mp, %)

Наявні речовини	Основна група (n=43)	Група порівняння (n=34)	p
Реакція калу	24 (55,81±7,57 %)	0	<0,001
Жир нейтральний	35 (81,40±5,93 %)	1 (2,94±0,90 %)	<0,001
Жирні кислоти	29 (67,44±7,15 %)	9 (26,47±7,57 %)	<0,001
Йодофільна флора	38 (88,37±4,89 %)	21 (61,76±8,33 %)	0,008
Позаклітинний крохмаль	5 (11,63±4,89 %)	0	0,048
Дріжджоподібні гриби	5 (11,63±4,89 %)	0	0,048
Мила	38 (88,37±4,89 %)	9 (26,47±7,57 %)	<0,001
Слиз	36 (83,72±5,63 %)	0	<0,001
Детрит	2 (4,65±2,21 %)	0	0,203

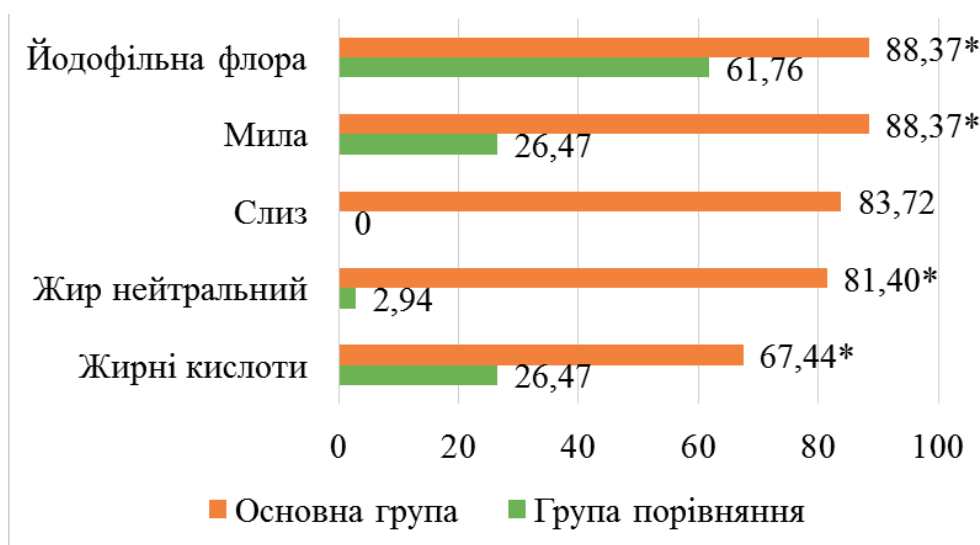


Рис. 3. Основні показники копрограми у дітей досліджуваних груп (%) (Наявна достовірна (p<0,05) різниця із усіма показниками групи порівняння)

Висновки

1. Результати проведеного нами мікробіологічного дослідження калу узгоджуються з тим, що порушення балансу мікробного «пейзажу» кишечника 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±7,57 %) мали 3 ступінь тяжкості та більше третини (37,21±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 нейтраль-

ний 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 передує бродильній диспепсії.

Перспективи подальших досліджень. На підставі власних опублікованих та літературних даних, які підтверджують важливу роль мікробіоти кишечника при функціональних порушеннях шлунково-кишкового тракту у немовлят, автори вважають за доцільне спрямувати майбутні наукові клінічні дослідження щодо обов'язкового використання копрограми, яка дозволяє краще зрозуміти стан травного тракту немовлят та бактеріологічного дослідження калу, метою якого є виявлення порушень у складі мікроорганізмів кишечника, таких як зростання або зменшення кількості корисних бактерій, наявність патогенних мікроорганізмів або дрібних паразитів. Дані методи діагностики дозволяють об'єктивно оцінити стан мікробіоти кишечника, вчасно діагностувати порушення та визначити оптимальну стратегію лікування для пацієнта та аргументовано інформувати батьків немовлят про причини кольок -різновиду функціональних порушень травлення.

Література:

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. Iwczak B, Iwczak F. (2017). Zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego u niemowlat 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.

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 Danyla Halyskoho: «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 ± 7.57 %) had 3 degrees of severity and more than a third (37.21 ± 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 ± 7.57 %) had the 3rd degree of severity and more than a third (37.21 ± 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.

Keywords: Infants; Cramps; Microbial Colonization of the Intestines.

Контактна інформація:

Моштук 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>

Contact Information:

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

e-mail: drmaria@online.ua

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



Надійшло до редакції 11.02.2024 р.
Підписано до друку 10.04.2024 р.