

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**Моштук Оксана Степанівна**

УДК: 616.34-009.74-085.33]:616.15-07-036-078-053.36

Дисертація

**"Клініко-мікробіологічні і біохімічні особливості кольок у немовлят,  
асоційованих з антибіотикотерапією"**

228 – педіатрія

22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

\_\_\_\_\_ О.С.Моштук

Науковий керівник: **Кісельова Марія Миколаївна**, доктор медичних наук,  
професор

Львів – 2024

## АНОТАЦІЯ

*Моштурк О.С.* Клініко-мікробіологічні і біохімічні особливості кольок у немовлят, асоційованих з антибіотикотерапією.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 – педіатрія (галузь знань 22 – охорона здоров'я). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2024.

У своїй практиці лікарі-педіатри часто зустрічають немовлят із симптомами з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), причиною яких є функціональні розлади. Ведення таких пацієнтів потребує особливої уваги, адже в основі патології лежать складні патогенетичні механізми, тому будь-яке лікарське втручання повинно бути обґрунтованим. Немовлята у ранньому віці мають високий ризик інфекцій вторинних, через імунну систему, що розвивається. У той час як безліч факторів керує розвитком імунної системи, вплив навколишнього середовища на мікробіоту може відігравати вирішальну роль, яку потенційно можна змінити. Останні дані свідчать про те, що порушення мікробіоти через використання антибіотиків призводить не тільки до негайного підвищення ризику виникнення функціональних гастроінтестинальних розладів, але й до погіршення здоров'ям в подальшому, пов'язаних з аутоімунними та запальними захворюваннями.

Функціональні гастроінтестинальні розлади (ФГІР) – це порушення функції органів травлення, пов'язані зі зміною їхньої регуляції, що супроводжуються різноманітною комбінацією (залежно від віку) персистуючих або рецидивуючих гастроінтестинальних симптомів без структурних порушень.

У дисертаційній роботі представлено науково обґрунтоване нове рішення актуальної наукової задачі сучасної педіатрії – оцінка порівняльного зв'язку між якісною мікробною колонізацією та станом процесів травлення у кишечнику і розвитком кольок; вивчення кількісних особливостей окремих показників клітинного (CD3+, CD8+, CD56+), гуморального (CD19+, CD20+) імунітету при

кольках різного ступеня важкості клінічних проявів, у немовлят віком від 2 тижнів до 6 місяців, яких лікували антибіотиками в період від народження до 6 місяців віку.

Об'єктом дослідження стали функціональні розлади травлення уточнені (кольки) у немовлят з 2- х тижнів життя до 6 місяців життя, що отримували антибіотикотерапію.

Предметом дослідження були епідеміологічні, клініко-лабораторні, додатково: мікробіологічні дослідження калу, імунологічне дослідження крові.

Методологія проведення дослідження складалася із семи етапів, кожен з яких реалізував вирішення завдань роботи та формував дизайн дослідження. Дизайн дослідження: просте, когортне, одноцентрове, обсервативно - аналітичне, ретроспективно - проспективне.

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 кишечника 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. Проводили вивчення кількісних особливостей окремих показників клітинного (CD3+, CD8+, CD56+), гуморального (CD19+, CD20+) імунітету при кольках різного ступеня важкості клінічних проявів, у вибраній категорії немовлят. Для досягнення поставленої мети нами проведено оцінку клініко-анамнестичних показників: акушерського анамнезу, терміну гестації, статі, антропометричних даних, анамнезу захворювання, нозологічної характеристики

захворювань та отриманого немовлятами лікування, визначення вибраних імунологічних показників (CD+) в периферичній крові в дітей обох груп.

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 ( $\chi^2$ ) 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, 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 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 ( $p < 0,001$ ). 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, 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 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,  $p < 0,001$ .

У немовлят з важким клінічним перебігом кольок віком від 2 тижнів до 6 місяців, яких лікували антибіотиками в період від народження до 6 місяців віку, при імунологічному дослідженні крові, спостерігалися значні відхилення окремих показників як клітинного так і гуморального імунітету: CD3+; CD4+; CD19+ в сторону зменшення значень та в бік збільшення, кластерів диференціації CD8+; CD20+; NK-клітини CD56+.

Досліджено і обгрунтовано особливості кількісного визначення популяцій та субпопуляцій лімфоцитів, а також зв'язок між імунологічним дослідженням крові і мікроскопічним дослідженням калу, оцінюючи загальний стан немовлят з кольками, які отримували антибіотикотерапію.

Результати проведеного нами дослідження доповнили дані про перебіг кольок у немовлят з двох тижнів до шести місяців, які отримували антибіотикотерапію зміни у складі мікробіоти та недостатність перетравлення в тонкій кишці, що передуює бродильній диспепсії. Патологічна мікробна колонізація та функціональні порушення процесів травлення у всіх відділах кишечника сприяють підсиленню процесів бродіння в товстому кишечнику та є передбачуваним джерелом надмірного утворення кишкових газів у немовлят і маніфестації кольок. Яскравість клінічної картини перебігу кольок у немовлят попередньо лікованих антибіотиками асоціюється з імунологічними зрушеннями у вигляді дисбалансу роботи імунної системи в сторону зниження імунологічної реактивності організму, незважаючи на активацію окремих показників кластерів диференціації імунних клітин CD8+; CD20+; NK-клітини CD56+. З урахуванням цих аспектів, важливо враховувати, що застосування антибіотиків не тільки сприяє виникненню функціональних порушень травлення, представлених кольками у всіх

немовлят, залучених у дослідження, але й негативно впливає на функціональну спроможність клітинних і гуморальних ланок імунітету.

Продемонстровано, що немовлят з важким клінічним перебігом кольок, порівняно з немовлятами, кольки у яких мали легкий перебіг відрізняла 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 ( $p < 0,001$ ). 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, 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.

У немовлят з важким клінічним перебігом кольок віком від 2 тижнів до 6 місяців, яких лікували антибіотиками в період від народження до 6 місяців віку, при імунологічному дослідженні крові, спостерігалися значні відхилення окремих показників як клітинного так і гуморального імунітету: CD3+; CD4+; CD19+ в сторону зменшення значень та в бік збільшення, кластерів диференціації CD8+; CD20+; NK-клітини CD56+.

Вперше доведено прогностичну інформативність вивчення кількісних особливостей окремих показників клітинного (CD3+, CD8+, CD56+), гуморального (CD19+, CD20+) імунітету при кольках різного ступеня важкості клінічних проявів; оцінювання порівняльного зв'язку 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 6 міс віку, з урахуванням клінічної важкості проявів кольок, шляхом вивчення порівняльних характеристик клініко-демографічних показників та якісних результатів бактеріологічного дослідження калу.

Доповнено наукові дані щодо формування характеру та перебігу важкості стану немовлят з кольками, які отримували антибіотикотерапію. Вперше доведено діагностичну інформативність імунологічних досліджень і його зв'язок із змінами у копрологічному і бактеріологічному дослідження калу.

Розширено уявлення про діагностичну цінність рутинних методів обстеження, мікробіологічних, мікроскопічних, що використовуються для верифікації діагнозу кольок, розроблено ранні прогностичні критерії виникнення кольок у немовлят, виникнення кольок у немовлят, досліджуючи рівень визначення популяцій та субпопуляцій лімфоцитів, а також зв'язок між імунологічним дослідженням крові і мікроскопічним дослідженням калу на природному і доповненому вигодовуванні.

Отримані результатами дослідження мають важливе практичне значення для ранньої діагностики та медичного менеджменту кольок у немовлят, віком від 2 тижнів до 6 міс, яких лікували антибіотиками в період від народження до 6 міс віку, з урахуванням клінічної важкості проявів кольок, шляхом вивчення порівняльних характеристик клініко-демографічних показників, якісних результатів бактеріологічного дослідження калу та виявлення кількісних особливостей окремих показників клітинного (CD3+, CD8+, CD56+), гуморального (CD19+, CD20+) імунітету.

**Ключові слова:** немовлята, кольки, мікробна колонізація кишечника, функціональні розлади травлення; CD3+; CD8+; CD56+; CD19+; CD20+.

## ABSTRACT

Clinical, microbiological and biochemical features of colic in infants associated with antibiotic therapy.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 228 - Paediatrics (branch of knowledge 22 - Health Care) - Danylo Halytsky Lviv National Medical

University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2024.

In their practice, paediatricians often encounter infants with gastrointestinal (GI) symptoms caused by functional disorders. The management of such patients requires special attention, as the pathology is based on complex pathogenetic mechanisms, so any medical intervention must be justified. Infants at an early age are at high risk of secondary infections due to the developing immune system. While many factors guide the development of the immune system, environmental exposure to the microbiota can play a crucial role that can potentially be modified. Recent evidence suggests that disruption of the microbiota through the use of antibiotics leads not only to an immediate increase in the risk of functional gastrointestinal disorders, but also to poorer health in the future associated with autoimmune and inflammatory diseases.

Functional gastrointestinal disorders (FGID) are disorders of the digestive system associated with changes in their regulation, accompanied by a diverse combination (depending on age) of persistent or recurrent gastrointestinal symptoms without structural disorders.

The thesis presents a scientifically based new solution to an urgent scientific problem of modern paediatrics - assessment of the comparative relationship between the quality of microbial colonisation and the state of digestive processes in the intestine and the development of colic; studying the quantitative features of certain indicators of cellular (CD3+, CD8+, CD56+) and humoral (CD19+, CD20+) immunity in colic of varying severity of clinical manifestations in infants aged 2 weeks to 6 months who were treated with antibiotics from birth to 6 months of age.

The object of the study was functional digestive disorders of the refined type (colic) in infants from 2 weeks of age to 6 months of age who received antibiotic therapy.

The subject of the study was epidemiological, clinical and laboratory tests, additionally: microbiological tests of faeces, immunological blood tests.

The methodology of the study consisted of seven stages, each of which



implemented the solution of the research objectives and formed the research design. The study design: simple, cohort, single-centre, observational - analytical, retrospective - prospective.

In a study involving 103 infants with colic diagnosed according to the Rome IV criteria, aged 2 weeks to 6 months, with a mean age of 2 months, and a history of antibiotic treatment, the main group consisted of infants with severe colic (n=43). Infants with mild clinical manifestations of colic were included in the comparison group (n=34). The peculiarities of microbial colonisation of the intestine and functional state of digestion were determined by the results of the study of the colic coprogramme. To achieve this goal, we conducted macroscopic and microscopic examination of faeces, assessment of clinical and anamnestic parameters: obstetric history, gestational age, gender, anthropometric data, medical history, nosological characteristics of diseases and treatment received by infants. We studied the quantitative features of certain indicators of cellular (CD3+, CD8+, CD56+) and humoral (CD19+, CD20+) immunity in colic of varying severity of clinical manifestations in the selected category of infants. To achieve this goal, we evaluated clinical and anamnestic parameters: obstetric history, gestational age, gender, anthropometric data, medical history, nosological characteristics of diseases and treatment received by infants, and determined selected immunological parameters (CD+) in peripheral blood in children of both groups.

The methods of descriptive and analytical statistics were used for statistical analysis. Due to the non-Gaussian distribution of the data obtained (checked using the Shapiro-Wilks test), the mean values were presented as the median with the 1st and 3rd quartiles (Me [25%; 75%]). Their comparison between the study groups was performed using the Mann-Whitney test (U). Percentages are presented as proportions with the mean arithmetic error ( $P \pm m_r$ , %). To compare frequencies in groups, Fisher's exact test (F) was used in small samples and Pearson's test ( $\chi^2$ ) in larger samples. The Tau-Kendall test was used to assess the correlation of non-parametric and rank characteristics. The minimum value of reliability of all the data obtained was  $p < 0.05$ .

The results of our microbiological study of faeces are consistent with the fact that

an imbalance in the balance of the intestinal microbial "landscape" is a possible source of excessive gas formation and a vivid clinical manifestation of colic in infants with a history of antibiotic therapy. Infants with severe clinical course of colic, compared to infants with mild colic, differed 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 ( $55.81 \pm 7.57\%$ ) had grade 3 and more than a third ( $37.21 \pm 7.37\%$ ) had grade 2, while in the comparison group, all children (100%) had grade 1 ( $p < 0.001$ ). In infants with severe colic, bacteriological examination of faeces 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 coprogramme indicated that colic is a type of functional digestive disorders, fermentative dyspepsia, in particular, in infants aged 2 weeks to 6 months., with a history of antibiotic therapy. A significant difference was found between the coprogram indicators in children of the study groups, namely, the reaction of the faeces 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,  $p < 0.001$ .

In infants with severe clinical course of colic aged 2 weeks to 6 months, who were treated with antibiotics from birth to 6 months of age, significant deviations of certain indicators of both cellular and humoral immunity were observed in the immunological examination of blood: CD3+; CD4+; CD19+ in the direction of decreasing values and in the direction of increasing values, CD8+; CD20+; NK cells CD56+ differentiation clusters.

The peculiarities of quantification of lymphocyte populations and subpopulations, as well as the relationship between immunological blood tests and microscopic examination of faeces, were investigated and substantiated, assessing the

general condition of infants with colic treated with antibiotic therapy.

The results of our study supplemented the data on the course of colic in infants from two weeks to six months of age treated with antibiotic therapy with changes in the microbiota and digestive failure in the small intestine, which precedes fermentative dyspepsia. Pathological microbial colonisation and functional disorders of digestion in all parts of the intestine contribute to the intensification of fermentation in the large intestine and are a possible source of excessive intestinal gas formation in infants and the manifestation of colic. The severity of the clinical picture of colic in infants pretreated with antibiotics is associated with immunological shifts in the form of an imbalance in the immune system in the direction of decreased immunological reactivity of the body, despite the activation of certain indicators of differentiation clusters of immune cells CD8+; CD20+; NK cells CD56+. Taking these aspects into account, it is important to consider that the use of antibiotics not only contributes to the occurrence of functional digestive disorders, represented by colic in all infants involved in the study, but also negatively affects the functional capacity of cellular and humoral immunity.

It was demonstrated that infants with severe clinical course of colic, compared to infants with mild colic, differed 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 ( $55.81 \pm 7.57\%$ ) had grade 3 severity and more than a third ( $37.21 \pm 7.37\%$ ) had grade 2 severity, while in the comparison group, all children (100%) had grade 1 severity ( $p < 0.001$ ). In infants with severe colic, bacteriological examination of faeces 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 coprogramme indicated that colic is a type of functional digestive disorders, fermentative dyspepsia, in particular, in infants aged 2 weeks to 6 months., with a history of antibiotic therapy.

In infants with severe clinical course of colic aged 2 weeks to 6 months, who were treated with antibiotics from birth to 6 months of age, significant deviations of

certain indicators of both cellular and humoral immunity were observed in the immunological examination of blood: CD3+; CD4+; CD19+ in the direction of decreasing values and in the direction of increasing values, CD8+; CD20+; NK cells CD56+ differentiation clusters.

For the first time, the prognostic informativeness of studying the quantitative features of certain indicators of cellular (CD3+, CD8+, CD56+) and humoral (CD19+, CD20+) immunity in colic of varying severity of clinical manifestations was proved; to assess the comparative relationship between the quality of microbial colonisation and the state of digestion in the intestine and the development of colic in infants aged 2 weeks to 6 months who were treated with antibiotics from birth to 6 months of age, taking into account the clinical severity of colic, by studying the comparative characteristics of clinical and demographic indicators and qualitative results of fecal bacteriological examination.

The scientific data on the formation of the nature and course of the severity of the condition of infants with colic treated with antibiotic therapy have been supplemented. For the first time, the diagnostic informativeness of immunological studies and its relationship with changes in coprological and bacteriological examination of faeces were proved.

The idea of the diagnostic value of routine examination methods, microbiological, microscopic, used to verify the diagnosis of colic, early prognostic criteria for the occurrence of colic in infants, the occurrence of colic in infants, investigating the level of determination of lymphocyte populations and subpopulations, as well as the relationship between immunological examination of blood and microscopic examination of faeces in natural and supplemental feeding is expanded.

The results of the study have important practical implications for the early diagnosis and medical management of colic in infants aged 2 weeks to 6 months who were treated with antibiotics from birth to 6 months of age, taking into account the clinical severity of colic manifestations, by studying the comparative characteristics of clinical and demographic indicators, qualitative results of fecal bacteriological

examination and identifying quantitative features of certain indicators of cellular (CD3+, CD8+, CD56+) and humoral (CD19+, CD20+) immunity.

**Keywords:** infants, colic, microbial colonisation of the intestine, functional digestive disorders; CD3+; CD8+; CD56+; CD19+; CD20+.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

### Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Сучасний погляд на медичний супровід колек у немовлят (огляд літератури) / М.М. Кісельова, О.С. Моштук *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2020. 3(83): 76-80; DOI: 10.15574/PP.2020.83.76 (*Особистий внесок: М.М. Кісельова - участь в зборі матеріалу та написанні статті, О.С. Моштук - аналіз літератури, аналіз й узагальнення одержаних результатів*).
2. Грудне вигодовування дітей - «золотий стандарт», давній досвід і нові науково доведені переваги / М.М. Кісельова, О.С. Моштук, Л.В. Григоренко, О.Л. Шлемкевич. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина Т. XII, № 2(44)*, 2022:53-58; DOI: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.10. (*Особистий внесок: О.С. Моштук, Л.В. Григоренко - участь в зборі матеріалу та написанні статті, О.С. Моштук - аналіз літератури, М.М.Кісельова, О.Л. Шлемкевич - аналіз й узагальнення одержаних результатів*).
3. Окремі сучасні акценти переваг грудного вигодовування — одна з важливих тем у роботі сімейного лікаря / М.М. Кісельова, О.С. Моштук. *Практикуючий лікар Т 11, № 2-3 (40)*, 2022, С 87-91. DOI: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.104. (*Особистий внесок: О.С. Моштук - аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, М.М. Кісельова - аналіз й узагальнення одержаних результатів*).
4. Особливості окремих показників клітинного і гуморального імунітету у немовлят з кольками, лікованих в анамнезі антибіотиками / О.С. Моштук, М.М.Кісельова. *Лікарська справа Т 1, 2024, С 5-14*. DOI: <https://doi.org/10.31640/LS-2024-1-01> . (*Особистий внесок: О.С. Моштук - участь в зборі матеріалу та написанні статті, М.М. Кісельова - аналіз й узагальнення одержаних результатів*).
5. М.М. Кісельова, О.С. Моштук. Особливості колек у немовлят, які отримали антибіотики в пологовому будинку. Конференції молодих вчених за участю

міжнародних спеціалістів, присвяченій Дню науки "Наукові дослідження та інновації в медицині: актуальні питання, відкриття і досягнення, яка відбулася 21 травня 2021 р. на базі ДУ "Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України", м. Харків. С.32. *(Особистий внесок: О.С. Моштук - огляд літератури, збір матеріалу, М.М. Кісельова - написання висновків).*

6. М.М. Кісельова, О.С. Моштук. Психологічний спокій батьків – запорука успішного супроводу кольок у немовлят. Український журнал перинатології і педіатрії I науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні мультидисциплінарні питання перинатології, неонатології та педіатрії: клінічні і правові аспекти». С.18-19. *(Особистий внесок: М.М. Кісельова - ідея публікації, О.С. Моштук - написання висновків).*

7. М.М. Кісельова, О.С. Моштук. Ключові імунологічні аспекти грудного вигодовування. XVI Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні аспекти модернізації науки: стан, проблеми, тенденції розвитку», яка відбулася дистанційно (07 грудня 2021 р., м. Тампере (Фінляндія). С.230-234. *(Особистий внесок: О.С. Моштук - огляд літератури, збір матеріалу, М.М. Кісельова - написання висновків).*

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	18
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	26
1.1 Епідеміологічні особливості виникнення кольок у немовлят.....	26
1.2 Клінічне значення процесів становлення мікробіоценозу, виду вигодовування у виникненні функціональних розладів травлення у немовлят.....	30
1.3 Особливості діагностики, клінічного перебігу кольок у немовлят.....	38
1.4 Особливості медичного менеджменту кольок у немовлят.....	46
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	51
2.1 Клінічна характеристика дітей. Критерії формування груп. Критерії включення. Критерії виключення.....	51
2.2 Дизайн дослідження.....	52
2.3 Методи. Опис методик.....	56
2.4. Статистичний аналіз. Критерії статистичного аналізу.....	57
РОЗДІЛ 3 ЧАСТОТА І ЧИННИКИ РИЗИКУ КОЛЬОК У НЕМОВЛЯТ ВІКОМ ВІД ДВОХ ТИЖНІВ ДО ШЕСТИ МІСЯЦІВ, ЩО ОТРИМУВАЛИ АНТИБІОТИКИ.....	59
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ КОЛЬОК У НЕМОВЛЯТ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ ВИГОДОВУВАННЯ (ГРУДНЕ, ДОПОВНЕНЕ, ШТУЧНЕ) ПРИ СУПРОВІДНІЙ ТЕРАПІЇ ПРОБІОТИКАМИ.....	65
РОЗДІЛ 5 МЕДИЧНИЙ СУПРОВІД ДІТЕЙ З КОЛЬКАМИ, ЩО ОТРИМУВАЛИ АНТИБІОТИКИ З НАРОДЖЕННЯ ДО ШЕСТИ МІСЯЦІВ.....	95



РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	
ДОСЛІДЖЕННЯ.....	99
ВИСНОВКИ.....	112
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	115
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	117
ДОДАТКИ.....	130

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ФР- функціональні розлади  
FGIDs- функціональні шлунково-кишкові розлади  
ШКТ- шлунково-кишковий тракт  
ФГІР - Функціональні гастроінтестинальні розлади  
НМО - олігосахаридами жіночого молока  
НДМ- донорське молоко людини  
FOS- фруктоолігосахариди  
GOS- галактоолігосахариди  
рН- кислотно-лужного середовища  
L. reuteri DSM 17938 - Lactobacillus reuteri DSM 17938.  
ГМ- грудне молоко  
ІgА- імуноглобулін А  
МОЗ - Міністерство охорони дорів'я  
ВООЗ - Всесвітня організація охорони здоров'я  
ЗАК – загальний аналіз крові  
ЗАС – загальний аналіз сечі  
БАК – бактеріологічне дослідження калу  
ГЕРХ - гастроезофагеальна рефлюксна хвороба  
НЕК - некротичного ентероколіту  
E. coli - Лактозонегативна кишкова паличка  
ОГМ - олігосахариди грудного молока

## ВСТУП

### **Актуальність теми.**

Кольки у немовлят представляють одну із нозологічних одиниць уточнених функціональних порушень травлення і залишаються актуальною проблемою високої частоти звернень батьків до лікарів неонатологів, педіатрів, загальної практики - сімейних лікарів. Існуючі дослідження низки гіпотез щодо етіології, механізмів виникнення, різних підходів до лікування кольок у немовлят свідчать про актуальність даної проблеми. На сьогоднішній день патологія шлунково-кишкового тракту у дітей займає друге місце в структурі загальної захворюваності після хвороб органів дихання. При цьому до 90-95% всієї патології ШКТ носить функціональний характер, тоді як органічну природу мають лише близько 5% захворювань.

Зважаючи, що частота кольок достатньо варіабельна від 1,5% до 30 % першою відповіддю, що можуть почути батьки від сімейного лікаря з приводу змін у поведінці дитини може бути варіант «кольки». Стан, що діагностується у одного з шести немовлят. Найчастіше поява кольок спостерігається у віці 5-6 тиж з піком у 9 тиж, далі інтенсивність кольок поступово знижується до 9-ти тижневого віку і зникають прояви у віці 3-4 місяців [1,2,3,4,5].

Етіологія надмірного плачу при кольках залишається остаточно не зрозумілою, незаперечно мультифакторіальна [6]. Грізними причинами надмірного плачу немовляти можуть бути інфекційні захворювання: отит, сепсис. Трансформації ймовірного внутрішньоутробного інфікування у інфекційний процес і ранній неонатальний сепсис, зокрема, завжди бояться неонатологи. Неспецифічність клінічних проявів внутрішньоутробної інфекції у новонароджених при напруженому перебігу адаптаційних процесів можуть спонукати неонатолога на призначення антибактеріальної терапії в перші три доби життя, до моменту остаточного виключення діагнозу «внутрішньоутробна

інфекція». Яка частота кольок, яскравість клінічної симптоматики, тривалість у немовлят, що отримали антибіотики в поки що залишається невивченими.

Причиною кольок у немовлят може бути патологічна бактеріальна колонізація та дизбіоз кишечника. Дизбіоз кишечника у немовляти з високою ймовірністю слід очікувати у дітей з пізнім прикладанням до грудей, нераціональним харчуванням немовлят, які з перших днів/тижнів життя отримували антибіотики [1,2,3,7].

Порушення якісної і кількісної колонізації травного тракту дитини бактеріальними штамами впливає і може змінювати роботу багатьох органів та систем і мати клінічну симптоматику [8].

Аналізуючи сучасну наукову літературу, присвячену колькам у немовлят, слід стверджувати, що роль кишкової мікрофлори в ранньому віці та її вплив на здоров'я кишечника і подальших захворювань залишаються нез'ясованими. Малайзійська робоча група з питань гастроінтестинального здоров'я (MYG I H) досягла консенсусу, що деякі фактори, включаючи кесарський розтин, передчасні пологи, додаткове харчування, використання антибіотиків, пребіотиків та/або пробіотиків, вплив зовнішнього середовища, впливають на мікробіоту кишечника в ранньому віці. До можливих гастроінтестинальних факторів, що сприяють появі кольок у немовлят, належать непереносимість білків коров'ячого молока, надлишок кишкового газу та синтез деяких кишкових гормонів.

Рівень доказовості даних щодо ролі непереносимості лактози та гастроезофагеального рефлюксу в появі кольок у дітей є слабким. Певну роль у виникненні кольок відіграє дисбактеріоз кишечника [9]. Так, мікробний пейзаж кишкової флори у здорових дітей та немовлят з кольками відрізняється [10,11,12];

Двосторонній напрямок осі мікробіота – кишечник – головний мозок за рахунок нейронних, ендокринних, імунних та гуморальних сигнальних шляхів може мати певне значення в зміні поведінки дитини (надмірний плач, неспокій) на тлі дисбактеріозу [13]. Важливим механізмом виникнення кольки є надмірна продукція кишкового газу, що пов'язано з активацією бродіння лактози, вуглеводів та білків [12]. Також активно обговорюється роль запальних процесів у кишечнику

при функціональних порушеннях кишечника, адже у немовлят з кольками виявляють підвищення рівня фекального кальпротектину та біомаркера інтестинальної нейтрофільної інфільтрації [11].

Відомо, що мікрофлора кишечника опосередковано впливає через імунну відповідь на організм за межами травного тракту, а взаємодія з бактеріями має велике значення для створення відповідного балансу Th1, Th2-клітин. Роль впливу кількісного балансу Th1, Th2-клітин залишається не вивченою у розвитку кольок.

Також цікавим для дослідження є визначення рівня балансу Т-лімфоцитами – хелперами (Th1 і Th2) у немовлят з кольками на природному і доповненому вигодовуванні та оцінка зв'язку у немовлят між якісним і кількісним складом мікрофлори кишечника та балансом Th1 і Th2. Зокрема, в дослідженнях були виявлені імунодефіцити різного ступеня тяжкості, в тому числі зниження кількості CD4 Т-клітин.

Пошук глибшого розуміння механізмів виникнення кольок у немовлят дозволять покращити діагностику і медичний супровід немовлят із цим уточненим функціональним захворюванням травного тракту.

Безперечно цінність для батьків немовлят, амбулаторних і стаціонарних закладів охорони здоров'я несе доповнення наукових знань про стан здоров'я дітей з кольками, які отримали антибіотик в пологовому будинку, що дозволить персоніфіковано розглядати заходи медичного супроводу немовлят з кольками.

Тривалий перебіг функціональних порушень кишечника в грудному віці може ускладнюватися вторинними порушеннями – патологічна мікробна колонізація, набуті ферментопатії, які в свою чергу стають причиною запальних процесів у слизовій оболонці кишечника. У дітей з тривалим і персистуючим перебігом функціональних розладів з часом приблизно у до 5% формується органічна патологія травної системи. Тому обґрунтованою є необхідність доповнення чинників, асоційованих з виникненням кольок, своєчасної діагностики, усунення симптоматики кольок у дитини та профілактики функціональних розладів кишечника, а також етапної патогенетичної корекції даних станів з урахуванням індивідуальних особливостей дитини.

### **Мета дослідження**

Підвищення ефективності прогнозування, ранньої діагностики, комплексу медичних заходів у немовлят з кольками шляхом розробки та обґрунтування комбінованого способу профілактики і корекції кольок шляхом визначення клініко-мікробіологічних та біохімічних особливостей протікання кольок у немовлят, що отримували антибіотики в неонатальному періоді.

### **Завдання дослідження:**

1. Вивчити епідеміологічні особливості виникнення кольок у немовлят.
2. Проаналізувати клінічне значення процесів становлення мікробіоценозу, виду годування у виникненні функціональних розладів травлення у немовлят.
3. Вивчити особливості діагностики, клінічного перебігу кольок у немовлят.
4. Доповнити особливості медичного менеджменту кольок у немовлят.

### **Об'єкт дослідження.**

Функціональні розлади травлення уточнені (кольки) у немовлят, що отримували антибіотикотерапію.

### **Предмет дослідження**

Епідеміологічні, клініко-лабораторні, мікробіологічні дослідження калу, імунологічні.

**Методи дослідження:** ретроспективний аналіз медичної документації; епідеміологічні; клінічні; лабораторні ЗАК, ЗАС, БАК, мікробіологічні дослідження калу (копрологічне і бактеріологічне дослідження калу); імунологічні (кількісне визначення популяцій та субпопуляцій лімфоцитів на природному і доповненому вигодовуванні).

### **Наукова новизна теми**

Вперше вивчили особливості клінічних проявів та перебігу кольок у немовлят, віком від 2 тиж до 6 міс., в анамнезі яких була антибіотикотерапія, шляхом проведення клініко - лабораторних досліджень; немовлят з важким клінічним перебігом кольок, порівняно з немовлятами, кольки у яких мали легкий перебіг відрізняла тяжкість проявів кольок за тривалістю періодів «безпричинного»

плачу (год): в основній групі мали 3 ступінь тяжкості ( $55,81 \pm 7,57\%$ ) та ( $37,21 \pm 7,37\%$ ) – другу, в групі порівняння в усіх дітей була 1 ступінь тяжкості стану ( $p < 0,001$ ).

Уточнені дані про фактори ризику, що дозволяють прогнозувати кольки у немовлят віком від 2 тижнів до 6 місяців, які отримували антибіотикотерапію, ще до початку їх клінічних проявів, якщо немовля не вигодовується природнім вигодовуванням, а саме: важкий клінічний прояв кольок асоціюється з вірогідно меншим відсотком вигодовування грудним молоком, відповідно 12 ( $27,91 \pm 6,84\%$ ) у немовлят основної групи проти 18 ( $52,94 \pm 8,56\%$ ),  $p < 0,05$ .

Доведено нову інтерпретацію показань до призначення мікробіологічних та мікроскопічних досліджень, що використовуються для верифікації діагнозу кольок за допомогою встановлення зв'язку між якісною мікробною колонізацією та результатами копрологічного дослідження калу, а саме: реакція калу у немовлят була кисла,  $p < 0,001$ , нейтральний жир у  $81,40\%$  дітей основної групи, виявлені жирні кислоти  $67,44\%$ ,  $p < 0,001$ , присутність йодофільної флори у немовлят основної групи  $88,37\%$  проти  $61,76\%$ , ( $p = 0,008$ ) у групі порівняння, наявні мила у  $88,37\%$  дітей в основній групі та у  $26,47\%$  немовлят в групі ( $p < 0,001$ ) та слизу  $83,72\%$  в основній та  $0$  в групі порівняння,  $p < 0,001$ ;

Вперше вивчили окремі фракції клітинного (CD3+, CD8+, CD56+), гуморального (CD19+, CD20+) імунітету при кольках різного ступеня важкості клінічних проявів, у немовлят віком від 2 тижнів до 6 місяців, які отримували антибіотикотерапію від народження до 6 місяців віку, що доповнює наукові дані про патогенетичні механізми розвитку кольок різного ступеня тяжкості серед досліджуваної вибірки немовлят.

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані в результаті дослідження дані мають важливе практичне значення у діагностиці та ранньому прогнозуванні розвитку кольок, корекції мікробного балансу кишечника у немовлят віком від 2 тижнів до 6 місяців, яких лікували антибіотиками в період від народження до 6 місяців віку. Розроблено та впроваджено в практику новий спосіб, що доповнює лабораторні обстеження кольок у немовлят, віком від 2 тиж до 6 міс.,

в анамнезі яких була антибіотикотерапія. Удосконалено спосіб для покращення персоніфікованого супроводу кожного немовляти з кольками віком від 2 тиж до 6 міс., в анамнезі яких була антибіотикотерапія, що полягає у дослідженні окремих фракцій клітинного (CD3+, CD8+, CD56+), гуморального (CD19+, CD20+) імунітету. Визначена діагностична цінність досліджених показників, що дасть змогу прогнозувати перебіг функціональних розладів, а саме кольок та покращити тактику лікування.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачеві належить ідея даного дослідження, формулювання мети, завдань та визначення етапів дослідження. Здобувачем особисто проведено клінічне обстеження немовлят з 2-х тижнів життя до 6 місяців та рандомне формування груп спостереження. Здобувачем особисто створено базу даних, самостійно проведено статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, що дозволило сформулювати висновки, обґрунтувати практичні рекомендації та забезпечити впровадження наукових розробок у практичну діяльність лікаря педіатра, лікаря загальної практики-сімейного лікаря.

**Апробація роботи.** Основні положення та результати дослідження викладалися у навчальний процес (курси тематичного удосконалення: «Сучасні аспекти діагностики та лікування гастроентерологічних захворювань, що мають дебют в ранньому дитячому віці», «Нутриціологія в практиці педіатра», «Антибіотикотерапія в практиці педіатра», «Синдром блювоти і нудоти в дитячому віці - шлях від скарг до діагнозу» на кафедрі педіатрії та неонатології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького та впровадили в роботу відділень ТОВ КСМ «Біхелсі»; Центр дитячої медицини, лікарня "Охматдит".

- М.М. Кісельова, О.С. Моштук. Особливості кольок у немовлят, які отримали антибіотики в пологовому будинку. Матеріали фахової науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченій Дню науки "Наукові дослідження та інновації в медицині: актуальні питання,



відкриття і досягнення, яка відбулася 21 травня 2021 р. на базі ДУ "Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України", м. Харків. С.32. (Публікація тез).

- М.М. Кісельова, О.С. Моштук. Психологічний спокій батьків – запорука успішного супроводу колектив у немовлят». Матеріали у Українському журналі перинатології і педіатрії I науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні мультидисциплінарні питання перинатології, неонатології та педіатрії: клінічні і правові аспекти». С.18-19. (Публікація тез).
- Кісельова М.М., Моштук О.С. Ключові імунологічні аспекти грудного вигодовування. Матеріали XVI Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні аспекти модернізації науки: стан, проблеми, тенденції розвитку», яка відбулася дистанційно (07 грудня 2021 р., м. Тампере (Фінляндія), де опублікувала доповідь тез на тему: «Ключові імунологічні аспекти грудного вигодовування». С.230-234. (Публікація тез).

**Структура та обсяг дисертації.** Текст дисертації викладено українською мовою на 137 сторінці машинопису (загальний обсяг становить 116 сторінок) й складається зі вступу, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Роботу ілюстровано 12 рисунками, 9 таблицями. Перелік використаних джерел містить 104 позиції, із них 98 – англійською мовою.

**Публікації.** Результати дисертаційної роботи представлено у 7 наукових працях, з них 2 статті - індексовані базою Scopus, 1 стаття - у науково-практичних журналах, рекомендованих МОН України та 1 стаття-у інших виданнях, трьох тезах доповідей.

## РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1. Епідеміологічні особливості виникнення кольок у немовлят

Незважаючи на стрімкий розвиток у галузі фармакотерапії, менеджменту захворювань травної системи у дітей, починаючи з періоду новонародженості, функціональні розлади (ФР) травлення у немовлят залишаються актуальною проблемою практичної педіатрії і поширеною причиною звернень батьків до лікаря-педіатра [14,15].

Поширеність ФР у популяції серед дітей раннього віку істотно різниться. Найчастіше трапляються зригування у 23-50% немовлят, кишкові кольки – у 20-40%, закрепи – у 15-20%, блювання – у 6-9%, діарея – у 4-5% немовлят. Різницю в частоті ФР у немовлят, згідно з даними різних авторів, частково можна пояснити різноманітними діагностичними критеріями, які використовувалися для встановлення діагнозу [16].

Актуальною проблемою і частою причиною звернень батьків до неонатологів, педіатрів, лікарів загальної практики сімейної медицини є кольки в немовлят - одна з уточнених нозологій функціональних порушень травлення. Частота звернень батьків до лікаря при ФР частково залежить і від їх рівня тривожності та сприймання ситуації з дитиною, довіри до педіатра [17]. У частини батьків такі стани викликають турботу і бажання допомогти, у інших – розгубленість і депресію, порушення емоційних і поведінкових реакцій. Певна небезпека полягає в тому, що причиною деяких ФР, що супроводжуються криком і неспокоєм дитини, можуть бути різноманітні ургентні стани, які потребують термінового медичного втручання, хоча вони трапляються відносно рідко [6].

Численні функціональні шлунково-кишкові симптоми, такі як кольки, регургітація та запор, можуть часто зустрічатися у немовлят, яких за апетитом, збільшенням приросту маси тіла, зростом вважають здоровими і спричиняти у цих дітей періоди неспокою, порушення поведінки, сну, що викликає занепокоєння у батьків дитини, призводить до невідповідної поведінки дитини: може переїдати,

відриватись від грудей під час грудного вигодовування. Батьки такі порушення можуть розцінювати як шкоду від грудного молока і приймають рішення замінити грудне вигодовування на штучне, що супроводжується певним шляхом вдалого підбору суміші, численні запити та непотрібні ліки [18,19].

У 2006 році було прийнято консенсус щодо функціональних шлунково-кишкових розладів у немовлят і дітей раннього віку [6].

На початку 2000 років було мало доказів щодо епідеміології, патофізіології, діагностичного обстеження, стратегій лікування та подальшого спостереження цього виду функціональних розладів травлення у немовлят [6]. Відомо, що основні критерії для даного періоду базувалися на досвіді, однак не мали підґрунтя науково-доказової бази [6].

За останнє десятиліття було отримано нові наукові знання щодо різних шлунково-кишкових розладів у цих вікових групах. На основі цих критеріїв були внесені додаткові зміни. Симптоматика клінічних проявів дитячих кольок була розширена, за рахунок включення нових критеріїв для педіатра та відкриті нові аспекти виникнення і проявів кольок для дослідників. Найбільшою зміною стало доповнення даних про нейробиологію болю у немовлят і дітей раннього віку, що включало розуміння нейророзвитку ноцицепції та широкого спектру факторів, які можуть впливати на відчуття болю [6].

Відомо, що протягом першого року життя у немовлят без різних порушень проявляються часто численні функціональні шлунково-кишкові симптоми через кольки, регургітацію та закрепи. Проте, такі прояви, як довготривалий плач інтерпретується батьками, як дискомфорт чи прояв болю.

Неоднозначність у висновках результатів проведених досліджень, присвячених проблемам кольок у немовлят, продовження досліджень з напрямків прогнозування розвитку, етіології, патогенезу, діагностики, менеджменту цього ФР травлення у немовлят свідчать про те, що кольки залишаються актуальною темою до вивчення [20].

Не підтверджують і експериментальні дані, що кольки вважаються самообмежувальним і доброякісним процесом, описані можливі несприятливі

наслідки впливу кольок на поведінки, якість процесів травлення, що виявляються порушеними.

Кольки - маловивчений феномен, що з однаковою ймовірністю може виникати як у немовлят на грудному вигодовуванні, так і у дітей на штучному харчуванні. 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 коліками. Бродіння в товстому кишечнику є другим передбачуваним джерелом надмірного утворення кишкових газів у немовлят.

Відомо, що у матерів, які страждають на мігрень, частіше народжуються діти з кольками, особливо у матерів з більш високою частотою головного болю, що дозволяє висунути гіпотезу, про те, що функціональний стан нервової системи матері, особливості нейроциркуляторної і вегетосудинної регуляції можуть мати безпосередній вплив на прогнозування виникнення кольок у немовлят і зв'язок кольок з особливостями впливу циркадних ритмів у немовлят, пов'язаних з дозріванням організму, зовнішніми проявом якого є поведінковий синдром, що характеризується надмірним, пароксизмальним плачем, напруженням, підштовхуванням ніжок і зригуванням, найчастіше ввечерами без жодної ідентифікованої причини. Під час кольок здорових новонароджених або немовлят у віці від 2 тижнів до 4 місяців важко заспокоїти. Лікарі повинні знати про впливи материнських й немовлячих нейрорегуляторних зв'язків, щоб мати змогу належним чином проконсультувати вагітних жінок з мігренню щодо можливості народження дитини з коліками (та їх обмеженого в часі характеру), а також допомогти поставити точний діагноз мігрені у дітей та підлітків, які скаржаться на періодичні головні болі.

Адже, існують вагомі докази зв'язку між дитячими кольками та мігренню. Діти з мігренню частіше страждають на кольки в дитинстві, а в проспективному популяційному дослідженні молоді люди з мігренню без аури більш ніж удвічі частіше страждали на кольки в дитинстві [21,22].

Іншими, не менш важливими чинниками, що асоціюються з виникненням функціональних розладів травлення у немовлят, колюк, в тому числі, можуть бути надмірне застосування антибіотиків у неонатальному періоді, кесарів розтин, пасивне куріння, недостатнє грудне вигодовування, а також неправильне застосування пробіотиків, що є основними факторами ризику гострих кишкових інфекцій, а їх систематичний контроль може бути ефективним для зниження схильності до гострих кишкових інфекцій та поширеності серед дітей протягом першого року життя [23].

Невідомо, яким чином може впливати на частоту виникнення, вік виникнення, клінічні прояви, тривалість й інтенсивність проявів колюк у немовлят короткотривале застосування антибіотиків, що може мати місце в перші дні життя новонародженого з обтяженим інфекційним анамнезом матері й порушеним перебігом ранньої неонатальної адаптації, розціненим лікарем як реалізація внутрішньоутробного інфікування в інфекційний процес?

Застосування антибіотиків у новонароджених віці порушує стереотипне дозрівання кишкової мікробіоти та негативно впливає на здоров'я немовлят. Крім того, антибіотики збільшують кількість резистентних бактерій і збагачують резистори – збірка генів стійкості до антибіотиків – у мікробіоті кишечника [24,25].

Діти, які виходжуються в умовах інтенсивної терапії новонароджених з лікуванням антибіотиками, мають більшу кількість генів стійкості до антибіотиків протягом більш тривалого періоду часу, ніж діти, які отримують короткотривалу терапію [26]. Тривале раннє емпіричне лікування антибіотиками підвищує ризик некротизуючого ентероколіту і пізнього сепсису у недоношених новонароджених, тоді як призначення антибіотикопрофілактики під час пологів асоціюється із запальними захворюваннями кишечника, ожирінням і атопією [27,28].

## **1.2.Клінічне значення процесів становлення мікробіоценозу, виду вигодовування у виникненні функціональних розладів травлення у немовлят**

Ранні відмінності у розвитку та складі кишкової флори можуть лежати в основі виникнення кольок у немовлят, про що свідчать результати голландського дослідження, в якому відстежувався часовий розвиток кишкової мікробіоти від народження до приблизно 100 днів у 24 немовлят з кольками [29]. Крім того, антибіотики уведенні новонародженому в перинатальний період можуть викликати кишковий дисбактеріоз, який був пов'язаний з коротко/довгостроковим захворюванням [30]. Наприклад, тривале раннє використання антибіотиків підвищує ризик некротизуючого ентероколіту і пізнього сепсису у недоношених новонароджених, тоді як призначення антибіотикопрофілактики під час пологів асоціюється із запальними захворюваннями кишечника, ожирінням і атопією в подальшому [31]. Склад і співвідношення мікрофлори кишечника у немовлят, що отримали антибіотик в перші дні свого життя не довше 5 днів, перебуваючи у пологовому будинку з приводу ймовірного внутрішньоутробного інфікування невідомий і потребує вивчення в контексті його впливу на розвиток кольок у немовлят?

Дослідження останнього десятиліття вказують на зв'язок між траєкторією розвитку мікробіома кишечника у дітей раннього віку та дитячими кольками. З моменту народження мікробіота немовляти починає інтенсивно розвиватися, отримуючи стартовий набір мікробіоти від матері та факторів навколишнього середовища [32].

Розвиток мікробіоценозу кишечника може відбуватись за різними сценаріями. Особливо якщо врахувати, що мікробіота кишечника в ранньому дитинстві швидко еволюціонує в бік бактеріального складу та різноманітності[33] Так, є дані, що свідчать про значне збільшення відносної кількості H<sub>2</sub>-продукуючих бактерій у мікробіомі кишечника дітей, які страждають на кольки [34,35]. Було ідентифіковано кілька таксонів, які значною мірою пов'язані з коліками: *Acinetobacter*, *Lactobacillus iners*<sup>8</sup>, *Clostridium*, *Lactobacillus* та *Klebsiella*

[36]. Також фенотип кольок позитивно корелював із вмістом *Serratia*, *Vibrio* та *Pseudomonas* [37]. Спостерігалось зниження відносного вмісту біфідобактерій в середньому в 30 разів [38]. Крім того, було виявлено зв'язок між дитячими коліками у немовлят на штучному вигодовуванні та кишковою паличкою (*Escherichia coli*) [39].

У кількох дослідженнях було виявлено, що немовлята з коліками мають вищий рівень специфічних мікроорганізмів, таких як *Veillonella ratti*, *Anaerobutyricum hallii* (*Eubacterium hallii*) та *Roseburia*, які, як відомо, виробляють газ у кишечнику [34]. Ці мікроорганізми ферментують вуглеводи в кишечнику і виробляють такі гази, як водень, вуглекислий газ і метан. Це може призвести до збільшення кількості кишкових газів і дискомфорту, що може сприяти виникненню симптомів кольок. Однак Mai et al.[40] показали, що рівень актинобактерій (95% з яких є біфідобактеріями) значно нижчий у групі дітей з дитячими коліками порівняно з групою без колік. Інше дослідження показало, що у немовлят з кольками збільшується кількість токсинів *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Roseburia*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Desulfovibrio* і *Methanobrevibacter*, які виробляють газ та інші речовини, що можуть призвести до запалення в кишечнику[41].

Важливо встановити, яке мікробне кишкове різноманіття кишечника матимуть немовлята з кольками, що короткотривало, в перші дні життя, отримали антибіотики в пологовому будинку щоб прогнозувати виникнення й тривалість періоду кольок у немовлят?

Процес розвитку мікробіому кишечника є ключовим етапом у формуванні здорового імунного захисту організму і збій в його адекватному розвитку може призвести до довгострокових небажаних наслідків у майбутньому [42].

Розуміння вихідних даних стану гуморального й клітинного імунітету у новонароджених з кольками може стати ефективним критерієм для розробки алгоритму дій для менеджменту й діагностичних втручань, проведення дифдіагностики функціональних розладів травлення у немовлят і кольок, зокрема.

Забезпечення фізіологічних процесів формування мікробіоценозу, функціонального фізіологічного дозрівання імунної системи відбувається під впливом грудного людського молока.

Грудне молоко природне - ідеальне харчування для немовлят, ще з еволюційного часу. Грудне молоко містить безліч біологічно активних компонентів, які керують формуванням імунної системи слизової оболонки немовляти. Колись вважалося, що грудне молоко стерильне, насправді грудне молоко джерело  $10^4$ - $10^6$  бактеріальних клітин в день, які споживає немовля, при середньому об'ємі добового споживання молока 800 мл в день. Відомо, що бактерії з кишечника матері можуть переміщатися в грудне молоко і динамічно передаватися немовляті, а саме така взаємодія між матір'ю та її немовлям є ключовою ланкою до створення здорового мікробіому кишечника. Корисні кишкові бактерії, що є комбінацією бактерій з порожнини рота немовляти, соска матері і навколишньої шкіри, які потрапляють до дитини захищають її від багатьох респіраторних і діарейних захворювань, проте на них має негативний вплив застосування антибіотикотерапії.

У дітей, які перебувають виключно на грудному вигодовуванні і народились через природні родові шляхи, найбільш поширеними представниками мікроорганізмів є біфідобактерії, лактобактерії, стафілококи і стрептококи, а також біфідум фактор - це азотовмісний вуглевод, який легко руйнується при нагріванні, наділений властивостями протидії заселенню кишечника лактобацилами в присутності лактози. Низький рН, який виникає внаслідок цього в порожнині кишечника, пригнічує ріст як *E.coli*, грамнегативних бактерій, так і грибків, роду *Candida albicans*.

Незважаючи, що домінуючими штамми грудного молока у 70 % є біфідобактерії: *B. breve*, *B. longum*, *B. dentium*, *B. infantis* і *B. Pseudocatenulatum*, грудне молоко окрім бактерій грудне молоко містить вірусні фрагменти, які не можуть бути відтворені, але які стимулюють чутливість антитіл у немовлят.



За розвиток мікробіоти відповідають олігосахариди грудного молока (ОГМ), синтез яких частково визначається генотипом матері. Олігосахариди грудного молока, третій за поширеністю компонент жіночого молока після лактози та ліпідів, є складними цукрами з унікальною структурною різноманітністю, які не засвоюються немовлям. Олігосахариди людського молока представляють найбільший інтерес при обговоренні мікробіома немовлят. Вважається, що олігосахариди грудного молока, діючи як пребіотики, виконують численні корисні функції через взаємодію з кишковою мікробіотою прямо чи опосередковано, наприклад, підтримують ріст корисних бактерій, виконують антипатогенну дію та модуляцію реакції епітеліальних клітин кишечника, зміцнюючи здоров'я немовлят і знижуючи ризик функціональних порушень та інфекційних захворювань [43].

Встановлений факт, що захисний ефект ОГМ здійснюється через передачу сигналів клітиною та події розпізнавання клітини клітиною, збагачення захисної мікробіоти кишечника, модуляцію мікробної адгезії та проникнення в слизову оболонку кишечника немовляти. ОГМ володіють інгібіторною дією на адгезію мікроорганізмів до слизової оболонки кишечника, ріст патогенів через продукування бактеріоцинів і органічних кислот, а також експресію генів, які беруть участь у запалених процесах ШКТ. ОГМ відіграють не тільки важливу роль у формуванні мікробіоти кишечника, що функціонально розвивається, але й у формуванні незрілої імунної системи.

Імунний захист слизових травного тракту дитини забезпечують розчинні компоненти грудного молока, що включають імуноглобуліни (IgA, IgG, IgM) поряд з лізоцимами та іншими ензимами, лактоферрин, біфідум-фактор та інші імунорегулюючі речовини. Важливими компонентами, що формують повноцінний захисний бар'єр слизових кишечника є імуноглобуліни (Ig). Імуноглобуліни, виявлені в жіночому молоці, включають IgA, секреторний IgA (SIgA), IgM, секреторний IgM (SIgM) та IgG [44], причому SIgA відіграє провідну роль у захисті дитини від інфекційних захворювань. Хоча SIgA присутній протягом усіх періодів грудного вигодовування, він виявляється в найвищих концентраціях у молозиві [45]. Хоча SIgA присутній протягом усіх періодів грудного

вигодовування, він виявляється в найвищих концентраціях у молозиві. SIgA діє завдяки зв'язуванню з патогенами в просвіті кишечника, запобігаючи їх прикріпленню до епітеліальних клітин та областей слизової. Було встановлено, що новонароджений, який вигодовується виключно грудним молоком, отримує 0,5 секреторного IgA в день - найбільш важливої фракції глобуліну, в перерахунок на кілограм маси тіла дитини.

Цитокіни - це білки, що секретуються в жіночому молоці, які сприяють розвитку імунної системи немовлят завдяки своїм протизапальним та імуносупресивним властивостям. Різноманітність та концентрація окремих цитокінів відрізняється від матері до матері та протягом усього періоду лактації.

До клітинних компонентів належать макрофаги, лімфоцити, нейтрофільні гранулоцити та епітеліальні клітини. Зниження їх концентрації в зрілому грудному молоці, порівняно з їх кількістю в молозиві, компенсується збільшенням об'єму молока, тобто дитина отримує їх, більш-менш, в постійній кількості протягом всього періоду грудного вигодовування. Макрофаги містяться у найвищій кількості у грудному молоці, в дещо менших кількостях знаходяться лімфоцити і нейтрофільні гранулоцити, які допомагають запобігти розвитку інфекції як шляхом фагоцитозу, так і секрецією імунних речовин, специфічних до тих мікроорганізмів, з якими контактує мати.

Антиінфекційний захист молозива і грудного молока властивий як розчинним, так і клітинним компонентам. Новонароджена дитина відразу може зустрітися з рядом проблем, у тому числі заселення кишечника мікроорганізмами, токсинами, які продукуються ними, і попаданням всередину макромолекулярних антигенів; всі три фактори можуть викликати патологічні реакції. Захисні механізми кишечника незрілі при народженні; з цього моменту велика кількість імунних речовин і факторів росту в молозиві і грудному молоці захищають слизову оболонку кишечника від пошкоджень, сприяють пригніченню росту деяких хвороботворних мікробів, стимулюють дозрівання епітелію та сприяють виробленню ензимів травлення.

З метою вивчення нових особливостей імунологічного впливу на клінічний перебіг та тривалість перебігу колек у немовлят, терміну формування збалансованого мікробного «пейзажу» кишечнику немовляти глибокий інтерес до вивчення представляють дослідження рівня балансу між Т-лімфоцитами хелперами (Th1 I Th2), оцінка кореляційного зв'язку у дітей з кольками між якісним і кількісним балансом мікрофлори кишечнику.

Доведено, що виключно грудне вигодовування протягом шести місяців або більше має ряд переваг порівняно з годуванням сумішшю. Саме у віці шести місяців підшлункова залоза немовляти виділяє достатню кількість ферментів, включаючи  $\alpha$ -амілазу, для перетравлення крохмалів і білків. Кількість ферментів, присутніх в слині немовляти, що допомагають розщеплювати їжу недостатня для забезпечення повноцінних процесів травлення [46]. До тих пір, поки підшлункова залоза не почне функціонувати в повному обсязі, існує величезна кількість неперетравлюваних вуглеводів, які засвоюються товстою кишкою і сприяють зростанню корисних бактерій, які не можуть розмножуватися в кишечнику немовлят, які годуються грудним молоком або сумішами.

Однак, не всі діти мають шанси вигодовуватись природньо в перші шість місяців життя, що в разі підвищує шанси для розвитку функціональних розладів травлення в немовлят. Відомо, що 85% матерів планують годувати немовля виключно грудьми протягом перших 6 місяців. Реально менше 50% годують грудьми виключно 3 місяці і близько 25% - в 6 місяців [47]. Сприяючими факторами для зменшення відсотка природного вигодовування немовлят є соціальні проблеми і відсутність чи недостатність часу, виділеного на допологове навчання вагітних правилам грудного вигодовування. Сприяють штучному вигодовуванню, недостатнє вироблення молока через обмежений контакт матері з немовлям, занепокоєння з приводу того, що дитина не отримує достатньої кількості молока, проблеми із неспокоєм, дратівливістю дитини і порушеним сном.

Альтернативними видами вигодовування, якщо неможливе грудне вигодовування, є змішане або штучне, сучасними адаптованими сумішами [48].

Однак, неможливо включити в суміші низку біологічно активних речовин, що є невід'ємною частиною грудного молока. Мікробний склад кишечника немовлят на штучному вигодовуванні значно відрізняється від складу немовлят на грудному вигодовуванні. Мікробіота кишечника немовлят із змішаним вигодовуванням, більше нагадує склад мікрофлори немовлят, які вигодовуються виключно адаптованими сумішами [49]. У кишечнику переважають стафілококи, стрептококи, ентерококи та клостридії, а також специфічні види *Bifidobacterium*. Крім того, у немовлят, що годуються виключно сумішами, спостерігається більша поширеність видів кишкової палички, *C. difficile*, *B. fragilis* та *Lactobacilli* для колонізації кишечника [50]

Діти, що годуються сумішами протягом того ж періоду, демонструють більш високий вміст бактероїдів, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* і *Clostridium sossoides* із загальною менш зрілою мікробіотою [51].

Прогноз мікробного різноманіття кишечника, залежно від типу годування немовлят, оцінювався у наукових дослідженнях за допомогою лінійних змішаних моделей: грудне вигодовування; донорське молоко людини; молочна суміш, мама материнське молоко в поєднанні з сумішшю і донорським молоком і донорське молоко людини + суміш. Недоношені діти, яких годували материнським грудним молоком (принаймні 70% від загального раціону), за клінічними даними мали найвищу кількість *Clostridiales*, *Lactobacillales* і *Bacillales*, порівняно з немовлятами в інших дослідних групах годування, тоді як немовлята, яких годували переважно донорським молоком або сумішшю, мали високу кількість *Enterobacteriales* порівняно з немовлятами, яких годували грудним молоком. Мікробіом немовлят швидше зміщується у бік складу дорослої людини з вищим загальним бактеріальним різноманіттям якщо вид вигодовування змішане або штучне [52].

Композиція нового покоління сумішей для немовлят за складом спрямована на імітацію грудного молока шляхом відтворення його благотворного впливу на мікробіом кишечника та імунну систему кишечника, що надзвичайно важливо для проходження оптимальних процесів травлення їжі й профілактики функціональних розладів травлення у немовлят [46]. В даний час розроблено кілька підходів для

розробки нових сумішей для немовлят шляхом додавання біологічно активних інгредієнтів, таких як олігосахариди жіночого молока (НМО), пробіотики, пребіотики [фруктоолігосахариди (FOS) і галактоолігосахариди (GOS)], або шляхом отримання продуктів для харчування немовлят з постбіотичним ефектом, або з вмістом продуктів бродіння молока [49].

Наближені до грудного молока суміші доповнені, вибраними олігосахаридами грудного молока, демонструють структуру запальних цитокінів у немовлят, ближчу до такої у дітей, які перебувають на виключно грудному вигодовуванні. Проте, позитивні імунологічні ефекти, виявлені в доклінічних дослідженнях, не були підтвержені в рандомізованих подвійних сліпих багатоцентрових контрольованих дослідженнях небагатьох доступних, кількість яких невелика, що частково пов'язано із тим, що ці дослідження зосереджувалися на інших аспектах, аніж імунна відповідь, зокрема: ріст, толерантність, та мікробіота калу [52].

Попереджати розвиток кольок у немовлят може спеціальна, ферментована адаптована порошкоподібна суміш, на основі коров'ячого молока [53]. Суміш призначена для вигодовування дітей від 0-6 міс. У 100 мл суміші міститься 66 ккал, 1,35 г протеїну, 8,2-8,4 г вуглеводів, 3,0 -3,1 г ліпідів плюс вітаміни та мінерали, згідно з Директивою Європейської Комісії 2006/141/ЕС. Важливою особливістю суміші є специфічна ферментація і вміст коротко-ланцюгових галактозосахаридів і довголанцюгових фруктоолігосахаридів (ScGOS/LcFOS+50% ФЕРМ) у співвідношенні 9:1 і концентрацією 0,8 г /100 мл. За результатами проспективного подвійного сліпого рандомізованого контрольованого дослідження, що включало 432 здорових доношених дітей віком 0-28 днів, чиї батьки не починали або вирішили припинити грудне годування, було показана добра переносимість суміші, зменшення тривалості плачу, задовільні фізичні характеристики калових мас [53].

У групі ризику щодо розвитку уточнених функціональних розладів травлення є недоношені діти, а саме народжені в терміні менше 32 тижнів, оскільки вони зустрічаються з неприродним для них початком життя. Таких немовлят доглядають в умовах термонейтрального середовища кувезів, відкритих реанімаційних систем,

використовують сучасні «агресивні» технології інтенсивної терапії для забезпечення підтримки стабільності показників основних вітальних функцій й збереження максимально якісних умов для подальшого життя немовляти. Передчасно народженні діти, немовлята, які народились шляхом кесарського розтину і немовлята, які виходжуються з лікуванням антибіотиками, вигодовуються адаптованими сумішами становлять групу ризику дітей з розвитку функціональних розладів травлення і кольок, в тому числі [54,55].

Отже, враховуючи позитивні властивості й ефекти грудного молока до яких відносяться: сприяння розвитку мікробіома кишечника недоношених дітей, балансованості структури мікробного співтовариства та збільшення мікробної різноманітності в ранньому віці [56], важливим залишається і той факт, що материнське молоко містить у собі сполуки, які можуть впливати на імунітет новонародженого. Серед них група олігосахаридів, кількість яких перевищує вміст білка у грудному молоці і серед властивостей яких захист немовлят від мікробних інфекцій.

Таким чином, вигодовування немовлят грудним молоком виключно до шести місячного віку – шлях не тільки для сворення оптимальних, природних у мов формування мікробіоценозу кишечника, функціонального дозрівання захисного бар'єру слизових кишечника, а й необхідність для гарантованої профілактики функціональних розладів травлення у немовлят.

### **1.3. Особливості діагностики, клінічного перебігу кольок у немовлят**

Питання діагностування кольок й інших функціональних порушень травлення у немовлят стає актуальним для батьків і лікарів, коли у ще новонародженої дитини, починаючи з двотижневого віку з'являються патологічні симптоми, що сигналізуюються дитиною і скаргами батьків, осіб відповідальних за дитину. Шлунково-кишкові причини скарг можуть включати, зокрема, гастроезофагеальний рефлюкс, перегодовування, недогодовування, алергію на

молочний білок і раннє введення твердих продуктів. Батьківська тривога і стрес були предметом багатьох досліджень. До надмірного плачу немовляти призводить післяпологова депресія, що проявляє себе стресом батьків, який може передаватися дитині і бути причиною надмірного тривалого плачу, зміни її харчової поведінки.

Серед інших причин, що сприяють проявам функціональних порушень травлення є недосвідченість батьків, хоча виникнення кольок не обмежуються первістками у родині, що ставить під сумнів теорію про недосвідченість батьків як етіологічний фактор неповне відригування або відсутність відрижки після годування. Надмірному плачу може сприяти неправильне положення дитини після годування

Таким чином, кольки у немовлят є структурною нозологічною одиницею функціональних розладів травлення з дотепер неуточненою етіологією. Цінним доповненням етіологічних та епідеміологічних чинників кольок у немовлят може стати вивчення етіологічних характеристик кольок у категорії немовлят, що отримували антибактеріальну терапію під час стаціонарного лікування, що допоможе у ранньому прогнозуванні, діагностиці та супроводі цієї функціональної проблеми у немовлят.

У випадках клінічної думки про діагноз «кольки», одним проявів якого буде зміна поведінки дитини: плач, дратівливість, підвищена нервозність необхідно верифікувати серед інших функціональних розладів травлення у немовлят, що можуть супроводжуватися поряд із нервозністю дитини іншими симптомами, такими як: втрата апетиту, блювання, втрата ваги, порушення сну, що підкреслює важливість знання діагностичних критеріїв кольок у немовлят у диференційній діагностиці функціональних розладів травлення методом виключення інших можливих причин проблем з травленням.

В Римських критеріях III, Drossman, 2006 визначено і підкреслено діагностичні ознаки функціональних шлунково-кишкових розладів у дітей. Найпоширенішим визначенням кольок було визначення Весселя та ін. [57]. Їх визначення базується на кількості плачу (тобто пароксизми плачу тривалістю >3 год, що відбуваються >3 днів протягом будь-якого тижня протягом 3 тижнів) [58].

У 2016 р. переглянуто та опубліковано результати досліджень у галузі педіатрії Рим IV [59] , окрім ще додано [60] та представлено діагностичні критерії кольок наступним чином: (а) вік дитини до 5 місяців на момент початку та припинення симптомів; (б) повторювані та тривалі періоди дитячого плачу, метушні або дратівливості, про які повідомляють особи, що здійснюють догляд, які виникають без очевидної причини та не можуть бути попереджені або усунені особами, що здійснюють догляд; (в) відсутність ознак відставання в розвитку дитини, лихоманки або хвороби; (d) особи, які здійснюють догляд, повідомляють, що дитина плакала або неспокійно поведилася протягом 3 або більше годин на день протягом 3 або більше днів протягом 7 днів під час телефонного або особистого скринінгового інтерв'ю з дослідником або лікарем; (е) загальна тривалість 24-годинного плачу плюс неспокій у відібраній групі немовлят становить 3 години або більше, якщо це підтверджено принаймні одним проспективним 24-годинним щоденником спостережень за поведінкою дитини [61,62,63].

Варто зазначити, що відповідно до Римських критеріїв IV, саме функціональні шлунково-кишкові розлади найчастіше є поширеним явищем серед немовлят та дітей раннього віку, які безпосередньо впливають на якість життя немовляти та дитини раннього віку в подальшому [64].

Важливість проведення вітчизняних наукових досліджень, присвячених питанням етіології, діагностики, менеджменту функціональних розладів травлення у дітей підкреслюється необхідністю не тільки з наукової точки зору, а з існуючих потреб закладів охорони здоров'я, що надають медичну допомогу дітям, оскільки на даний час в Україні відсутні галузеві стандарти МОЗ України з даної медичної проблематики. Документ v0438282-10 «Про затвердження протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей», втратив чинність, поточна редакція - Втрата чинності від 01.09.2023, підстава - v0590282-20.

Визначення діагностичної цінності рутинних методів обстеження новонароджених, що використовуюються з їх доповненням імунологічними, біохімічними, мікробіологічними методами необхідне для раннього і точного



встановлення діагнозу кольок і унеможливлення втрати часу на відтермінування надання усіх рекомендацій, що супроводжують менеджмент кольок.

Дослідження мікробіоценозу кишечника у дітей з кольками може стати орієнтиром для призначення персоніфікованої корекції пре- і пробіотиками тих мікробіологічних змін у калі, що спричиняють патологічний вплив на процеси фізіологічного функціонування травної системи.

Принциповим у формуванні фізіологічно збалансованого мікробного «пейзажу» у кишечнику немовлят є перші три місяці життя дитини - час, коли активно дозріває ферментативна, імунологічна системи кишечника [65].

Колонізація кишечника бактеріями тісно взаємопов'язана із матір'ю дитини, шляхом народження дитини, видом вигодовування, що мають незаперечний вплив на дозрівання імунної системи та займає ключове місце у становленні імунного гомеостазу її кишечника [66, 67]. Існують докази порушення кишкової мікрофлори у новонароджених з кольками, що може бути причиною надмірного газоутворення і порушення моторики кишечника [30].

Одними з багатьох факторів, які негативно впливають на розвиток мікробіоти кишечника є застосування антибіотиків у лікуванні немовлят, особливо якщо призначення антибіотиків відбувається з першого дня життя дитини коротким курсом, не довше 5-ти днів «на випередження» розвитку яскравої картини клініко-лабораторних проявів внутрішньоутробної інфекції і ґрунтується на врахуванні чинників обтяженого інфекційного анамнезу у матері під час вагітності, особливостей адаптаційних процесів у новонароджених дітей, індивідуального набору транзиторних станів, невід'ємним, серед яких є фізіологічний катар кишечника, що під впливом обтяженого інфекційного анамнезу будуть підсилювати ймовірність розвитку патологічних процесів, інфекційних захворювань [69]. За підсумками круглого столу з питання «Антибіотикорезистентність та інфекційний контроль», проведеного у 2016 р., США, де основними результатами до обговорення були виконані дослідження, відомо, що у світі щорічно використовується 73 млрд. разових доз або 300 тис тон

антибіотиків (біля 50% їх призначень в амбулаторній практиці або необов'язкові або неправильні) [70].

Фізіологічний катар кишечника у новонароджених – це транзиторний (перехідний) стан, який характеризується запаленням слизової оболонки кишечника, пов'язаного із незрілістю травної системи, підвищеною чутливістю тонкої слизової оболонки кишечника до подразників; зміною харчування, особливо, якщо дитина частково або повністю вигодовується сумішами [71]. Іноді фізіологічний катар кишечника може бути викликаний інфекцією, наприклад, вірусною інфекцією або кишковою інфекцією набутою внутрішньоутробно чи після народження.

Причини фізіологічного катару кишечника у новонароджених до кінця не вивчені. Зазвичай, симптоми фізіологічного катару кишечника у новонароджених незначні і проходять самостійно протягом першого місяця життя. До них відносяться: закреп. У новонароджених, які перебувають на грудному вигодовуванні, закреп може бути єдиним симптомом фізіологічного катару кишечника. Здуття живота. Новонароджені з фізіологічним катаром кишечника часто демонструють здуття живота, біль у животі. У рідкісних випадках фізіологічний катар кишечника може призвести до діареї. Процеси тривалості фізіологічного катару кишечника, становлення збалансованого фізіологічного співвідношення мікрофлори можуть пролонгуватись в часі і накладатись на період виникнення кольок, двотижневий вік дитини і до завершення періоду новонародженості, що вимагатиме проведення належної верифікації діагнозу, якщо присутні динамічні чинники ризику розвитку станів, специфічних для новонароджених і немовлят.

Специфічних заходів для профілактики фізіологічного катару кишечника у новонароджених не існує, однак, якщо спостерігаються властиві для катару кишечника відхилення у функціонуванні травного тракту необхідно виключати й інші причини, що призвели до ознак функціональних порушень травлення, кольок, в тому числі, то діагностичний пошук маркерів патологічного запального процесу

в перші тижні виникнення кольок у немовлят становлять особливий інтерес і на сьогоднішній день у цьому питанні залишається багато відкритого до вивчення.

Важливим методом діагностики захворювань шлунково-кишкового тракту є мікроскопічне дослідження калу, копрограма - лабораторний метод дослідження калових мас, який дозволяє оцінити стан травної системи і виявити можливі патологічні зміни, дозволяє виявити лейкоцити, з метою діагностики запальних процесів різної етіології, кров, частинки неперетравленої їжі та бактерії. У нормі в калі не повинні бути виявлені гельмінти, яйця гельмінтів, цисти найпростіших, кров, крихта неперетравленої їжі та бактерії. Клін імунологія

У більшості випадків фізіологічні випорожнення у немовлят неоднорідні. У ньому містяться різні бактерії, частинки епітелію кишечника, пігменти і шматочки непереварених продуктів. Копрограма важливий аналіз для фахівця, яка спрямована на збір інформації про формування мікрофлори кишечника дитини, яка здійснює синтез ферментів, вітамінів та інших речовин, що формують імунну систему організму немовляти.

Копрограма показана, за наявності скарг на часті і сильні напади болю в животі, метеоризмі, здутті живота, зеленого кольору випорожнень або великої кількості слизу з прожилками крові, у немовлят, які отримали антибіотикотерапію.

Екскременти можуть містити неперетравлені залишки їжі, волокна, ферменти, пігменти, що фарбують, бактерії та залишки епітелію з різних відділів шлунково-кишкового тракту. Діагностика за цими показниками дозволяє виявити порушення роботи травного тракту у немовлят, які отримали антибіотик.

Трактуючи копрограму, у немовлят до трьох місяців, наявність слизу в калі можна вважати нормою.

Порушення кислотно-лужного середовища (рН). Перевищення рН відбувається при гнитті білків, якщо рН нижче норми, то є підстави говорити про порушення засвоєння жирних кислот і непереносимості молочних продуктів. Білірубін можна виявити тільки в аналізі у немовляти, що знаходиться на грудному вигодовуванні. У всіх інших випадках реакція повинна бути негативною.

Стеркобілін є продуктом розпаду білірубіну, тому у невеликих кількостях він присутній у дитячому калі. Наявність м'язових волокон, ці включення є залишками неперетравленої м'ясної їжі. Їх наявність є ознакою дисфункції підшлункової залози.

У нормі в організмі здорового немовляти крохмаль повністю переробляється. Також розшифровка копрограми включає дослідження солей жирних кислот у калі дитини. Їх наявність сигналізує про необхідність додаткової діагностики підшлункової залози.

Окрім цього виявляється мило, що відноситься до перероблених залишків жирів, тому невелика їхня кількість у калі немовлят різних вікових категорій вважається нормою. Детрит - дрібні частинки страви. Його наявність у калі вказує на правильне харчування, а відсутність детриту – показник неприйняття організмом певного виду вигодовування, розвитку кишкових інфекцій. Наявність білка свідчить про запальний процес у кишечнику.

Хоча копрограма не вважається специфічним методом діагностики кольок у немовлят та її дослідження дозволить верифікувати інші причини функціональних порушень травлення у дітей перших 2 тиж життя і до 6 місячного віку. Результати копрограми можуть допомогти лікарю зорієнтуватись в необхідності призначення больових чи стресових обстежень, що необхідні для уточнення причини функціонального порушення травлення, а саме: аналізу крові, що може бути використаний для виявлення ознак інфекції, алергії або інших захворювань, ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, для оцінки стану органів черевної порожнини, включаючи кишечник. Якщо результати копрограми та інших досліджень не виявляють жодних патологічних змін, то лікар може поставити діагноз "кольки у немовлят", заспокоїти батьків дитини і призначити медичний супровід, спрямований на полегшення симптомів і тривалості періоду кольок.

Важливо вивчити зв'язок між імунологічними показниками та клінічними проявами кольок у немовлят, що отримували антибіотики, для оцінки запального процесу у слизовій кишечнику, оцінивши окремі імунологічні показників крові, з

використанням поверхневих антигенних структур на клітинах, які виявляються моноклональними антитілами - кластери диференціації (CD+, clusters of differentiation). Кластерам диференціації з метою стандартизації присвоєні певні номери: показників клітинного (CD3+, CD8+, CD56+), гуморального (CD19+, CD20+) імунітету[72,73,74,75].

Вибраним кластерам диференціації клітин властиві наступні функції:

CD8+ Т-лімфоцити (Т-кілери) – цитотоксичні клітини набутого імунітету, важливі учасники імунної відповіді. Під час взаємодії з патогенами вони зазнають низки змін, набуваючи рис і функцій ефektorних клітин – здатності виробляти цитокіни та цитолітичні ферменти.

CD3+ – поверхневий маркер, специфічний для всіх клітин субпопуляції Т-лімфоцитів. За функціями належить до сімейства білків, що формують комплекс мембранної передачі сигналу, пов'язаний із Т-клітинним рецептором.

CD4+ – клітинний біомаркер, що використовується для оцінки функції і стану імунної системи, є рецептором на поверхні Т-клітин, який взаємодіє з молекулами класу II головного комплексу гістосумісності (МНС II) на антиген-презентуючих клітинах, таких як макрофаги, В-клітини та дендритні клітини. Ця взаємодія стимулює активацію Т-клітин та імунну відповідь.

CD19+, або В-лімфоцитарний антиген CD19 – білок, ко-рецептор, розташований на поверхні В-лімфоцитів. Продукт гена людини CD19, що є основним показником гуморальної імунної відповіді та необхідний для оцінки функціональної повноцінності імунної системи та діагностики патологічних порушень її роботи.

Білок CD20+/MS4A1 регулює клітинний приплив кальцію, необхідний для розвитку, диференціації та активації В-лімфоцитів. Він активує кальцієві канали, що працюють за принципом магазину, забезпечуючи надходження кальцію через активацію рецепторів В-клітин/BCR. Білок CD20+/MS4A1 утворює гомотетрамери та взаємодіє з поверхневими ланцюгами IgM, антигензв'язуючими частинами BCR.

#### 1.4. Особливості медичного менеджменту кольок у немовлят

Поради для батьків, спрямовані на усунення періодів неспокою у дитини, покращення її загального стану, за рахунок нормалізації процесів травлення, періодів сну і активності, налагодження психологічної атмосфери в сім'ях, застосування профілактичних заходів, починаючи з перших днів життя дитини мають включати:

Грудне вигодовування, або донорське грудне молоко, що є найкращим харчуванням для новонароджених. Налагодити правильний режим харчування. Якщо дитина перебуває на штучному вигодовуванні, важливо дотримуватися правильного режиму харчування і вибирати суміші, які відповідають віку дитини. Догляд за шкірою дитини. Регулярне купання і обтирання дитини допоможуть запобігти подразненню шкіри, і сприяти нормальному формуванню мікробіоценозу шкіри, зменшення симптомів фізіологічного катару кишечника.

Якщо методом використання Римських критеріїв ІУ діагностовано кольки, то медичний менеджмент кольок у немовлят має включати наступне: виключити можливі причини плачу дитини; рекомендувати батькам не виснажувати себе, а знайти можливості залишити дитину на інших дорослих (дідусі, бабусі, няня) на кілька годин протягом дня. Дотримання матір'ю, що годує, дієти з низьким вмістом алергенів (молочних продуктів, сої, яєць, арахісу, пшениці, молюсків) може допомогти зменшити навантаження на кишечник дитини [76]. Грудне годування не потрібно припиняти або обмежувати, необхідно правильно його організувати. Дитину годувати за її потребою, правильно прикладати до грудей і тримати біля грудей достатньо довго, але не довше 40 хв, щоб вона висмоктувала не тільки переднє, але й заднє молоко, збагачене лактазою.

Зміни у харчуванні дитини можуть включати усунення білка коров'ячого молока у випадках підозри на непереносимість цього білка [77]. Немовлят із підозрою на алергію до білка коров'ячого молока необхідно вигодовувати сумішшю на основі білкового гідролізату. Соеві суміші призначати не

рекомендується, оскільки діти, які не толерують коров'яче молоко не засвоюють сою. Можливе застосування перорального гіпертонічного розчину глюкози [14]. Популярні, серед українських батьків, відвари і настої лікарських трав (ромашка, кмин, фенхель, коріандр, насіння кропу, моркви), спазмолітичні і вітрогонні засоби, ферменти, механічні втручання: клізма, газовивідна трубка не характеризуються високою клінічною ефективністю, а отже, не можуть призначатись рутинно [78,15,28,79].

Корисними для нормалізації збалансованості мікробного складу кишечника можуть бути пробіотики, що зменшують активність маркерів запалення та потенційно усувають інтенсивність симптоми кольок у немовлят. Корисні ефекти пробіотиків, в основному з роду лактобацил, у зменшенні симптомів кольок і зменшенні ключових маркерів запалення демонструють результати не менше 10 рандомізованих плацебо-контрольованих подвійних сліпих досліджень[80]. Відомо, що пробіотики можуть бути важливим варіантом лікування дитячих кольок завдяки своїм протизапальним властивостям [81].

Усунення кольок у немовлят, за висновками систематичного огляду 17 досліджень [60] досягається високою ефективністю *L. reuteri* DSM 17938, порівняно з іншими пробіотиками, відмінними за своїм складом. Лактобактерії сприяють процесам відновлення і дозрівання слизової оболонки кишки, перешкоджають заселенню патогенних мікроорганізмів, створюючи оптимальні умови біфідобактеріям для вироблення молочної кислоти, лізоциму, стимуляції імунної системи, утилізації харчових інгредієнтів, синтезу вітамінів К, С, деяких вітамінів групи В[82].

Застосування пробіотику *L. reuteri* DSM 17938 має переваги над семитиконом, хоча можливе поєднання цих препаратів з метою покращення стану слизової оболонки кишечника, попередження скупчення газів, сприяння їх відходженню та зменшення спазмів у кишечнику [83]. Існують докази того, що деякі специфічні пробіотичні штами, такі як *Lactobacillus reuteri* DSM 19378, особливо ефективні для зменшення проявів кольок у немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні [84].

Пробіотичні штами *L reuteri*, і препарати, що містять олію фенхелю, можуть бути ефективними для зменшення кольок, хоча є обмеження щодо цих висновків. Докази щодо маніпуляцій з дієтою матері, лактази, сахарози, глюкози та симетикону слабкі, для підтвердження доказів усіх цих втручань необхідно провести якісно спланувані клінічні випробування [84]. Існують прогнозовані дані щодо деяких синбіотиків та/або вбитих чи тиндалізованих бактерій, а також речовин, що знижують кишкову проникність. На сьогоднішній день відсутні якісні докази клінічної ефективності застосування пробіотиків для лікування кольок, але, якщо кольки пов'язані із порушенням кількісного і якісного складу кишкової мікрофлори, прийом цих препаратів може бути корисним.

Контроль за процесами травлення дитини, у випадках змішаного або штучного вигодовування адаптованими сумішами з великим і/або частковим гідролізатом, також може принести полегшення, однак обов'язковою умовою, що впливатиме на зменшення проявів кольок у немовлят, при будь яких інших складових медичного менеджменту кольок є батьківське розуміння ситуації і спокій матері, комфортний психологічний клімат в родині [85].

Традиційною допомогою немовлятам з кольками в Індії і багатьох інших країнах вважається масаж, який ефективно нормалізує режим сну, ріст і розвиток, сприяє збільшенню маси тіла; покращує функціонування вегетативної нервової системи, зменшує рівень стресу у немовляти, тривалість періоду плачу та сприяє позитивному емоційному зв'язку між батьками та немовлятами [86]. Не слід рекомендувати внутрішньошкірну акупунктуру для лікування кольок у немовлят. До таких висновків дійшли за результатами трьох рандомізованих контрольованих досліджень, за участю 307 немовлят [86].

У Кокрайнівському огляді 6 рандомізованих досліджень немає належного обґрунтування мануальної терапії кольок через низку методологічних недоліків [86]. Нечисленними та дещо упередженими, на даний час, є докази ефективності знеболюючих засобів для лікування кольок у немовлят [87]. Переваги, коли повідомлялося, були суперечливими. Проведені дослідження включали невеликі розміри вибірки, і більшість із них мали серйозні обмеження. Використання



симетикону як знеболювального засобу при дитячих кольках, також не знайшло доказових аргументів. Препарати симетикону відповідно до анатомо-терапевтично-хімічної класифікації (АТС-класифікації) відносяться до силіконів (АТС-код: А03АХ13); монопрепаратів лактази (тілактази; АТС-код: А09АА04) станом на 21.06.2023 р. в Україні не зареєстровано. За даними Державного реєстру харчових продуктів спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів та дієтичних добавок лактаза зареєстрована в Україні як дієтична добавка, яка рекомендована до прийому у немовлят грудного віку.

Не можна рекомендувати немовлятам з кольками, що вже отримують рутинний супровід рослинні препарати, цукор, дицикломін і циметропіум бромід [86].

Якщо батьки занепокоєнні, озвучують скарги, що можуть бути клінічними ознаками інших функціональних розладів травлення у дитини, то необхідно позапланово звернутись за консультацією до лікаря-педіатра, особливо якщо впродовж десяти діб медичного супроводу кольок відсутня позитивна динаміка у немовляти. В такій ситуації, в першу чергу, необхідно провести диференційну діагностику кольок із захворюваннями органічної природи.

Таким чином, вище викладене свідчить про велику кількість питань у прогнозуванні розвитку, діагностики та медичного менеджменту кольок у немовлят, які отримали антибіотики в період від народження і до шести місячного віку. Для розробки нових способів прогнозування ймовірності розвитку кольок у немовлят, діагностики, медичного супроводу та профілактики необхідне вивчення розповсюдженості та з'ясування особливостей клінічного проявів та перебігу кольок у немовлят, проведення клініко-епідеміологічних досліджень. Необхідно визначити діагностичну цінність рутинних методів обстеження, мікробіологічних, мікроскопічних, що використовуються для верифікації діагнозу кольок, розробити ранні прогностичні критерії виникнення кольок у немовлят, досліджуючи кількісне визначення популяцій та субпопуляцій лімфоцитів на природному і доповненому вигодовуванні та оцінити зв'язок у них між якісним і кількісним складом мікрофлори кишечника та балансом Th1 і Th2, розробити та науково-

обґрунтувати алгоритм заходів, спрямованих на профілактику кольок у немовлят, які отримували антибіотики в пологовому будинку і перебували на природному/доповненому вигодовуванні.

Матеріали розділу представлено в публікаціях:

1. Сучасний погляд на медичний супровід кольок у немовлят (огляд літератури) / М.М. Кісельова, О.С. Моштук *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2020. 3(83): 76-80; doi 10.15574/PP.2020.83.76. *(Особистий внесок: М.М. Кісельова - участь в зборі матеріалу та написанні статті, О.С. Моштук - аналіз літератури, аналіз й узагальнення одержаних результатів).*

2. Грудне вигодовування дітей - «золотий стандарт», давній досвід і нові науково доведені переваги / М.М. Кісельова, О.С. Моштук, Л.В. Григоренко, О.Л. Шлемкевич. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина Т. XII, № 2(44), 2022:53-58; DOI: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.10. (Особистий внесок: О.С. Моштук, Л.В. Григоренко - участь в зборі матеріалу та написанні статті, О.С. Моштук - аналіз літератури, М.М.Кісельова, О.Л. Шлемкевич - аналіз й узагальнення одержаних результатів).*

## **ОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Роботу було виконано на базі кафедри педіатрії і неонатології ФПДО (завідувачка д.мед.н., професор Кісельова М.М.), на клінічній базі КНП «Комунальної міської дитячої клінічної лікарні м. Львова» відділення патології новонароджених, зав. відділення лікар неонатолог вищої категорії Григоренко Л.В. та І-му педіатричному відділенні, зав. відділення лікар педіатр вищої категорії Никитюк С.І. та на базі Львівської обласної дитячої клінічної лікарні «Охматдит» відділення раннього дитинства, зав. відділенням лікар педіатр вищої категорії Короляк О.Я.). Науково-дослідні роботи проводилися співробітниками науково-дослідного інституту епідеміології та гігієни Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, директор Кузьмінор Борис Павлович та співробітниками кафедри клінічної лабораторної діагностики ФПДО( завідувачка д.мед.н., професор Лаповець Л.Є.).

### **2.1. Клініко-анамнестичні методи та етапи дослідження**

При виконанні дисертаційної роботи дотримували принцип Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964 – 2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997р.), відповідних положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та законів України.

Інформована згода батьків немовлят на участь у клінічному дослідженні отримувалася до початку дослідження згідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження».

## 2.2 Клінічна характеристика дітей

У дослідження залучали 103 немовлят, віком з 2-х тижнів життя до 6 місяців, середній вік 2 місяці, в анамнезі яких було лікування антибіотиками.

Діагноз кольок обґрунтовували, використовуючи Римські критерії IV [15,16], а саме 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. Кольки немовлят – поліетиологічний синдром функціонального походження, що порушує загальний стан дитини та характеризується тривалими епізодами плачу, неспокою або дратівливості у дитини віком до 6 місяців, які виникають та зникають раптово, не можуть бути попереджені або усунуті батьками, особою відповідальною за дитиною та не супроводжуються проявами затримки розвитку дитини чи іншого захворювання.

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 прокидались не менше 5 разів і демонстрували неспокій.

Немовлята з легкими клінічними проявами кольок увійшли в групу 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 годин, 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, таких як гострої респіраторної вірусної інфекції, гострого бронхіту, пневмонії, COVID-19, захворювання шлунково-кишкового тракту, а саме функціональні порушення кишківника; патології нервової системи 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 мети і вирішення поставлених завдань нами проведено імунологічне дослідження крові, 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.

Дослідження складалось із сімох етапів, а саме:

**Перший етап:** вивчення сучасної концепції діагностичної та прогностичної значущості рутинних методів обстеження, мікробіологічних, мікроскопічних, що використовуються для верифікації діагнозу кольок немовлят, які отримали антибіотикотерапію у ранньому періоді.

**Другий етап:** вибір методів дослідження, залучення дітей до дослідження.

**Третій етап:** розподіл дітей за критеріями включення та виключення, рандомізація по групах спостереження.

**Четвертий етап:** збір крові та зразків випорожнень, проведення лабораторного дослідження в часовий інтервал: з 2-х тижнів життя до 6 місяців немовлят з ознаками кольок, які отримували антибіотикотерапію.

**П'ятий етап:** статистична обробка отриманого матеріалу, аналіз результатів дослідження.

**Шостий етап:** проведення діагностичної та прогностичної значущості клініко-лабораторних досліджень, мікробіологічних досліджень калу, імунологічних досліджень крові.

**Сьомий етап:** впровадження результатів дослідження в практичну охорону здоров'я.

*Критерії включення пацієнтів в дослідження:* немовлята з 2-х тижнів життя до 6 місяців життя з ознаками кольок, які отримували антибіотикотерапію. Індивідуальна згода батьків на участь в дослідженні.

*Критерії виключення пацієнтів із дослідження:* важкі супутні вроджені вади, муковісцидоз, синдром мальабсорбція у дітей з некротичним ентероколітом новонароджених, хірургічні вади; відмова підписання інформаційної згоди.

*Дизайн дослідження:* дослідження просте, когортне, одноцентрове, описове, проспективне.

Функціональний стан здоров'я кожної дитини після народження оцінювався за загальноприйнятою методикою клінічного обстеження. Проводили також ретельний аналіз медичної документації (форма 003/о - Медична карта стаціонарного хворого та форма 112/0- Історія розвитку дитини).

Клінічні діагнози у немовлят базувалися на підставі анамнестичних даних, фізикального обстеження дитини з аналізом і інтерпретацією клініко-лабораторних та інструментальних даних з використанням Міжнародної класифікації хвороб X-го перегляду. Схема залучення дітей залежно від обраних методів дослідження та формування груп спостереження для остаточного обраного дизайну дослідження представлено на мал. 2.1.



**Мал.2.1** Схема формування груп спостереження та методів відповідно до дизайну дослідження

### 2.3. Лабораторні методи дослідження

Кількісне визначення популяцій та субпопуляцій лімфоцитів проводили непрямим флюоресцентним методом, використовуючи моноклональні антитіла (мкАТ) до CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD56+, CD20+ антигенів лімфоцитів фірми "Dako". CD3+ є маркером усіх Т-лімфоцитів; CD4+ – для моніторингу Т-хелперів; CD8+ – для виявлення цитотоксичних лімфоцитів; CD19+, CD20+ – для моніторингу В-лімфоцитів; CD56+ – маркер НК-клітин. Підрахунок популяцій та субпопуляцій лімфоцитів проводили за допомогою люмінесцентного мікроскопу з фазовоконтрасною приставкою (Люмам-8) [87,88]. Фенотипування лімфоцитів периферичної крові проводили за методом Пінчука, 1990. Принцип методу. З метою дослідження системи клітинного імунітету використовувався метод непрямой імунофлюоресцентної реакції з моноклональними антитілами до диференційних антигенів поверхні лімфоцитів. Виділяли суспензію лімфоцитів із периферичної крові людини в градієнті фікол-верографіну (густина – 1,076-1,077). Виготовляли цитологічні препарати типу «висушеної краплі» для імуноцитохімічних досліджень.

Бактеріологічні дослідження якісного і кількісного складу мікрофлори товстої кишки проводили культуральними методами за класичною схемою. Відважували 1 г фекалій, доставлених в лабораторію не пізніше 1,5 год після випорожнення, і готували ряд десятикратних розведень  $10^{-2}$  -  $10^{-9}$  в ізотонічному розчині натрію хлориду (рН 7,2 - 7,4). Проводили посів по 0,1 мл на стандартний набір селективних та диференційно-поживних середовищ:

- для виділення ентеробактерій проводили висів з розведення  $10^{-5}$  на середовища Ендо (ООО "Фармактив", Україна) та агар МакКонкі (Graso Biotech, Польща)

- для виділення стафілококів проводили посів з розведення  $10^{-3}$  на жовтково-сольовий агар з манітом (виготовлений із сухої основи Biolife, Італія)

- для виділення грибів - з розведення  $10^{-3}$  на декстрозний агар Сабуро (Graso Biotech, Польща).



- для виявлення ентерококів та гемолітичних форм проводили посів з розведення 10<sup>-5</sup> на 5 % кров'яний агар (суха основа Biolife, Італія)

- для виділення біфідобактерій і лактобактерій - посів з розведень 10<sup>-5</sup> - 10<sup>-9</sup> у високі стовпчики напіврідких агаризованих середовищ Блаурока і MRS відповідно (основи Graso Biotech, Польща), регенерованих прогріванням безпосередньо перед посівом.

Неферментуючі грамнегативні палички виявляли на середовищах для ентеробактерій та кров'яному агарі.

Поживні середовища готували відповідно до ДСТУ 5093:2008 (Готування розчинів реактивів, фарб, індикаторів і поживних середовищ, які застосовують у мікробіологічному аналізуванні: ДСТУ 5093:2008. – [Чинний від 2010–05–31]. – Київ : Держспоживстандарт України, 2010. – 28 с. – (Національний стандарт України).

Контроль якості поживних середовищ проводили за рекомендаціями фірм-виробників, як зазначено у сертифікатах до продукції, та згідно з Інформаційним листом МОЗ України № 05.4.1/1670 «Бактеріологічний контроль поживних середовищ», Київ, 2000.

Посіви для виявлення бактерій інкубували в термостаті при 37°C + 0,1°C протягом 48 год, грибів - при 23°C + 0,1°C протягом 72 год, з переглядом посівів кожні 24 год.

Для визначення кількісного вмісту аеробних та факультативно-анаеробних мікроорганізмів проводили облік колоній, що вирости на середовищах. Визначали кількість кожної групи в 1 г вихідного матеріалу з урахуванням ступеню його розведення та посівної дози. Кількість біфідобактерій та лактобацил визначали за наявністю росту в середовищах при посівів з відповідного розведення [89].

#### **2.4. Методи статистичного аналізу**

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

Матеріали розділу представлено в публікаціях:

Особливості окремих показників клітинного і гуморального імунітету у немовлят з кольками, лікованих в анамнезі антибіотиками /О.С. Моштук, М.М.Кісельова. Лікарська справа Т 1,2024, С 5-14. DOI: <https://doi.org/10.31640/LS-2024-1-01>. *(Особистий внесок: О.С. Моштук - участь в зборі матеріалу та написанні статті, М.М. Кісельова - аналіз й узагальнення одержаних результатів).*

## **РОЗДІЛ 3 ЧАСТОТА І ЧИННИКИ РИЗИКУ КОЛЬОК У НЕМОВЛЯТ ВІКОМ ВІД ДВОХ ТИЖНІВ ДО ШЕСТИ МІСЯЦІВ, ЩО ОТРИМУВАЛИ АНТИБІОТИКИ**

Однією з актуальних проблем, що часто спонукає батьків звертатися до лікарів, є кольки у немовлят. Це функціональне порушення травлення, яке може викликати тривогу у батьків. Залежно від їхнього ставлення та довіри до лікаря, батьки можуть відчувати турботу, розгубленість або навіть депресію. Важливо розуміти, що деякі ФР можуть бути наслідком ургентних станів, які вимагають негайного медичного втручання.

Численні симптоми, такі як кольки, регургітація та закреп, можуть часто виникати у здорових немовлят. Ці симптоми можуть викликати неспокій, порушення поведінки та сну, що занепокоює батьків. Деякі з них можуть розглядати ці явища як шкоду від грудного вигодовування і вирішувати перейти на штучне вигодовування [90].

Однак це може призвести до непотрібного прийому ліків та недооцінювання важливості грудного молока.

Більше точним і практичним у використанні тривалий час було діагностування кольок за модифікованими критеріями Веселя відповідно до яких діагноз кольки можна вважати обґрунтованим, якщо неспокій/крик немовляти спостерігається більше 3 год на день, щонайменше три дні в тиждні [60]. Однак, нині критерії Веселя замінені Римськими критеріями ІУ кольок: 1) періодичність симптомів у немовлят віком менше 5 місяців; 2) періодичний і тривалий період плачу, неспокою, дратівливості без очевидних причин при неможливості усунути ці прояви дорослими; 3) немає жодних підстав думати, що немовля має проблеми порушеного розвитку або хвороби [57,61].

Відомо, що у матерів, які страждають на мігрень, частіше народжуються діти з кольками, особливо у матерів з більш високою частотою головного болю, що дозволяє висунути гіпотезу, про те, що функціональний стан нервової системи

матері, особливості нейроциркуляторної і вегетосудинної регуляції можуть мати безпосередній вплив на прогнозування виникнення кольок у немовлят і зв'язок кольок з особливостями впливу циркадних ритмів у немовлят, пов'язаних з дозріванням організму, зовнішніми проявом якого є поведінковий синдром, що характеризується надмірним, пароксизмальним плачем, напруженням, підштовхуванням ніжок і зригуванням, найчастіше ввечерами без жодної ідентифікованої причини. Під час кольок здорових новонароджених або немовлят у віці від 2 тижнів до 4 місяців важко заспокоїти. Лікарі повинні знати про впливи материнських й немовлячих нейрорегуляторних зв'язків, щоб мати змогу належним чином проконсультувати вагітних жінок з мігренню щодо можливості народження дитини з коліками (та їх обмеженого в часі характеру), а також допомогти поставити точний діагноз мігрени у дітей та підлітків, які скаржаться на періодичні головні болі.

Інші важливі фактори, що пов'язані з виникненням функціональних розладів травлення у немовлят, включають надмірне застосування антибіотиків у період неонатального віку, кесарів розтин, пасивне куріння, недостатнє грудне вигодовування та неправильне використання пробіотиків. Ці фактори є основними чинниками ризику гострих кишкових інфекцій у немовлят.

Надмірне застосування антибіотиків у неонатальному періоді може призвести до порушення нормальної мікрофлори кишечника, що сприяє розвитку функціональних розладів травлення.

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 усунуті батьками, особою відповідальною за дитиною та не супроводжуються проявами затримки розвитку дитини чи іншого захворювання [91,92,93].

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 Hoskenberry 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 прокидались не менше 5 разів і демонстрували неспокій.

Немовлята з легкими клінічними проявами кольок увійшли в групу 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. Дратівлість у дітей спостерігали до 2 годин, нічний неспокій у вигляді крику і неспання відмічали двічі за нічний час. Епізоди кольок, у дітей групи порівняння, спостерігали три днів 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, таких як гострої респіраторної вірусної інфекції, гострого бронхіту, пневмонії, COVID-19, захворювання шлунково-кишкового тракту, а саме функціональні порушення кишківника; патології нервової системи 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.

У дослідженні проводили оцінку клініко-анамнестичних показників: акушерського анамнезу, терміну гестації, статі, антропометричних даних, анамнезу захворювання, нозологічної характеристики захворювань та отриманого немовлятами лікування.

У роботі проведено клінічні дослідження у двох групах дітей: «Основна група» - це 43 дітей віком від 14 днів до 6 місяців (медіана віку 2,00 [0,70; 3,00] місяців), які проходили лікування у стаціонарі та «Група порівняння» - 34 дитини віком від 14 днів до 6 місяців (медіана віку 2,00 [1,00; 3,00] місяців), які перебували на амбулаторному лікуванні (табл.3.1).

Діти обох груп харчувались ентерально. За даними проведеного аналізу визначили вірогідну відмінність за кількістю немовлят, які мали природне вигодовування, за рахунок дітей групи порівняння - 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 в порівнянні з групою порівняння - 9, змішане: основна група - 11, група порівняння - 7.

Таб. 3.1.

### 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 колькок 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 не виявлено: в основній групі було 67,44% хлопчиків та 32,56% дівчат, в 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 «беспричинного» плачу 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 задоволення рутинних потреб і втіхи, а плач триває довше, ніж зазвичай, що, найімовірніше, є симптомом кольок [6].

Кольки є частим проявом функціональних порушень з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), турбують 5-40% немовлят у всьому світі та є причиною 10-20% відвідувань педіатра протягом перших тижнів життя дитини [94,95,96].

В етіології кольок вагомими впливами відіграють незрілість нервової системи,

порушення сну, гіперчутливість до навколишнього середовища, сенсорне переваження, харчова алергія, непереносимість лактози, GERX, запальні зміни ШКТ, підвищена секреція серотоніну та дисбактеріоз кишечника [76].

### **Висновки до розділу 3:**

1. Немовлят з важким клінічним перебігом кольок, порівняно з немовлятами, кольки у яких мали легкий перебіг відрізняла 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 ( $p < 0,001$ ).

2. Провівши оцінку клініко-анамнестичних показників, істотних відмінностей за віком і статтю не виявлено: в основній групі було 67,44% хлопчиків та 32,56% дівчат, в групі порівняння – 70,59% хлопчиків та 29,41% дівчат ( $p > 0,05$ ).

3. Крім того, важливими факторами ризику для розвитку симптомів кольок у немовлят були недостатнє грудне вигодовування. За даними проведеного аналізу визначили вірогідну відмінність за кількістю немовлят, які мали природне вигодовування, за рахунок дітей групи порівняння - 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 в порівнянні з групою порівняння - 9, змішане: основна група - 11, група порівняння - 7.

### **Матеріали розділу опублікували:**

Окремі сучасні акценти переваг грудного вигодовування — одна з важливих тем у роботі сімейного лікаря / М.М. Кісельова, О.С. Моштук . Практикуючий лікар ТОМ 11, № 2-3 (40), 2022, С 87-91 (*Особистий внесок: О.С. Моштук- аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, М.М. Кісельова - аналіз й узагальнення одержаних результатів*).



#### **РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПРОЦЕСІВ СТАНОВЛЕННЯ МІКРОБІОЦЕНОЗУ, ВИДУ ВИГОДОВУВАННЯ У ВИНИКНЕННІ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ ТРАВЛЕННЯ У НЕМОВЛЯТ**

Мікробіота кишечника немовлят стала об'єктом багатьох епідеміологічних і когортних досліджень. Цей мікробіом походить від матері (шлях родорозрішення, контакт зі шкірою матері, грудне вигодовування та, можливо, внутрішньоутробне перенесення мікробів) і, ймовірно, на нього впливають численні зовнішні фактори. Зараз деякі експерти вважають, що колонізація, формування та зміни мікробіоти кишечника у дітей залежать від попередніх змін мікробіоти матерів під час або, можливо, навіть до вагітності [98]. Встановлено, що здорова кишкова флора значною мірою відповідає за загальний стан здоров'я організму. Хоча кишкова мікробіота у немовляти виглядає хаотично, вона починає нагадувати флору дорослого у віці 3 років [99,100].

Розвиток кишкового мікробіому у немовлят має важливе значення для здоров'я та функціонування організму. Бактеріальна колонізація у недоношених новонароджених відрізняються від доношених новонароджених через різноманіття мікроорганізмів матері, спосіб пологів, види вигодування, використання антибіотиків та вплив комменсальної мікробіоти та патогенів у відділенні інтенсивної терапії новонароджених. Ранній дисбактеріоз кишкового мікробіому схиляє новонароджених до некротичного ентероколіту (НЕК), кишкового захворювання з високим рівнем захворюваності та смертності [101].

Розвиток мікробіоценозу кишечника може відбуватись за різними сценаріями. Особливо якщо врахувати, що мікробіота кишечника в ранньому віці швидко еволюціонує в бік бактеріального складу та різноманітності. Так, є дані, що свідчать про значне збільшення відносної кількості H<sub>2</sub>-продукуючих бактерій у мікробіомі кишечника дітей, які страждають на кольки [34].

Нещодавні дослідження показали, як генетика людини, внутрішньоутробне середовище та спосіб пологів можуть формувати мікробіом новонародженого при народженні. Постнатальні фактори, такі як лікування антибіотиками, види

вигодовування чи вплив навколишнього середовища, додатково модулюють розвиток мікробіома та імунної системи немовляти [102]. Процес розвитку мікробіому кишечника є ключовим етапом у формуванні здорового імунного захисту організму, і збій в його адекватному розвитку може призвести до довгострокових небажаних наслідків у майбутньому [42].

Крім того, епідеміологічні дослідження показали, що фактори, які змінюють бактеріальні спільноти у немовлят у дитинстві, збільшують ризик кількох захворювань, підкреслюючи важливість розуміння складу мікробіома раннього віку [102].

У дослідженні ми оцінювали характеристики якісних та кількісних результатів бактеріологічного дослідження калу та клінічний перебіг кольок у немовлят основної групи і групи порівняння, віком від 2 тижнів до 6 міс, яких лікували антибіотиками в період від народження до 6 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-  $10^5$ - $10^7$ , 2-  $\leq 10^5$ , загальна кількість кишкової палички: 0- 200-300 млн/г, 1-300-1000 млн, 2-  $\geq 1$  млн, 3- $\leq 1$  млн.; лактозонегативна кишкова паличка: 0-10% і менше (норма), 1-20-30%, 2- $\geq 30\%$ ; умовно-патогенні ентеробактерії: 0-відсутність, 1-один вид мікроорганізму, 2- два види, 3-три і більше види; ентерококи: 0- $10^4$  –  $10^7$ , 1-  $10^8$ , 2-  $10^9$  і більше; коагулопозитивні стафілококи: 0-  $10^3$ , 1 –  $10^4$ - $10^5$ ; 2- $\geq 10^6$ , 3- $\geq 10^7$ , гриби-0-  $10^3$ , 1 –  $10^4$ - $10^5$ ; 2- $\geq 10^6$ , 3- $\geq 10^7$ .

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

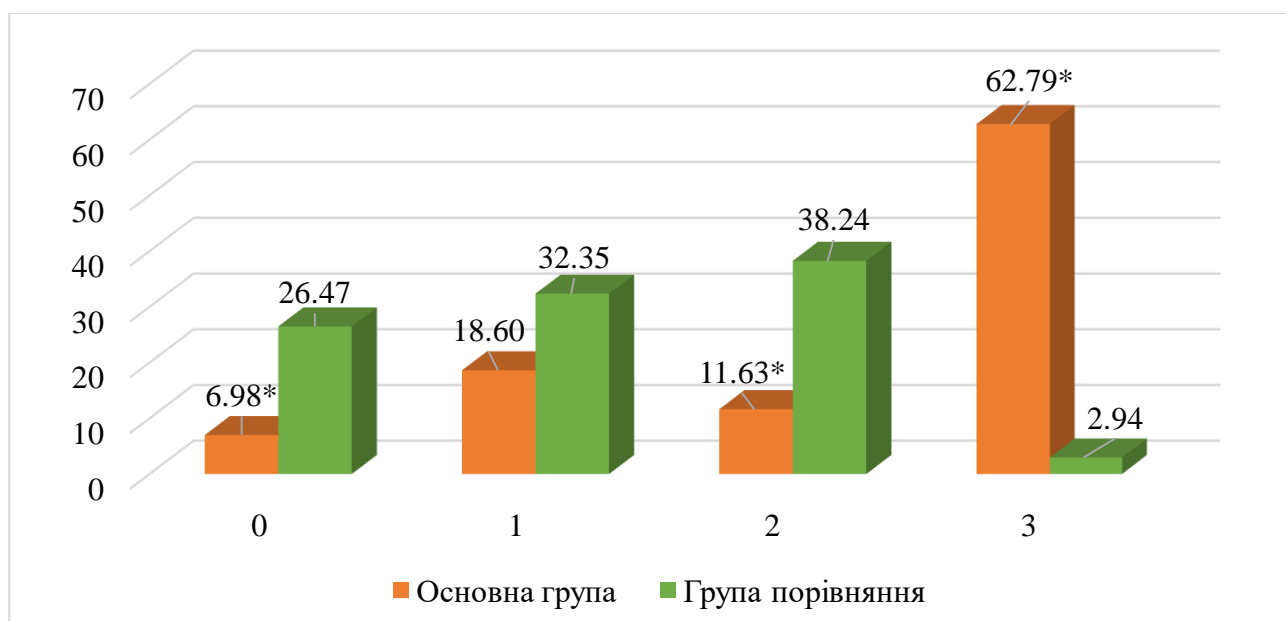
Під час дослідження виявлено зменшення рівня кишкової палички зі зміненими біохімічними властивостями ( $p=0,238$ ) та лактозонегативної кишкової палички ( $p=0,044$ ) в двох групах, у дітей основної групи спостереження спостерігалося зменшення загальної кількості кишкової палички у немовлят 3 групи за тяжкістю перебігу кольок - 62.79 на відміну від групи порівняння 2.94,

$p < 0,001$ . Отримані нами результати свідчать про наявність зниженого показника у основній групі з важким перебігом кольок, загальне  $p < 0,001$  (табл. 4.1, рис.1).

Табл.4.1.

**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	



**Рисунок 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

У дослідженнях було виявлено, що немовлята з кольками мають вищий рівень специфічних мікроорганізмів, таких як *Veillonella ratti*, *Anaerobutyricum hallii* (*Eubacterium hallii*) та *Roseburia*, які, як відомо, виробляють газ у кишечнику [34]. Ці мікроорганізми ферментують вуглеводи в кишечнику і виробляють такі гази, як водень, вуглекислий газ і метан. Це може призвести до збільшення кількості кишкових газів і дискомфорту, що може сприяти виникненню кольок [40]. Відомо, що рівень актинобактерій (95% з яких є біфідобактеріями) значно нижчий у групі дітей з дитячими коліками порівняно з групою без колік. Інше дослідження показало, що у немовлят з коліками збільшується кількість токсонів *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Roseburia*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Desulfovibrio* і *Methanobrevibacter*, які виробляють газ та інші речовини, що можуть призвести до запалення в кишечнику [103].

Наші дані співпадають з даними літератури, які доводять, що аналізуючи наступні показники умовно-патогенної флори бактеріологічного дослідження калу у дослідженні, 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.4.2).

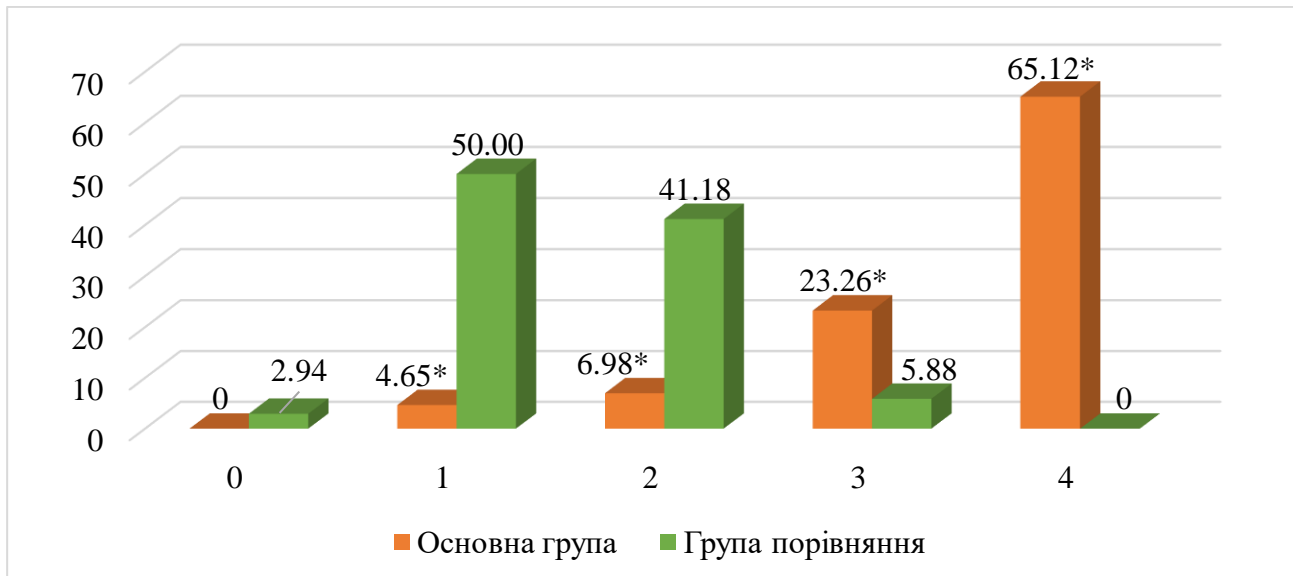
*Табл.4.2.*

**Інші показники бактеріологічного дослідження калу в дітей досліджуваних груп ( $P \pm m_p$ , %)**

Показники		Основна група (n=43)	Група порівняння (n=34)	p	Загальне p
Умовно-патог. ентеробактерії	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	
Ентерококи	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	
Біфідобактерії	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	
Лактобацили	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	
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 [20] з тенденцією до зниження у немовлят з неускладненим перебігом дисбіозу, що відповідало третій стадії- 23,26% другій-6,98, прешій - 4,65%. На відміну від показників 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).



**Рисунок 2** – Розподіл за ступенем обсіменіння калу умовно-патогенними ентеробактеріями у дітей досліджуваних груп (%)

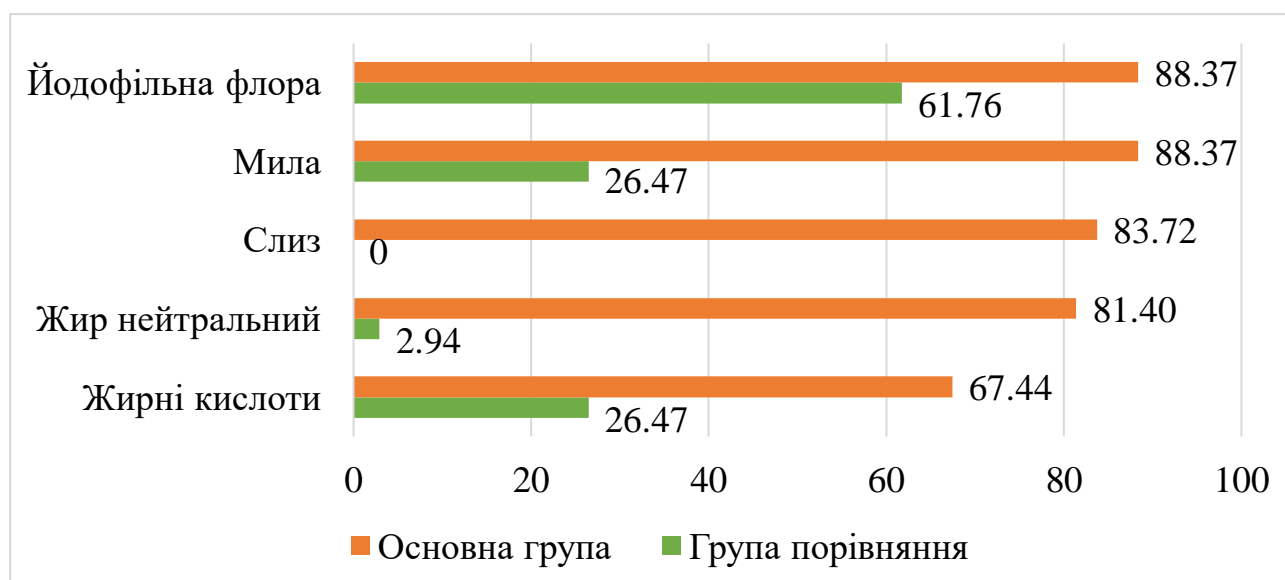
Примітка: \* - наявна достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця із показниками групи порівняння. Аналізуючи показники копрограми, реакція калу у немовлят була кисла,  $p < 0,001$ . Із загальної кількості досліджуваних осіб основної групи (81,40%) мали нейтральний жир у зразках випорожнень, виявлені жирні кислоти(67,44%),  $p < 0,001$ . 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.4.3., 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.

Табл.4.3.

### Показники копрограми у дітей досліджуваних груп ( $P \pm m_p$ , %)

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



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

Грудне молоко відіграє ключову роль у забезпеченні фізіологічних процесів формування мікробіоценозу та розвитку імунної системи, сприяючи їхньому

фізіологічному дозріванню. Грудне молоко є природним та ідеальним харчуванням для немовлят ще з еволюційних часів. Воно містить безліч біологічно активних компонентів, які регулюють формування імунної системи слизової оболонки немовляти. Колись вважалося, що грудне молоко є стерильним, але насправді воно містить близько  $10^4$ - $10^6$  бактерій на день, які споживає немовля, приблизно при 800 мл щоденного споживання молока. Бактерії з кишечника матері можуть переходити в грудне молоко і передаватися немовляті, що є важливою ланкою у формуванні здорового мікробіому кишечника. Корисні кишкові бактерії, які представлені комбінацією бактерій з ротової порожнини немовляти, соска матері та навколишньої шкіри, допомагають захистити дитину від багатьох респіраторних і діарейних захворювань. Проте застосування антибіотиків може негативно вплинути на цей процес.

Доведено, що грудне вигодовування протягом шести місяців або більше має значні переваги порівняно з годуванням сумішшю. У віці шести місяців підшлункова залоза немовляти вже виробляє достатню кількість ферментів, включаючи  $\alpha$ -амілазу, для ефективного перетравлення крохмалів і білків. Проте кількість ферментів у слині недостатня для повноцінного розщеплення їжі. До того часу, поки підшлункова залоза не почне функціонувати в повному обсязі, значна кількість неперетравлених вуглеводів засвоюється товстою кишкою і сприяє росту корисних бактерій, які не можуть розмножуватися в кишечнику немовлят, що отримують грудне молоко або суміші.

Коли грудне вигодовування неможливе, змішане або штучне вигодовування стає альтернативою. Сучасні адаптовані суміші спроектовані таким чином, щоб наближатися до складу грудного молока та забезпечувати максимально можливий рівень харчової та нутріційної підтримки для немовлят.

Однак, незважаючи на вдосконаленість формул сумішей, важливо відзначити, що вони не можуть повністю відтворити всі біологічно активні речовини, які містяться в грудному молоці. Грудне молоко містить багато корисних компонентів, таких як антитіла, пребіотики, пробіотики, імуномодулятори та інші фактори, які сприяють розвитку імунної системи, захисту від інфекцій і



нормальному розвитку кишкової мікробіоти.

У дітей на штучному вигодовуванні мікробний склад кишечника може відрізнятися від складу кишкової мікробіоти у грудних дітей [104]. Це може бути пов'язано з різницею у харчуванні та складі харчових продуктів. З іншого боку, мікробіота кишечника немовлят на змішаному вигодовуванні, які отримують як грудне молоко, так і суміші, може більше нагадувати склад мікрофлори немовлят, які вигодовуються виключно адаптованими сумішами. Це може бути пов'язано з впливом різних типів харчування на формування мікробіоти кишечника.

Олігосахариди грудного молока (ОГМ) є складними вуглеводневими сполуками, які містяться в грудному молоці. Вони відіграють ключову роль у захисті та підтримці здоров'я немовляти, забезпечуючи різноманітні захисні та розвиваючі властивості. ОГМ здійснюють свій захисний ефект через декілька механізмів:

Результати нашого дослідження також свідчать про вірогідну відмінність за кількістю немовлят, які мали природне вигодовування, за рахунок дітей групи порівняння - 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 в порівнянні з групою порівняння - 9, змішане: основна група -11, група порівняння -7.

Відомо, що олігосахариди грудного молока (ОГМ) є складними вуглеводневими сполуками, які містяться в грудному молоці. Вони відіграють ключову роль у захисті та підтримці здоров'я немовляти, забезпечуючи різноманітні захисні та розвиваючі властивості. ОГМ здійснюють свій захисний ефект через декілька механізмів: передача сигналів клітинам (взаємодія з клітинами слизової оболонки кишечника та імунної системи, активуючи специфічні сигнальні шляхи, що сприяє розвитку та функціонуванню клітин, які забезпечують нормальну роботу та захист організму; формування мікробіоти кишечника (ОГМ сприяють росту корисних мікроорганізмів у кишечнику, що допомагає підтримувати баланс мікробіоти та запобігає розвитку патогенних бактерій);

модуляція мікробної адгезії та проникнення (запобігають проникненню шкідливих бактерій в слизову оболонку кишечника шляхом інгібування їхньої адгезії до клітинних поверхонь та зменшення проникнення через мікрофлору; зниження росту патогенів (вироблення бактеріоцинів та органічних кислот, які сприяють інгібіції росту патогенних мікроорганізмів у кишечнику; регуляція запальних процесів (впливають на експресію генів, які регулюють запальні процеси в кишечнику, зменшуючи рівень запалення та підтримуючи здоров'я слизової оболонки).

Імунний захист слизових травного тракту у дитини забезпечують розчинні компоненти грудного молока. Ці компоненти включають імуноглобуліни (IgA, IgG, IgM), лізоцими, лактоферрин, біфідум-фактор та інші імунорегулюючі речовини. Важливу роль у формуванні захисного бар'єру слизових кишечника відіграють імуноглобуліни (Ig), зокрема, IgA. У жіночому молоці знаходяться різні типи імуноглобулінів, такі як IgA, секреторний IgA (SIgA), IgM, секреторний IgM (SIgM) та IgG, але найважливішою для захисту дитини є SIgA. SIgA відіграє ключову роль у запобіганні прикріпленню патогенів до епітеліальних клітин та слизової оболонки кишечника. Відомо що у молозиві, містить найвищі концентрації SIgA. Новонароджені, які вигодовуються виключно грудним молоком, отримують навколо 0,5 секреторного IgA на день на кілограм маси тіла. Це робить SIgA найбільш важливою фракцією глобуліну для захисту дитини від інфекційних захворювань через слизову оболонку кишечника.

Цитокіни - це білки, які виділяються у жіночому молоці і сприяють розвитку імунної системи немовлят через свої протизапальні та імуносупресивні властивості. Різноманіття та концентрація цитокінів можуть відрізнятися від матері до матері та протягом періоду лактації.

У склад клітинних компонентів входять макрофаги, лімфоцити, нейтрофільні гранулоцити та епітеліальні клітини. Їх концентрація може знижуватися у зрілому грудному молоці порівняно з молозивом, але збільшення об'єму молока компенсує це зниження, що дозволяє дитині отримувати їх у стабільній кількості протягом усього періоду грудного вигодовування.

Макрофаги зазвичай містяться у найбільшій кількості у грудному молоці, за ними слідує лімфоцити і нейтрофільні гранулоцити. Ці клітини допомагають у запобіганні розвитку інфекцій шляхом фагоцитозу та виділенням імунних речовин, спрямованих проти конкретних мікроорганізмів, з якими контактує мати.

Антиінфекційний захист молозива та грудного молока відбувається завдяки як розчинним, так і клітинним компонентам. При народженні новонароджені діти можуть стикатися з різноманітними проблемами, включаючи колонізацію кишечника мікроорганізмами, токсини, що виробляються ними, і потрапляння макромолекулярних антигенів всередину організму. Всі ці фактори можуть викликати патологічні реакції, особливо через незрілість захисних механізмів кишечника при народженні.

Проте молозиво та грудне молоко містять велику кількість імунних речовин і факторів росту, які захищають слизову оболонку кишечника від ушкоджень, пригнічують ріст деяких хвороботворних мікроорганізмів, сприяють дозріванню епітелію та стимулюють вироблення ензимів травлення. Це сприяє зміцненню імунітету дитини та забезпечує її захист від інфекційних захворювань в перші місяці життя

З метою вивчення особливостей імунологічного впливу на клінічний перебіг та тривалість перебігу кольок у немовлят, терміну формування збалансованого мікробного «пейзажу» кишечника немовляти нами вивчено кількісні особливості окремих показників клітинного (CD3+, CD8+, CD56+), гуморального (CD19+, CD20+) імунітету при кольках різного ступеня важкості клінічних проявів, у немовлят віком від 2 тижнів до 6 місяців, яких лікували антибіотиками в період від народження до 6 місяців віку.

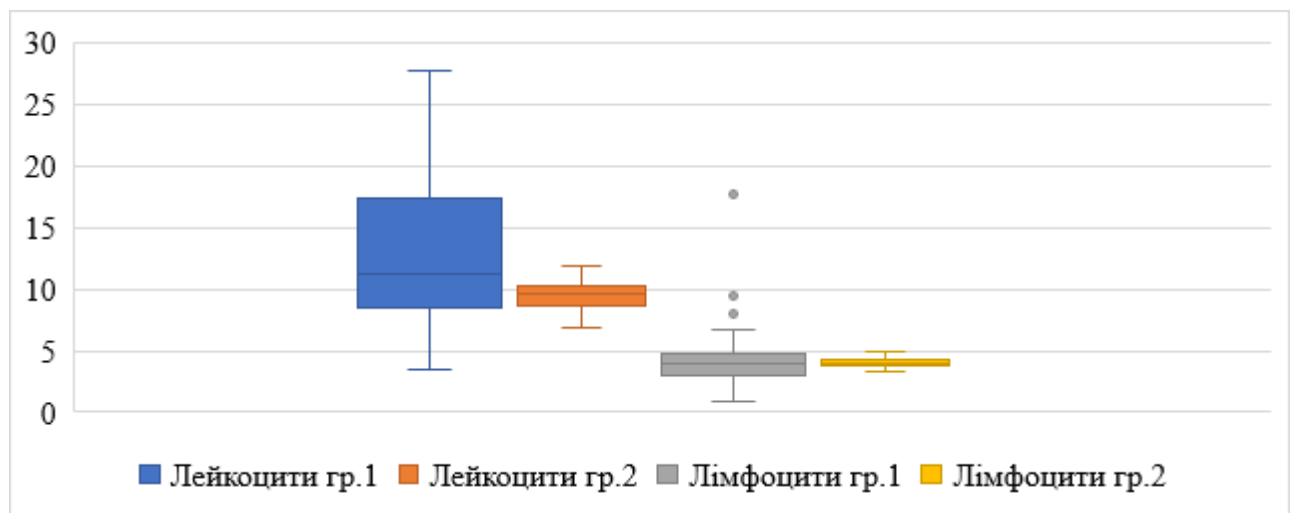
Аналіз результатів дослідження загального аналізу крові (ЗАК) у дітей показав, що практично усі показники мали суттєві відмінності між досліджуваними групами. Так, медіанне значення рівня лейкоцитів у дітей основної групи становило  $11,20 \times 10^9/\text{л}$ , при мінімальному значенні (Min)  $3,53 \times 10^9/\text{л}$  та максимальному (Max)  $27,70 \times 10^9/\text{л}$ , тоді як в групі порівняння рівень лейкоцитів був достовірно меншим  $9,63 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p=0,007$ ), і його межі не виходили за референтні значення у всіх дітей

6,90-11,80  $\times 10^9/\text{л}$  (табл. 4.4., рис.4). У 22 дітей (51,16%) основної групи лейкоцити були вищими за референтні значення 6,5-13,5  $\times 10^9/\text{л}$ , що свідчить про наявність запального процесу в організмі дитини.

Табл.4.4.

**Ключові показники ЗАК у дітей досліджуваних груп (Ме [25%; 75%])**

Показники	Основна група (n=43)		Група порівняння (n=34)		p
	Ме [25%; 75%]	Min-Max	Ме [25%; 75%]	Min-Max	
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	11,20 [8,41; 17,45]	3,53-27,70	9,63 [8,70; 10,20]	6,90- 11,80	0,007
Лімфоцити, $\times 10^3/\text{мкл}$	3,98 [2,94; 4,84]	0,94-17,78	3,87 [3,71; 4,23]	3,36-4,86	0,860
Лімфоцити, %	37,50 [23,00; 48,00]	11,00- 71,00	42,50 [37,00; 49,00]	34,00- 54,00	0,036

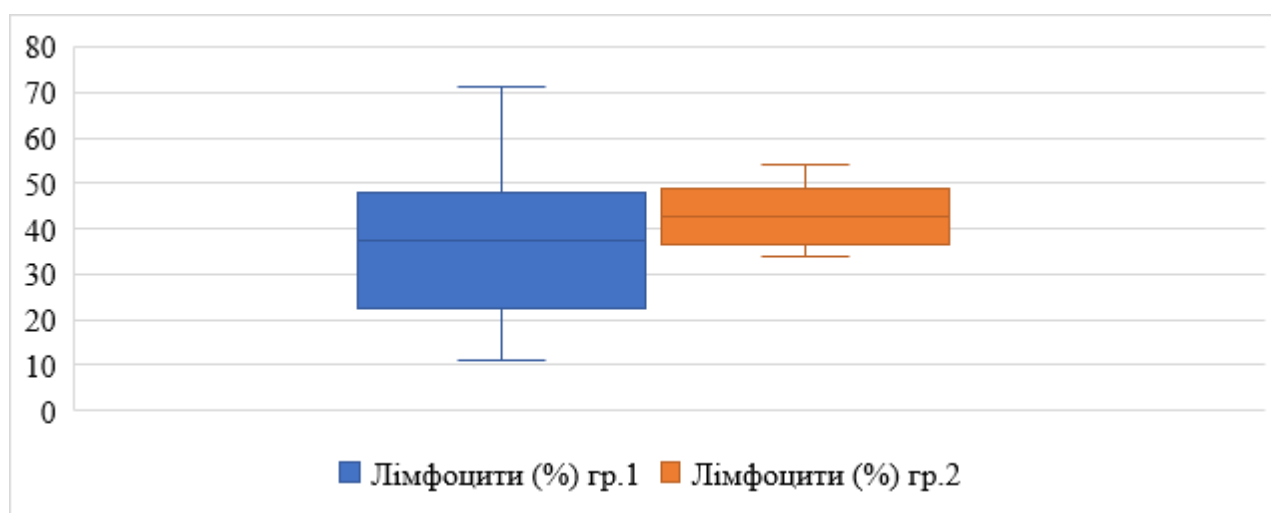


**Рисунок 4** – Середні значення абсолютної кількості лейкоцитів ( $\times 10^9/\text{л}$ ) та лімфоцитів ( $\times 10^3/\text{мкл}$ ) у дітей основної групи (гр.1) і групи порівняння (гр.2)

Показники абсолютної кількості лімфоцитів не мали доведених статистичних відмінностей у групах, проте у дітей основної групи їх медіанні значення були дещо вищими, ніж у групі порівняння: 3,98  $\times 10^3/\text{мкл}$  проти 3,87  $\times 10^3/\text{мкл}$  відповідно,  $p=0,860$ . Проте, мінімальні значення лімфоцитів у дітей основної групи були на рівні 0,94  $\times 10^3/\text{мкл}$ , максимальні – 17,78  $\times 10^3/\text{мкл}$ , що значно виходило за межі

референтних значень  $4,1-10,5 \times 10^3/\text{мкл}$ . Такі відхилення мали більше половини (60,47%,  $n=26$ ) дітей основної групи, подібно до дітей групи порівняння (64,71%,  $n=22$ ), що доповнює запальну теорію розвитку кольок у немовлят.

Відносна кількість лімфоцитів була суттєво меншою у дітей основної групи 37,50 %, ніж у дітей групи порівняння 42,50 %,  $p=0,036$  (рис.5).

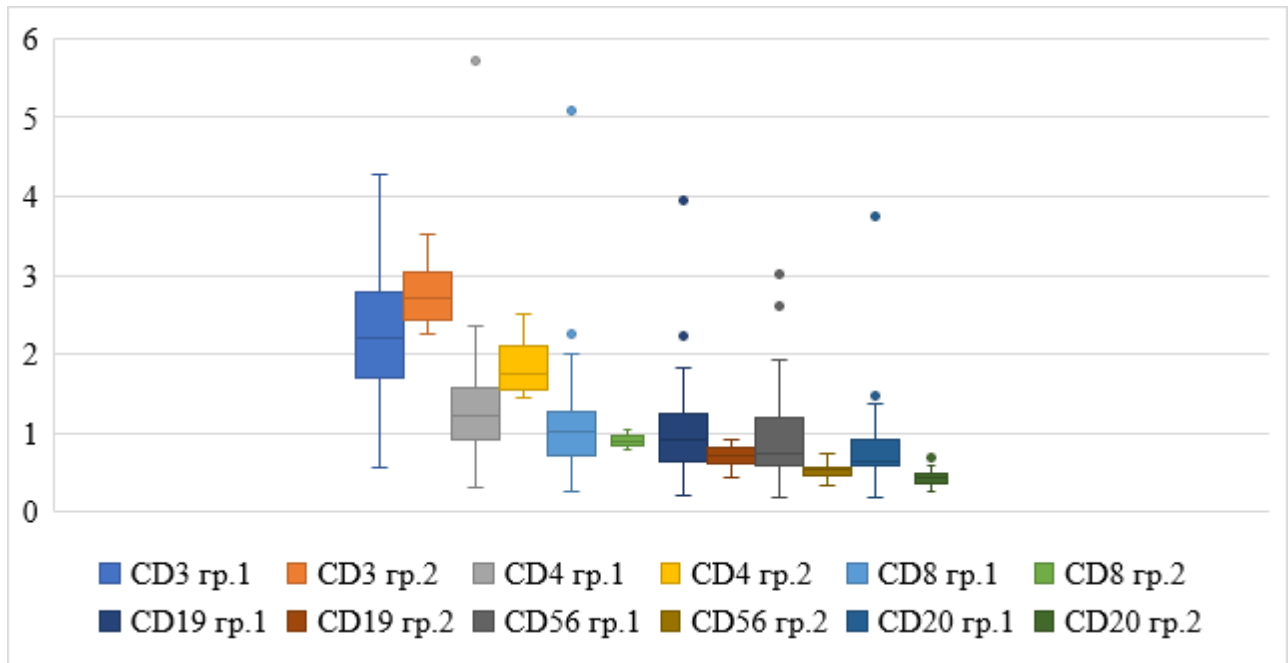


**Рисунок 5. Середні значення відносної кількості лімфоцитів (%) у дітей основної групи (гр.1) і групи порівняння (гр.2)**

Їх мінімальні та максимальні значення у дітей основної групи становили 11,00-71,00% та значно виходили за межі референтних значень (46,0-66,0%) у 69,77% ( $n=30$ ) дітей. Серед досліджуваних групи порівняння 67,65% ( $n=23$ ) дітей мали менше мінімального референтного значення. Зменшення відносної кількості лімфоцитів свідчить про зміни в імунній системі, що вказує на знижену ефективність адаптивної імунної відповіді, що зумовило важкість перебігу кольок у немовлят основної групи.

Імунологічний аналіз крові у дітей досліджуваних груп показав, що змінені практично усі фракції Т-клітин, показники імунограми мали суттєві відмінності в дітей обох груп. Так, абсолютне значення поверхневого маркера, специфічного для всіх клітин субпопуляції Т-лімфоцитів, CD3+ (референтні значення вікової норми 2,5-5,6 г/л) було суттєво нижчим у дітей основної групи, ніж у дітей групи порівняння: 2,20 [1,70; 2,79] г/л (у межах від 0,55 г/л до 10,81 г/л) проти 2,70 [2,44;

3,01] г/л (у межах від 2,25 г/л до 3,53 г/л) відповідно,  $p=0,001$  (Рис. 6).



**Рисунок 6. Середні значення абсолютної кількості імунологічних показників (г/л) у дітей основної групи (гр. 1) і групи порівняння (гр. 2)**

Так само, як і відносне значення CD3+: 55,97 [51,66; 60,53] % (Min-Max 44,62–65,97 %) проти 68,00 [65,00; 72,00] % (Min-Max 62,00–78,00 %) відповідно,  $p<0,001$ . Виявлені відмінності демонструють, що імунологічна реактивність, яка забезпечується загальною субпопуляцією Т-лімфоцитів є недостатньою у немовлят з кольками основної групи проти групи порівняння, що доповнює запальну теорію (за визначенням кальпротектину у калі) розвитку кольок у немовлят, яких попередньо, до появи кольок лікували антибіотиками.

CD4+ (референтні значення вікової норми 1,6–4,0) було нижчим у дітей основної групи, ніж у дітей групи порівняння: 1,21 [0,91; 1,58] ] г/л (у межах від 0,29 г/л до 5,72 г/л) проти 1,75 [1,56; 2,11] (у межах від 1,43 г/л до 2,50 г/л) відповідно,  $p<0,001$ . Так само, як і відносне значення CD4+: 31,40 [28,41; 33,33] % (Min-Max 23,60–41,79 %) проти 44,00 [41,00; 51,00] % (Min-Max 39,00–56,00 %) відповідно,  $p<0,001$ . Дані відмінності показали, що дітям з важчим перебігом кольок властива знижена ефективність адаптивної імунної відповіді, за рахунок активації Т-клітин CD4+.

CD8+ референтні значення вікової норми (0,56-1,7г/л) суттєво не відрізняється у дітей основної групи, ніж у дітей групи порівняння: 1,01 [0,70; 1,28] г/л (у межах від 0,26 г/л до 5,10 г/л) проти 0,90 [0,85; 0,97] г/л (у межах від 0,78 г/л до 1,05 г/л) відповідно,  $p=0,232$ . Відсутність вірогідної відмінності за CD8+ – Т-лімфоцитами, цитотоксичними клітинами набутого імунітету, що є важливими учасниками імунної відповіді через здатність виробляти цитокіни та цитолітичні ферменти, показує відносну стабільність клітинних імунних реакцій в обох групах немовлят на час проведення визначень.

Натомість, відносне значення CD8+ вірогідно відрізняло немовлят основної групи від контрольної, відповідно, 24,50 [22,62; 27,87] % (Min-Max 18,46–35,08 %) проти 22,50 [22,00; 24,00] % (Min-Max 19,00–27,00 %) відповідно,  $p=0,003$ , що показує підсилення допомоги CD8+ у взаємодії з цитотоксичними Т-клітинними антигенами, корецептор CD8+ та ролі у передачі сигналів Т-клітин у дітей з важким клінічним перебігом кольок .

Відсоток від загальної кількості CD19+ знаходився в межах референтних значень вікової норми (19-31 г/л) був значно нижчим у дітей групи порівняння 0,71 [0,61; 0,80] г/л (у межах від 0,44 г/л до 0,92 г/л), ніж у дітей основної групи: 0,92 [0,65; 1,19] г/л (у межах від 0,18 г/л до 3,95 г/л),  $p=0,007$  (Рис. 1). Зниження абсолютної кількості рівня білку, який знаходиться на поверхні В-лімфоцитів CD19+ вказує на недостатню активацію найважливішої ланки гуморальної імунної відповіді – основного маркеру В-лімфоцитів, адаптивної імунної відповіді у немовлят з важким клінічним перебігом кольок. Нормальне відносне значення CD19+ : 22,81 [20,21; 24,62] % (Min-Max 16,67–30,00 %) в основній групі проти значного зменшення 18,50 [15,00; 21,00] % (Min-Max 10,00–25,00 %) в групі порівняння,  $p<0,001$ , підкреслює закономірність активації найважливішої ланки гуморальної імунної відповіді за показником CD19+ у немовлят з важким клінічним перебігом кольок.

Абсолютне значення CD56+ виходило за межі референтних значень вікової норми (0,05–0,50 г/л) і було вищим у дітей основної групи, ніж у дітей групи порівняння: 0,73 [0,59; 1,19] г/л (у межах від 0,18 г/л до 3,02 г/л) проти 0,52 [0,45;

0,56] г/л (у межах від 0,33 г/л до 0,73 г/л) відповідно,  $p < 0,001$  (Рис. 1). Так само, як і відносне значення CD56+: 20,00 [18,03; 24,24] % (Min-Max 14,68–34,62 %) проти 13,00 [12,00; 14,00] % (Min-Max 9,00–17,00 %) відповідно,  $p < 0,001$ . Виявлені відмінності демонструють, що підвищення рівня CD56+ - ознака порушення в нейрон-імунній взаємодії або дисфункції клітин, які експресують цей білок, впливаючи на нейрогенні імунні механізми.

CD 20+ (референтні значення вікової норми 0,20-3,5 г/л) було значно вищим у дітей основної групи, ніж у дітей групи порівняння: 0,64 [0,58; 0,91] г/л (у межах від 0,18 г/л до 3,74 г/л) проти 0,42 [0,35; 0,48] г/л (у межах від 0,26 г/л до 0,71 г/л) відповідно,  $p < 0,001$  (Рис. 6).

Так само, як і відносне значення CD 20+: 18,94 [15,79; 21,05] % (Min-Max 12,00–27,00 %) проти 10,00 [9,00; 12,00] % (Min-Max 7,00–19,00 %) відповідно,  $p < 0,001$  (Табл. 4.5., Рис. 7), що демонструє активацію гуморальної ланки імунітету за рахунок, ймовірного підвищення синтезу антитіл у дітей основної групи.

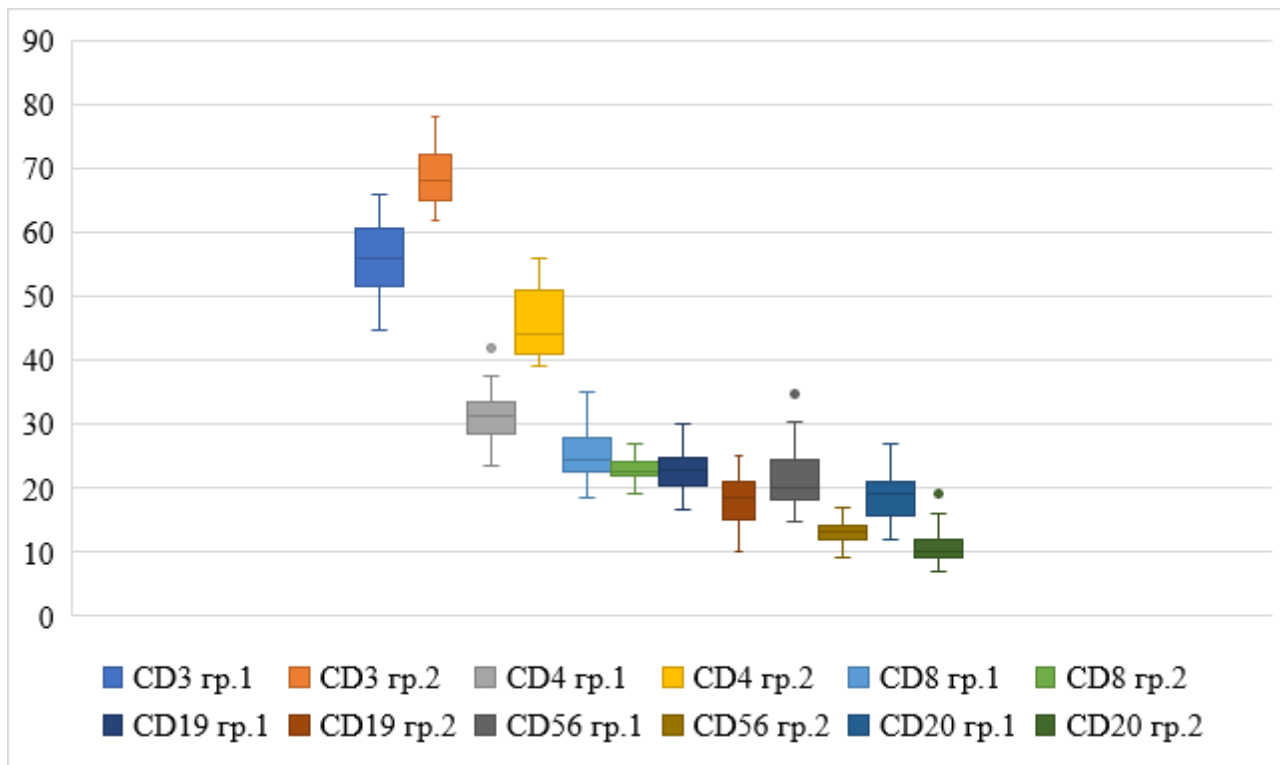
Табл.4.5.

#### Показники імунограми у дітей досліджуваних груп (Me [25%; 75%])

Показники	Основна група (n=43)		Група порівняння (n=34)		P
	Me [25 %; 75 %]	Min-Max	Me [25 %; 75 %]	Min-Max	
CD3, %	55,97 [51,66; 60,53]	44,62–65,97	68,00 [65,00; 72,00]	62,00–78,00	<0,001
CD3, г/л	2,20 [1,70; 2,79]	0,55–10,81	2,70 [2,44; 3,01]	2,25–3,53	0,001
CD4, %	31,40 [28,41; 33,33]	23,60–41,79	44,00 [41,00; 51,00]	39,00–56,00	<0,001
CD4, г/л	1,21 [0,91; 1,58]	0,29–5,72	1,75 [1,56; 2,11]	1,43–2,50	<0,001
CD8, %	24,50 [22,62; 27,87]	18,46–35,08	22,50 [22,00; 24,00]	19,00–27,00	0,003
CD8, г/л	1,01 [0,70; 1,28]	0,26–5,10	0,90 [0,85; 0,97]	0,78–1,05	0,232
CD19, %	22,81 [20,21; 24,62]	16,67–30,00	18,50 [15,00; 21,00]	10,00–25,00	<0,001
CD19, г/л	0,92 [0,65; 1,23]	0,20–3,95	0,71 [0,61; 0,80]	0,44–0,92	0,007



CD56, %	20,00 [18,03; 24,24]	14,68– 34,62	13,00 [12,00; 14,00]	9,00– 17,00	<0,001
CD56, г/л	0,73 [0,59; 1,19]	0,18–3,02	0,52 [0,45; 0,56]	0,33– 0,73	<0,001
CD20, %	18,94 [15,79; 21,05]	12,00– 27,00	10,00 [9,00; 12,00]	7,00– 19,00	<0,001
CD20, г/л	0,64 [0,58; 0,91]	0,18–3,74	0,42 [0,35; 0,48]	0,26– 0,71	<0,001



**Рисунок 7. Середні значення відносної кількості імунологічних показників (%) у дітей основної групи (гр. 1) і групи порівняння (гр. 2)**

Немовлят з важким клінічним перебігом кольок, порівняно з немовлятами, кольки у яких мали легкий перебіг, відрізняла тяжкість проявів кольок за тривалістю періодів "безпричинного" плачу (год): в основній групі більше половини дітей ( $55,81 \pm 7,57\%$ ) мали важкий ступінь тяжкості та більше третини ( $37,21 \pm 7,37\%$ ) – середньо-важкий, тоді як в групі порівняння в усіх дітей (100%) була легкий ступінь тяжкості стану ( $p < 0,001$ ). У немовлят з важким клінічним перебігом кольок, при імунологічному дослідженні крові, спостерігалися значні відхилення окремих показників як клітинного так і гуморального імунітету: CD3+;

CD4+; CD19+ в сторону зменшення значень та в бік збільшення, кластерів диференціації CD8+; CD20+; NK-клітини CD56+.

Виявлені відмінності за визначеними імунологічними показниками імунітету за рахунок новонароджених основної групи, які характеризувались важким клінічним перебігом кольок після лікування антибіотиками з приводу захворювань дихальної системи (гострої респіраторної вірусної інфекції, гострого бронхіту, пневмонії, COVID-19), іншими функціональними захворювання шлунково-кишкового тракту, патології нервової системи гіпоксично-ішемічної енцефалопатії спостерігалось картина імунологічних зрушень усіх кластерів диференціації як Т-клітин так і В-клітин.

Проведено оцінювання загального аналізу крові та даних бактеріологічного дослідження відповідно віку. Було доведено прямий взаємозв'язок рівня лейкоцитів в крові дітей основної групи із наступними бактеріологічними показниками калу: біфідобактеріями ( $r=+0,24$ ,  $p=0,003$ ), лактобацилами ( $r=+0,26$ ,  $p=0,001$ ), загальною кількістю кишкової палички ( $r=+0,26$ ,  $p=0,001$ ), умовно-патогенними ентеробактеріями ( $r=+0,22$ ,  $p=0,004$ ) та ентерококами ( $r=+0,16$ ,  $p=0,042$ ) (Табл.4.6.)

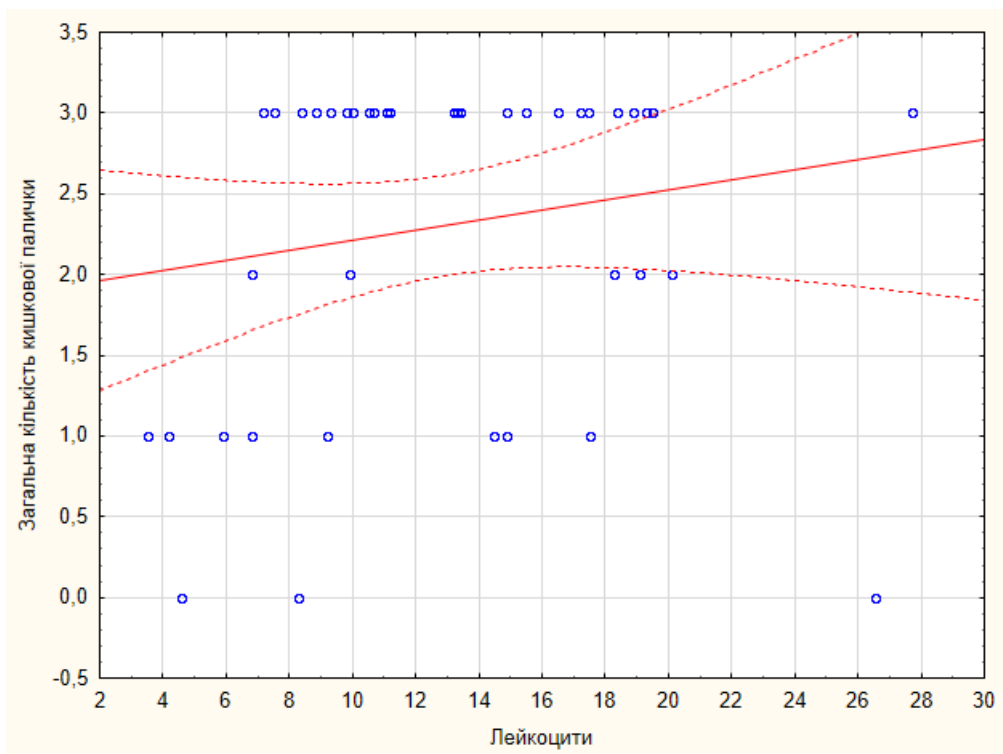
Табл.4.6.

**Показники кореляційного зв'язку (r) між віком, ЗАК та даними бактеріологічного дослідження калу у дітей основної групи.**

Показники		Вік	Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	Лімфоцити, $\times 10^3/\text{мкл}$	Лімфоцити, %
Біфідобактерії	r	-0,04	0,24	-0,02	-0,21
	p	0,59	0,003	0,82	0,008
Лактобацили	r	0,00	0,26	-0,02	-0,24
	p	0,97	0,001	0,80	0,003
Заг. кількість кишкової палички	r	-0,10	0,26	0,04	-0,22
	p	0,19	0,001	0,64	0,007
Лактозонегативна кишкова паличка	r	0,25	-0,28	-0,11	0,14
	p	0,001	<0,001	0,15	0,08
Гемолітична кишкова паличка	r	0,15	0,03	-0,04	-0,05
	p	0,05	0,66	0,59	0,50
	r	-0,10	0,22	-0,03	-0,23

Умовно-патог. ентеробактерії	p	0,18	0,004	0,70	0,004
Ентерококи	r	-0,02	0,16	-0,07	-0,15
	p	0,85	0,042	0,39	0,06
Коагулопозитивні стафілококи	r	-0,02	-0,10	0,03	0,12
	p	0,77	0,18	0,67	0,15
Гриби	r	0,03	0,04	0,06	0,02
	p	0,67	0,61	0,42	0,82
Кишкова паличка зі змінен. біохім. власт.	r	0,06	-0,16	-0,01	0,14
	p	0,42	0,037	0,87	0,09

Оцінивши зв'язок між рівнем лейкоцитів та рівнем обсіменіння калу загальною кількістю кишкової палички становили, що спостерігалось зменшення загальної кількості кишкової палички при збільшенні рівня лейкоцитів, що обумовлювалося важкістю перебігу кольок (Рис.8).

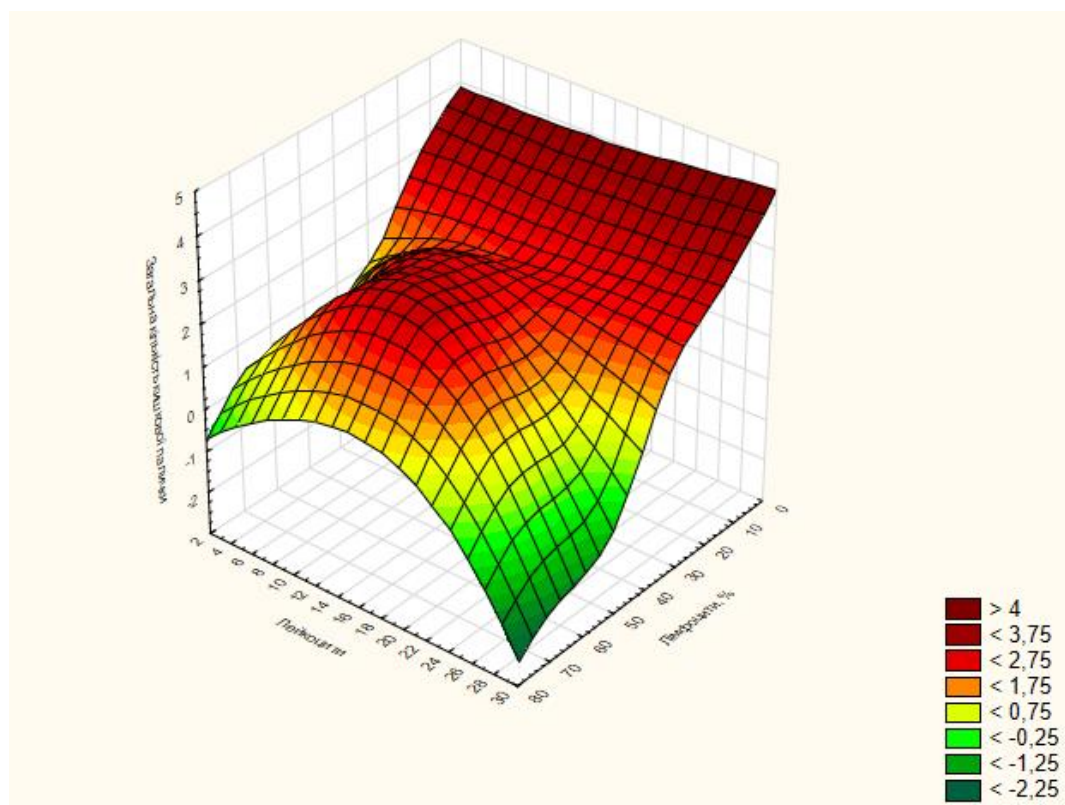


**Рисунок 8. Кореляційний зв'язок між рівнем лейкоцитів та рівнем обміненія калу загальною кількістю кишкової палички у дітей основної групи**

А також встановлено зворотну взаємозалежність, яка показує достовірне зниження рівня лейкоцитів при зростанні кількості лактозонегативної кишкової палички ( $r=-0,28$ ,  $p<0,001$ ) та кишкової палички зі зміненими біохімічними властивостями ( $r=-0,16$ ,  $p=0,037$ ).

Не було встановлено значущих взаємозв'язків між абсолютною кількістю лімфоцитів та показниками бактеріологічних досліджень калу ( $p>0,05$ ). Проте, виявлено достовірні зворотні зв'язки між відносним числом лімфоцитів та наступними показниками бактеріологічного дослідження калу: біфідобактеріями ( $r=-0,21$ ,  $p=0,008$ ), лактобацилами ( $r=-0,24$ ,  $p=0,003$ ), загальною кількістю кишкової палички ( $r=-0,22$ ,  $p=0,007$ ) та умовно-патогенними ентеробактеріями ( $r=-0,23$ ,  $p=0,004$ ).

На рис.9 зображено поєднаний вплив загальної кількості кишкової палички на зростання рівня лейкоцитів та зниження відносної кількості лімфоцитів.



**Рисунок 9. Поєднаний кореляційний зв'язок між загальною кількістю кишкової палички, рівнем лейкоцитів та відносною кількістю лімфоцитів**

Аналізом визначено, що зростання рівня лейкоцитів та зниження відносної кількості лімфоцитів зумовлює зменшення загальної кількості кишкової палички, що обумовлювалося важкістю перебігу колюк.

Збільшення рівня обсіменіння калу біфідобактеріями призвело до достовірних змін ряду абсолютних значень імунологічних показників крові дітей, зокрема: до зростання CD19+ ( $r=+0,22$ ,  $p=0,005$ ), CD56+ ( $r=+0,43$ ,  $p<0,001$ ) та CD20+ ( $r=+0,45$ ,  $p<0,001$ ) і зниження CD3+ ( $r=-0,30$ ,  $p<0,001$ ) та CD4+ ( $r=-0,45$ ,  $p<0,001$ ) (табл. 4.7.). Дані відмінності показали, що не зважаючи на середні показники титру біфідобактерій у дітей з ознаками колюк, спостерігається зниження адаптивної імунної відповіді, за рахунок активації Т-клітин.

*Табл. 4.7.*

**Дані кореляційного зв'язку ( $r$ ) між бактеріологічними показниками калу та абсолютними значеннями імунологічних показників крові у дітей основної групи**

Показники		CD3, г/л	CD4, г/л	CD8, г/л	CD19, г/л	CD56, г/л	CD20, г/л
Біфідобактерії	$r$	-0,30	-0,45	0,06	0,22	0,43	0,45
	$p$	<0,001	<0,001	0,47	0,005	<0,001	<0,001
Лактобацили	$r$	-0,32	-0,47	0,09	0,28	0,41	0,44
	$p$	<0,001	<0,001	0,23	<0,001	<0,001	<0,001
Умовно-патог. ентеробактерії	$r$	-0,27	-0,37	0,05	0,22	0,36	0,35
	$p$	0,001	<0,001	0,52	0,005	<0,001	<0,001
Ентерококи	$r$	-0,23	-0,29	0,02	0,20	0,15	0,20
	$p$	0,003	<0,001	0,81	0,009	0,049	0,010
Коагулопозитивні стафілококи	$r$	0,16	0,23	-0,04	-0,18	-0,16	-0,18
	$p$	0,035	0,004	0,65	0,023	0,039	0,019
Гриби	$r$	-0,13	-0,17	0,01	0,17	0,13	0,15
	$p$	0,10	0,033	0,88	0,032	0,10	0,06
Заг. кількість кишкової палички	$r$	-0,19	-0,28	0,05	0,21	0,21	0,21
	$p$	0,014	<0,001	0,49	0,007	0,007	0,008
Лактозонегативна кишкова палочка	$r$	-0,07	-0,05	-0,10	-0,19	-0,14	-0,08
	$p$	0,37	0,49	0,20	0,016	0,06	0,33

Гемолітична кишкова паличка	r	-0,05	-0,01	-0,07	0,06	-0,06	-0,08
	p	0,55	0,91	0,38	0,48	0,41	0,33
Кишкова паличка зі змін. біохім. власт.	r	0,08	0,15	-0,08	-0,14	-0,12	-0,14
	p	0,28	0,05	0,28	0,08	0,13	0,07

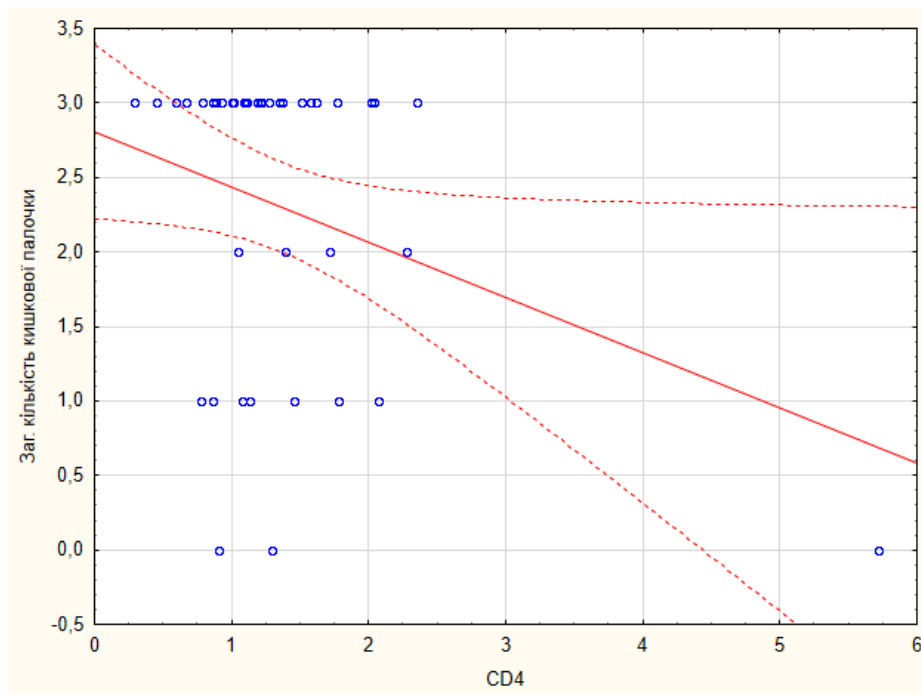
Рівень лактобацил у калі дітей основної групи також значно збільшував абсолютні значення імунологічних показників: CD19+ ( $r=+0,28$ ,  $p<0,001$ ), CD56+ ( $r=+0,41$ ,  $p<0,001$ ), CD20+ ( $r=+0,44$ ,  $p<0,001$ ) та суттєво знижував: CD3+ ( $r=-0,32$ ,  $p<0,001$ ) і CD4+ ( $r=-0,47$ ,  $p<0,001$ ). Дані відмінності показали, що не зважаючи на середні показники титру біфідобактерій та лактобацил у дітей з ознаками кольок, спостерігається зниження адаптивної імунної відповіді, за рахунок активації Т-клітин.

Тотожно до вищенаведених кореляційних взаємозалежностей, було встановлено такі ж зв'язки між абсолютними значеннями імунологічних показників та умовно-патогенними ентеробактеріями і ентерококами, при яких відбувалось достовірне зростання CD19+, CD56+ і CD20+ ( $r$  від  $+0,15$  до  $+0,36$ ,  $p<0,05$ ) та зниження CD3+ і CD4+ ( $r$  від  $-0,37$  до  $-0,23$ ,  $p<0,05$ ).

Зростання рівня обсіменіння коагулопозитивними стафілококами у калі дітей основної групи достовірно призводило до протилежних від вищенаведених змін імунологічних показників, а саме: до зростання CD3+ ( $r=+0,16$ ,  $p=0,035$ ) і CD4+ ( $r=+0,23$ ,  $p=0,004$ ) та зниження CD19+ ( $r=-0,18$ ,  $p=0,023$ ), CD56+ ( $r=-0,16$ ,  $p=0,039$ ) і CD20+ ( $r=-0,18$ ,  $p=0,019$ ).

Наявність грибів у калі дітей досліджуваної групи суттєво знижувала в крові рівень білку CD4+ ( $r=-0,17$ ,  $p=0,033$ ) та збільшувала рівень білку CD19+ ( $r=+0,17$ ,  $p=0,032$ ).

Зростання рівня обсіменіння в калі загальної кількості кишкової палички призводило до достовірного зростання таких білків в крові, як CD19+, CD56+ і CD20+ ( $r=+0,21$ ,  $p=0,007$ ) та зниження білків CD3+ ( $r=-0,19$ ,  $p=0,014$ ) і CD4+ ( $r=-0,28$ ,  $p<0,001$ ) (рис. 10).



**Рисунок 10. Кореляційний зв'язок між рівнем CD4+ та рівнем обсіменіння калу загальною кількістю кишкової палички у дітей основної групи**

Рівень обсіменіння калу лактозонегативною кишковою паличкою був зворотно пов'язаний лише з білком CD19+ ( $r=-0,19$ ,  $p=0,016$ ), тоді як на інші імунологічні показники крові ця кишкова паличка суттєво не впливала ( $p>0,05$ ).

Значущого впливу наявності в калі гемолітичної кишкової палички та кишкової палички зі зміненими біохімічними властивостями на рівень абсолютних значень імунологічних показників крові дітей досліджуваної групи не встановлено ( $p>0,05$ ). Також не доведено вплив досліджуваних бактеріологічних показників калу на абсолютне значення рівня трансмембранного глікопротеїну CD8+ ( $p<0,05$ ).

Дослідження взаємозв'язків між бактеріологічними показниками калу та відносними значеннями імунологічних показників крові у дітей досліджуваної групи показало, що зростання рівня обсіменіння калу біфідобактеріями та лактобацилами достовірно призводить до змін відносних значень усіх досліджуваних імунологічних показників крові у дітей основної групи. Зокрема, до зростання білків CD8+, CD19+, CD56+ і CD20+ ( $r$  від  $+0,25$  до  $+0,65$ ,  $p<0,05$ ) та зниження CD3+ і CD4+ ( $r$  від  $-0,69$  до  $-0,62$ ,  $p<0,001$ ) (табл. 4.8.).

Табл.4.8.

**Дані кореляційного зв'язку (r) між бактеріологічними показниками калу та відносними значеннями імунологічних показників крові у дітей основної групи**

Показники		CD3, %	CD4, %	CD8, %	CD19, %	CD56, %	CD20, %
Біфідобактерії	r	-0,62	-0,64	0,25	0,42	0,65	0,61
	p	<0,001	<0,001	0,002	<0,001	<0,001	<0,001
Лактобацили	r	-0,65	-0,69	0,29	0,47	0,63	0,60
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Ентерококи	r	-0,34	-0,36	-0,29	0,33	0,28	0,28
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Коагулопозитивні стафілококи	r	0,30	0,32	-0,16	-0,25	-0,27	-0,29
	p	<0,001	<0,001	0,043	0,001	<0,001	<0,001
Умовно-патог. ентеробактерії	r	-0,52	-0,53	0,06	0,39	0,50	0,52
	p	<0,001	<0,001	0,41	<0,001	<0,001	<0,001
Гриби	r	-0,22	-0,19	-0,06	0,24	0,15	0,14
	p	0,005	0,016	0,43	0,002	0,050	0,07
Заг. кількість кишкової палички	r	-0,42	-0,43	0,06	0,32	0,36	0,30
	p	<0,001	<0,001	0,41	<0,001	<0,001	<0,001
Кишкова паличка зі змінен. біохім. Власт.	r	0,21	0,24	-0,16	-0,20	-0,18	-0,17
	p	0,006	0,002	0,036	0,009	0,020	0,026
Лактозонегативна кишкова паличка	r	0,11	0,11	-0,08	-0,15	-0,02	-0,04
	p	0,16	0,15	0,31	0,06	0,76	0,58
Гемолітична кишкова паличка	r	-0,01	0,03	-0,08	0,09	-0,06	-0,08
	p	0,89	0,70	0,33	0,23	0,41	0,33

Зростання рівня обсіменіння калу ентерококами у хворих дітей напряду призводило до суттєвого зростання відносних значень білків CD19+ (r=+0,33, p<0,001), CD56+ (r=+0,28, p<0,001) і CD20+ (r=+0,28, p<0,001) та достовірного зниження CD3+ (r=-0,34, p<0,001), CD4+ (r=-0,36, p<0,001) і CD8+ (r=-0,29, p<0,001).

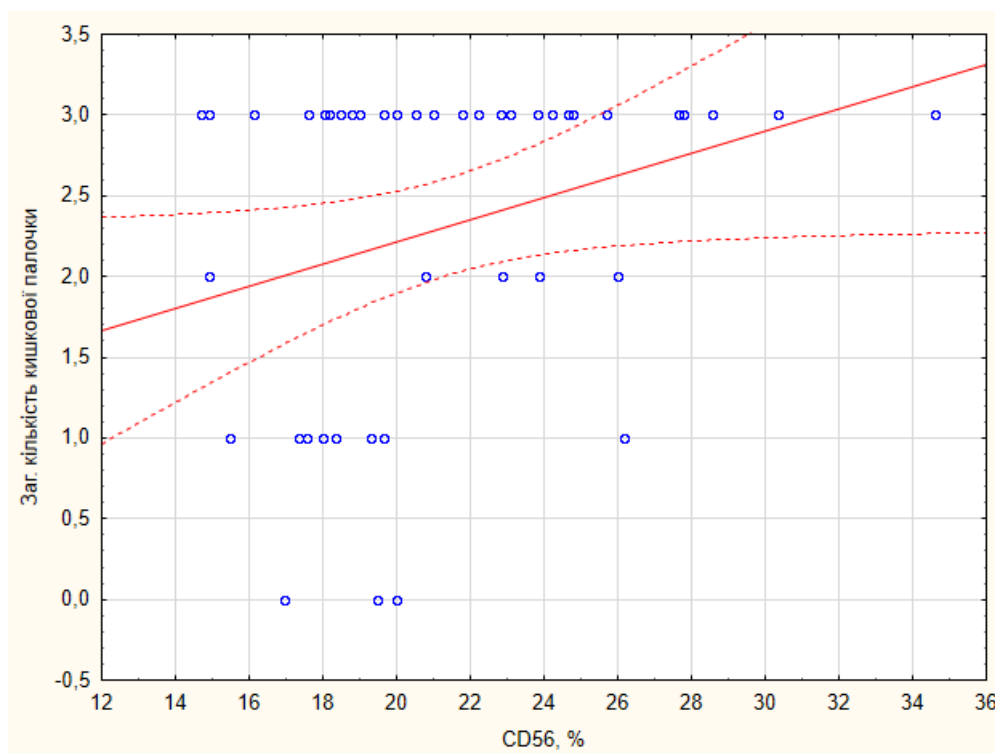
Також було доведено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між рівнем обсіменіння калу коагулопозитивними стафілококами та відносними



значеннями в крові білків CD3+ і CD4+:  $r=+0,30$  та  $r=+0,32$ ,  $p<0,001$ , відповідно; та зворотній зв'язок із CD8+, CD19+, CD56+ і CD20+ ( $r$  від  $-0,29$  до  $-0,16$ ,  $p<0,05$ ).

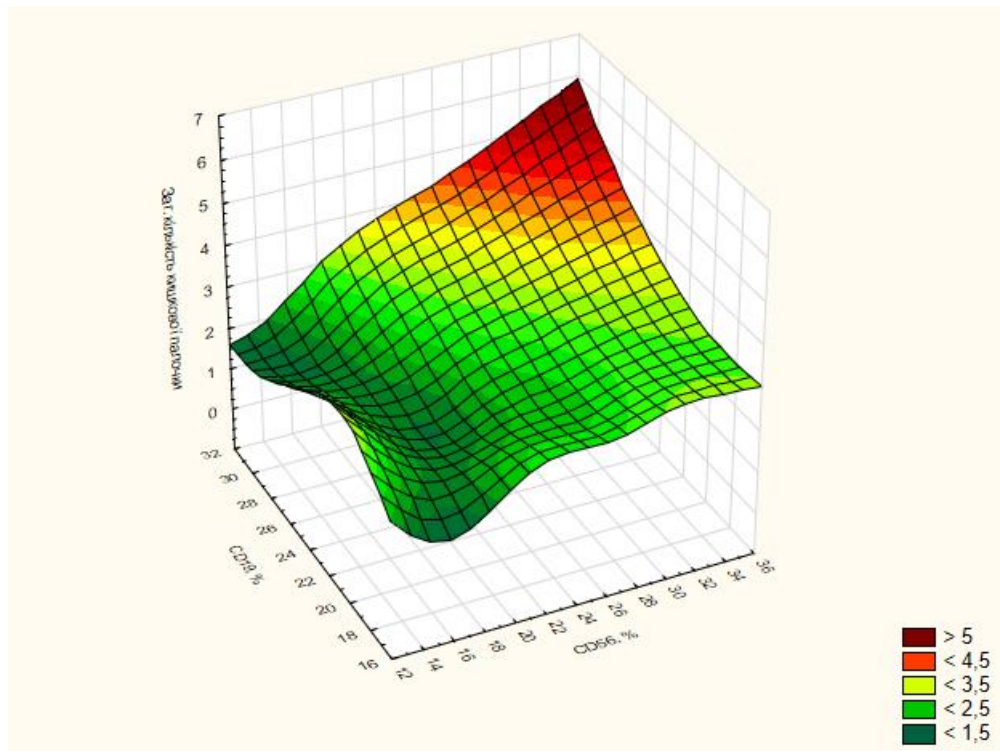
До зниження відносних значень рівнів CD3+ і CD4+ призводило зростання частоти обсіменіння умовно-патогенними ентеробактеріями та грибами ( $r$  від  $-0,53$  до  $-0,19$ ,  $p<0,05$ ). Тоді як прямий вплив обох наведених бактеріологічних показників відзначався на білки CD19+ і CD56+ ( $r$  від  $+0,15$  до  $+0,50$ ,  $p<0,05$ ) та лише умовно-патогенних ентеробактерій на CD20+ ( $r=+0,52$ ,  $p<0,001$ ).

Збільшення рівня обсіменіння калу хворих дітей загальною кількістю кишкової палички обумовлювало достовірне зростання відносних значень білків CD19+ ( $r=+0,32$ ,  $p<0,001$ ), CD56+ ( $r=+0,36$ ,  $p<0,001$ ) та CD20+ ( $r=+0,30$ ,  $p<0,01$ ) (рис. 11). На рис.12 показано поєднаний зв'язок між загальною кількістю кишкової палички у калі та відносними значеннями імунологічних показників білків CD19+ та CD56+ у крові дітей основної групи.



**Рисунок 11. Кореляційний зв'язок між показником CD56,% та рівнем обсіменіння калу загальною кількістю кишкової палички у дітей основної групи**

Аналіз демонструє, що підвищення рівня CD56+ обумовлений порушенням в нейрон-імунній взаємодії або дисфункції клітин, які експресують цей білок, впливаючи на нейрогенні імунні механізми та зростання CD19+ і CD20+, що демонструє активацію гуморальної ланки імунітету за рахунок, ймовірного підвищення синтезу антитіл у дітей основної групи.



**Рисунок 12. Поєднаний кореляційний зв'язок між загальною кількістю кишкової палички, показниками CD19, % та CD56, %.**

Окрім того, зростання загальної кількості кишкової палички у калі було пов'язано із суттєвим зниженням відносних значень білків CD3+ ( $r=-0,42$ ,  $p<0,001$ ) та CD4+ ( $r=-0,43$ ,  $p<0,001$ ).

Спостерігався вплив рівня кишкової палички зі зміненими біохімічними властивостями в калі на відносні значення усіх імунологічних показників крові дітей основної групи. Зокрема, зростання цієї кишкової палички призвело до суттєвого зростання рівнів CD3+ ( $r=+0,21$ ,  $p=0,006$ ) і CD4+ ( $r=+0,24$ ,  $p=0,002$ ), а також до зниження рівнів CD8+ ( $r=-0,16$ ,  $p=0,036$ ), CD19+ ( $r=-0,20$ ,  $p=0,020$ ), CD56+ ( $r=-0,18$ ,  $p=0,020$ ) та CD20+ ( $r=-0,17$ ,  $p=0,026$ ), відповідно кишкова паличка стимулювала продукцію нових Т-лімфоцитів активації імунної системи, що обумовлювалося середньо-важким перебігом кольок.

В той же час, не було підтверджено наявності доведених кореляційних зв'язків рівня обмінення калу лактозонегативною кишковою паличкою і гемолітичною кишковою паличкою із досліджуваними відносними значеннями імунологічних показників крові дітей основної групи ( $p > 0,05$ ). Отже, недостатність доведених кореляційних зв'язків може бути пов'язана зі складністю взаємодії між кишковою мікробіотою і імунною системою, а також методологічними обмеженнями досліджень. Додаткові дослідження, можливо, будуть необхідні для більш точного розуміння цих взаємозв'язків.

#### **Висновки до роздулу 4.**

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 відрізняла 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, 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.

4. Отримано достовірну різницю між показниками копрограми у дітей досліджуваних груп, а саме мали нейтральний жир у зразках випорожнень, виявлені жирні кислоти, наявність яких свідчить про порушення всмоктування жирів у кишечнику і супроводжується порушенням зовнішньої секреторної функції

підшлункової залози, що супроводжуються функціональною дисфункцією у вигляді кольок. Спостерігали наявні мила (їх виявлення пов'язане з проблемами з травленням, які призводять до накопичення жирів у кишечнику) та слиз (його присутність у калі свідчить про запальний процес у кишечнику), йодофільну флору (говорить про недостатність шлункового перетравлення, недостатність перетравлення в тонкій кишці, що передує бродильній диспепсії) у немовлят основної групи.

Аналіз результатів дослідження загального аналізу крові, у 22 дітей основної групи лейкоцити були нижчими або вищими за референтні значення  $6,5-13,5 \times 10^9/\text{л}$ , що свідчить про наявність запального процесу в організмі дитини. Відносна кількість лімфоцитів була суттєво меншою у дітей основної групи, ніж у дітей групи порівняння.

5. У немовлят з важким клінічним перебігом кольок віком від 2 тижнів до 6 міс, яких лікували антибіотиками в період від народження до 6 міс віку, при імунологічному дослідженні крові, спостерігалися значні відхилення окремих показників як клітинного так і гуморального імунітету: CD3+; CD4+; CD19+ в сторону зменшення значень та в бік збільшення, кластерів диференціації CD8+; CD20+; NK-клітини CD56+.

6. Виявлені відмінності, за визначеними імунологічними показниками, за рахунок новонароджених основної групи доповнюють існуючі наукові дані тим, що яскравість клінічної картини перебігу кольок у немовлят, яких попередньо лікували антибіотиками, асоціюється з імунологічними зрушеннями у вигляді дизбалансу роботи імунної системи в сторону зниження імунологічної реактивності організму, незважаючи на активацію окремих показників кластерів диференціації імунних клітин CD8+; CD20+; NK-клітини CD56+.

4. Доведено прямий взаємозв'язок рівня лейкоцитів в крові дітей основної групи із наступними бактеріологічними показниками калу: біфідобактеріями, лактобацилами, загальною кількістю кишкової палички, умовно-патогенними ентеробактеріями та ентерококами. А також встановлено зворотну взаємозалежність, яка показує достовірне зниження рівня лейкоцитів при зростанні

кількості лактозонегативної кишкової палички та кишкової палички зі зміненими біохімічними властивостями. Збільшення рівня обсіменіння калу біфідобактеріями та лактобацилами, умовно-патогенними ентеробактеріями і ентерококами, призвело до достовірних змін ряду абсолютних значень імунологічних показників крові дітей, зокрема: до зростання CD19, CD56 та CD20, CD8 і зниження CD3 та CD4. Зростання рівня обсіменіння коагулопозитивними стафілококами у калі дітей основної групи достовірно призводило до протилежних від вищенаведених змін імунологічних показників, а саме: до зростання CD3+ і CD4+ та зниження CD19, CD56 і CD20. Наявність грибів у калі дітей досліджуваної групи суттєво знижувала в крові рівень білку CD4+ та збільшувала рівень білку CD19+. Зростання рівня обсіменіння в калі дітей основної групи загальної кількості кишкової палички призводило до достовірного зростання таких білків в крові, як CD19+, CD56+ і CD20+ та зниження білків CD3+ і CD4+. До зниження відносних значень рівнів CD3+ і CD4+ призводило зростання частоти обсіменіння умовно-патогенними ентеробактеріями та грибами. Тоді як прямий вплив обох наведених бактеріологічних показників відзначався на білки CD19+ і CD56+ та лише умовно-патогенних ентеробактерій на CD20+.

5. З урахуванням цих аспектів, важливо враховувати, що застосування антибіотиків не тільки сприяє виникненню функціональних порушень травлення, представлених кольками у всіх немовлят, залучених у дослідження, але й негативно впливає на функціональну спроможність клітинних і гуморальних ланок імунітету.

Матеріали розділу опублікували:

Особливості окремих показників клітинного і гуморального імунітету у немовлят з кольками, лікованих в анамнезі антибіотиками /О.С. Моштук, М.М.Кісельова. Лікарська справа Т 1,2024, С 5-14. DOI: <https://doi.org/10.31640/LS-2024-1-01> (Особистий внесок: О.С. Моштук - участь в зборі матеріалу та написанні статті, М.М.Кісельова - аналіз й узагальнення одержаних результатів).

## РОЗДІЛ 5.МЕДИЧНИЙ СУПРОВІД ДІТЕЙ З КОЛЬКАМИ, ЩО ОТРИМУВАЛИ АНТИБІОТИКИ З НАРОДЖЕННЯ ДО ШЕСТИ МІСЯЦІВ

Основні поради для батьків, спрямовані на полегшення періодів неспокою у дитини та покращення загального стану, можуть включати такі аспекти: Нормалізація процесів травлення: дотримання регулярного вигодовування, регуляція періодів сну і активності, психологічна атмосфера в сім'ях, профілактичні заходи, реагування на потреби дитини.

Найкращим харчуванням для новонароджених є грудне вигодовування або донорське грудне молоко. Якщо дитина перебуває на штучному вигодовуванні, важливо дотримуватися правильного режиму харчування і вибирати суміші, які відповідають її віку.

Догляд за шкірою дитини також має важливе значення. Регулярне купання і обтирання допоможуть запобігти подразненню шкіри і сприятимуть нормальному формуванню мікробіоценозу шкіри, зменшуючи симптоми фізіологічного катару кишечника.

Якщо за допомогою Римських критеріїв ІV було діагностовано кольки у немовлят, медичний менеджмент колек має включати наступні кроки:

1. Виключення можливих причин плачу дитини, що включає оцінку можливих причин дискомфорту, таких як голод, мокрий підгузок, газу, а також реакцію на харчування матері (при грудному вигодовуванні).

2. Рекомендації для батьків щодо власного відпочинку: важливо, щоб батьки не виснажували себе і знаходили можливості для відпочинку, зокрема, залишаючи дитину під наглядом інших дорослих протягом дня.

3. Дотримання матір'ю дієти з низьким вмістом алергенів: мати, що годує груддю, може дотримуватися дієти з обмеженням алергенних продуктів, що може допомогти зменшити навантаження на кишечник дитини.

4. Організація грудного вигодовування: грудне годування не потрібно припиняти або обмежувати, але важливо правильно організувати його. Це включає годування за потребою дитини, правильне прикладання до грудей і тримання біля

грудей достатньо довго, але не довше 40 хвилин, щоб дитина висмоктувала переднє і заднє молоко.

Зміни у харчуванні дитини можуть включати: у випадках, коли підозрюється непереносимість білка коров'ячого молока; рекомендується виключити його з харчування дитини; для дітей із підозрою на алергію до білка коров'ячого молока рекомендується використовувати суміші на основі білкового гідролізату; соєві суміші не рекомендується призначати, оскільки діти, які не толерують коров'яче молоко, часто також не засвоюють сою; в окремих випадках можливе застосування перорального гіпертонічного розчину глюкози. Хоча деякі батьки можуть спробувати використовувати відвари і настої лікарських трав, таких як ромашка, кмин, фенхель, коріандр, насіння кропу та моркви, слід зазначити, що їхня клінічна ефективність не підтверджена. Використання механічних втручань, таких як клізми або газовивідні трубки, не є рутинною практикою через їх низьку клінічну ефективність.

Пробіотики можуть бути корисними для нормалізації балансу мікробного складу кишечника та зменшення симптомів кольок у немовлят. В основному, пробіотики з роду лактобацил демонструють корисні ефекти в зменшенні симптомів кольок та зниженні ключових маркерів запалення. Відомо, що лактобактерії, зокрема *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, сприяють процесам відновлення і дозрівання слизової оболонки кишки. Вони також перешкоджають заселенню шкідливих мікроорганізмів, створюючи оптимальні умови для росту біфідобактерій, які є корисними мікроорганізмами. Біфідобактерії виробляють молочну кислоту, що сприяє зниженню рівня рН в кишечнику та стимулює імунну систему. Крім того, вони беруть участь у утилізації харчових інгредієнтів та синтезі вітамінів, таких як вітаміни К, С та деякі вітаміни групи В.

Застосування пробіотика *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 має переваги перед семитиконом, проте можливе комбінування цих препаратів для поліпшення стану слизової оболонки кишечника, запобігання накопиченню газів, полегшення їх відходження та зменшення спазмів у кишечнику.

Існують докази, що деякі специфічні пробіотичні штами, зокрема *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, є особливо ефективними у зменшенні проявів кольок у немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні. Це пояснюється тим, що пробіотики сприяють покращенню мікробного балансу у кишечнику та зміцнюють слизову оболонку кишечника, що може позитивно впливати на травлення та зменшити неприємні симптоми, пов'язані з кольками у немовлят.

Пробіотичні штами *Lactobacillus reuteri* та препарати, які містять олію фенхелю, можуть бути ефективними для зменшення кольок у немовлят, але є обмеження щодо цих висновків. Докази щодо ефективності маніпуляцій з дієтою матері, лактази, сахарози, глюкози та симетикону також є обмеженими.

На сьогоднішній день відсутні якісні докази клінічної ефективності застосування пробіотиків для лікування кольок, але якщо кольки пов'язані із порушенням кількісного і якісного складу кишкової мікрофлори, прийом цих препаратів може бути корисним.

Контроль за процесами травлення дитини, особливо у випадках змішаного або штучного вигодовування адаптованими сумішами з великим і/або частковим гідролізатом, може сприяти полегшенню симптомів кольок у немовлят. Однак, важливо зауважити, що успіх цього підходу залежить не лише від вибору відповідних харчових продуктів, але й від батьківського розуміння ситуації та спокою матері, а також від комфортного психологічної атмосфери в родині.

Батьківське розуміння ситуації допомагає врахувати потреби та реакції дитини на різні харчові продукти та можливі проблеми в травленні. Важливо виявити терпіння та увагу до дитини, а також бути відкритими до консультацій з лікарем чи фахівцями з дитячого харчування.

Психологічна атмосфера у родині також відіграє важливу роль на зменшення проявів кольок у немовлят. Стрес та тривога у батьків можуть поглиблювати симптоми кольок у дитини та загальний стан малюка. Тому важливо створити сприятливу атмосферу в родині, де батьки можуть підтримувати один одного та ділитися відповідальністю за догляд за дитиною.



У Кокрайнівському огляді 6 рандомізованих досліджень немає належного обґрунтування мануальної терапії кольок через низку методологічних недоліків [9,22]. Також, докази ефективності знеболюючих засобів для лікування кольок у немовлят є нечисленними та дещо упередженими. Переваги, коли повідомлялося, були суперечливими. Більшість проведених досліджень мали невеликі розміри вибірки та серйозні обмеження.

Щодо використання симетикону як знеболювального засобу при дитячих кольках, також не знайдено переконливих доказів. Препарати симетикону належать до силіконів за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією (АТС-код: А03АХ13), а монопрепарати лактази (тілактази; АТС-код: А09АА04) на даний момент не зареєстровані в Україні. Однак, за даними Державного реєстру харчових продуктів спеціального дієтичного призначення, функціональних харчових продуктів та дієтичних добавок, лактаза зареєстрована в Україні як дієтична добавка, рекомендована для прийому у немовлят грудного віку.

Якщо батьки виражають занепокоєння та висловлюють скарги, які можуть вказувати на клінічні ознаки інших функціональних розладів травлення у дитини, важливо негайно звернутися за консультацією до лікаря-педіатра. Особливо це важливо, якщо протягом десяти діб лікування кольок не призвело до позитивної динаміки у стані немовляти. У таких ситуаціях першочерговим завданням є проведення диференційної діагностики кольок для виключення захворювань органічної природи.

Важливо виявити можливі підстави для скарг батьків та вчасно вжити необхідних заходів для забезпечення здоров'я та благополуччя дитини. Раннє виявлення та лікування будь-яких проблем з травленням допоможе запобігти подальшим ускладненням та забезпечить найкращі умови для здорового розвитку малюка.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У перші роки життя у немовлят досить поширені функціональні шлунково-кишкові розлади, такі як кольки, регургітація та закрепи. Проте, батьки часто сприймають довготривалий плач з яким асоціюють кольки як вияв болю або дискомфорту. Незважаючи на проведені дослідження, висновки щодо проблем колек у немовлят є неоднозначними. Відомо, що ця тема залишається актуальною для подальших досліджень, оскільки ще не вивчені аспекти прогнозування розвитку, етіології, патогенезу, діагностики та менеджменту цього функціонального розладу травлення у немовлят.

Експериментальні дані не підтверджують, що кольки є самообмежувальним і безпечним процесом. Навпаки, описують можливі несприятливі наслідки впливу колек на поведінку, якість процесів травлення та можливі порушення, тому необхідні подальші дослідження для розуміння та ефективного управління цією проблемою у немовлят.

Таким чином, аналіз сучасної наукової та науково-практичної медичної літератури довів, що у підході до проблеми колек у немовлят велику кількість питань з прогнозування розвитку, діагностики та медичного менеджменту даного функціонального розладу травлення у немовлят кінцево не вивчено, особливо у дітей, народжених від жінок з обтяженим інфекційним анамнезом під час вагітності, які отримали антибіотики не довше 5 днів у віці від 2 тиж до 6 міс. віку.

Для розробки нових способів прогнозування ймовірності розвитку колек у немовлят, діагностики, медичного супроводу та профілактики необхідне вивчення розповсюдженості та з'ясування особливостей клінічного проявів та перебігу колек у немовлят, які отримали антибіотикотерапію в ранньому віці, проведення клініко-епідеміологічних досліджень. Все це свідчить про велику кількість невирішених окремих питань зазначеної проблеми. Для розробки нових методів діагностики, терапії та профілактики є необхідним визначити діагностичну цінність рутинних методів обстеження, вивчення кількісних особливостей

окремих показників клітинного, гуморального імунітету при кольках різного ступеня важкості клінічних проявів та 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 місяців, яких лікували антибіотиками в період від народження до 6 місяців віку. Дослідження мікробіоценозу кишечника у дітей з кольками може стати орієнтиром для призначення персоналізованої корекції пре- і пробіотиками тих мікробіологічних змін у калі, що спричиняють патологічний вплив на процеси фізіологічного функціонування травної системи.

Враховуючи вище зазначене, нами було проведено дослідження, метою якого стало вивчення порівняльних характеристик клініко-демографічних показників та якісних результатів бактеріологічного дослідження калу, шляхом вивчення кількісних особливостей окремих показників клітинного (CD3+, CD8+, CD56+), гуморального (CD19+, CD20+) імунітету при кольках різного ступеня важкості клінічних проявів та проведено оцінювання порівняльного зв'язку 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 6 міс віку, з урахуванням клінічної важкості проявів кольок, шляхом вивчення порівняльних характеристик клініко-демографічних показників та якісних результатів бактеріологічного дослідження калу.

У дослідження залучали 103 немовлят, віком з 2-х тижнів життя до 6 місяців, середній вік 2 місяці, в анамнезі яких було лікування антибіотиками.

Діагноз кольок обґрунтовували, використовуючи Римські критерії IV. Кольки немовлят – поліетіологічний синдром функціонального походження, що порушує загальний стан дитини та характеризується тривалими епізодами плачу, неспокою або дратівливості у дитини віком до 6 міс., які виникають та зникають раптово, не можуть бути попереджені або усунуті батьками, особою відповідальною за дитиною та не супроводжуються проявами затримки розвитку дитини чи іншого захворювання.

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 Hoskenberry 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 прокидались не менше 5 разів і демонстрували неспокій.

Немовлята з легкими клінічними проявами кольок увійшли в групу 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. Дратівлість у дітей спостерігали до 2 годин, нічний неспокій у вигляді крику і неспання відмічали двічі за нічний час. Епізоди кольок, у дітей групи порівняння, спостерігали три днів 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, таких як гострої респіраторної вірусної інфекції, гострого бронхіту, пневмонії, COVID-19, захворювання шлунково-кишкового тракту, а саме функціональні порушення кишківника; патології нервової системи 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.

Отримані результати обробляли за допомогою сучасних методів біологічної статистики із використанням непараметричних показників та багатомірних методів статистичного аналізу.

Визначили вірогідну відмінність за кількістю немовлят, які мали природне вигодовування, за рахунок дітей групи порівняння - 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 в порівнянні з групою порівняння - 9, змішане: основна група -11, група порівняння -7.

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

В основній групі більше половини дітей ( $55,81\pm 7,57\%$ ) демонстрували «безпричинний» плач понад 3,5 год та більше третини ( $37,21\pm 7,37\%$ ) – 3 год, тоді як в групі порівняння в усіх дітей (100%) тривалість «безпричинного» плачу була не перевищувала 2 год ( $p<0,001$ ).

Кольки є частим проявом функціональних порушень з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), турбують 5-40% немовлят у всьому світі та є причиною 10-20% відвідувань педіатра протягом перших тижнів життя дитини.

В етіології кольок вагомими впливами 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 кишечника [25].

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 нами результати свідчать про наявність зниженого показника у основній групі з важким перебігом кольок, загальне  $p < 0,001$ .

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). Аналізуючи показники умовно-патогенних ентеробактерій, спостерігається значна активація у немовлят основної групи – 65,12% з важким перебігом кольок, що відповідає четвертій стадії дисбактеріозу 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 показників 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.

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,  $p < 0,001$ . Результати нашого мікробіологічного дослідження підтверджують, що розлад балансу мікроорганізмів у кишечнику може бути передбачуваним чинником утворення надмірної кількості газів та проявів кольок у немовлят.

Аналіз результатів дослідження загального аналізу крові (ЗАК) у дітей показав, що практично усі показники мали суттєві відмінності між досліджуваними групами. Так, медіанне значення рівня лейкоцитів у дітей основної групи становило

11,20  $\times 10^9$ /л, при мінімальному значенні (Min) 3,53 $\times 10^9$ /л та максимальному (Max) 27,70  $\times 10^9$ /л, тоді як в групі порівняння рівень лейкоцитів був достовірно меншим 9,63  $\times 10^9$ /л,  $p=0,007$ ), і його межі не виходили за референтні значення у всіх дітей 6,90-11,80  $\times 10^9$ /л (табл. 5, рис.4). У 22 дітей (51,16%) основної групи лейкоцити були вищими за референтні значення 6,5-13,5  $\times 10^9$ /л, що свідчить про наявність запального процесу в організмі дитини.

Результати нашого дослідження також свідчать про те, що показники абсолютної кількості лімфоцитів не мали доведених статистичних відмінностей у групах, проте у дітей основної групи їх медіанні значення були дещо вищими, ніж у групі порівняння: 3,98  $\times 10^3$ /мкл проти 3,87  $\times 10^3$ /мкл відповідно,  $p=0,860$ . Проте, мінімальні значення лімфоцитів у дітей основної групи були на рівні 0,94  $\times 10^3$ /мкл, максимальні – 17,78  $\times 10^3$ /мкл, що значно виходило за межі референтних значень 4,1-10,5  $\times 10^3$ /мкл. Такі відхилення мали більше половини (60,47%,  $n=26$ ) дітей основної групи, подібно до дітей групи порівняння (64,71%,  $n=22$ ), що доповнює запальну теорію розвитку кольок у немовлят.

Відносна кількість лімфоцитів була суттєво меншою у дітей основної групи 37,50 %, ніж у дітей групи порівняння 42,50 %,  $p=0,036$ .

Аналіз вивчення рівня кластери диференціації у дітей досліджуваних груп продемонстрував, що змінені практично усі кластери диференціації Т-клітин, крім CD8+, г/л, показники імунограми мали суттєві відмінності в дітей обох груп. Так, абсолютне значення поверхневого маркеру, специфічного для всіх клітин субпопуляції Т-лімфоцитів, CD3+ (референтні значення вікової норми 2,5-5,6 г/л) було суттєво нижчим у дітей основної групи, ніж у дітей групи порівняння: 2,20 [1,70; 2,79] г/л (у межах від 0,55 г/л до 10,81 г/л) проти 2,70 [2,44; 3,01] г/л (у межах від 2,25 г/л до 3,53 г/л) відповідно,  $p=0,001$  Так само, як і відносне значення CD3+: 55,97 [51,66; 60,53] % (Min-Max 44,62–65,97 %) проти 68,00 [65,00; 72,00] % (Min-Max 62,00–78,00 %) відповідно,  $p<0,001$ .

CD4+ (референтні значення вікової норми 1,6–4,0) було нижчим у дітей основної групи, ніж у дітей групи порівняння: 1,21 [0,91; 1,58] ] г/л (у межах від 0,29 г/л до 5,72 г/л) проти 1,75 [1,56; 2,11] (у межах від 1,43 г/л до 2,50 г/л)

відповідно,  $p < 0,001$ . Так само, як і відносне значення CD4+: 31,40 [28,41; 33,33] % (Min-Max 23,60–41,79 %) проти 44,00 [41,00; 51,00] % (Min-Max 39,00–56,00 %) відповідно,  $p < 0,001$ .

CD8+ референтні значення вікової норми (0,56-1,7г/л) суттєво не відрізняється у дітей основної групи, ніж у дітей групи порівняння: 1,01 [0,70; 1,28] г/л (у межах від 0,26 г/л до 5,10 г/л) проти 0,90 [0,85; 0,97] г/л (у межах від 0,78 г/л до 1,05 г/л) відповідно,  $p = 0,232$ .

Натомість, відносне значення CD8+ вірогідно відрізняло немовлят основної групи від контрольної, відповідно, 24,50 [22,62; 27,87] % (Min-Max 18,46–35,08 %) проти 22,50 [22,00; 24,00] % (Min-Max 19,00–27,00 %) відповідно,  $p = 0,003$ , що показує підсилення допомоги CD8+ у взаємодії з цитотоксичними Т-клітинними антигенами, корецептор CD8+ та ролі у передачі сигналів Т-клітин у дітей з важким клінічним перебігом кольок .

Відсоток від загальної кількості CD19+ знаходився в межах референтних значень вікової норми (19-31 г/л) був значно нижчим у дітей групи порівняння 0,71 [0,61; 0,80] г/л (у межах від 0,44 г/л до 0,92 г/л), ніж у дітей основної групи: 0,92 [0,65; 1,19] г/л (у межах від 0,18 г/л до 3,95 г/л),  $p = 0,007$  . Зниження абсолютної кількості рівня білку, який знаходиться на поверхні В-лімфоцитів CD19+ вказує на недостатню активацію найважливішої ланки гуморальної імунної відповіді – основного маркеру В-лімфоцитів, адаптивної імунної відповіді у немовлят з важким клінічним перебігом кольок. Нормальне відносне значення CD19+ : 22,81 [20,21; 24,62] % (Min-Max 16,67–30,00 %) в основній групі проти значного зменшення 18,50 [15,00; 21,00] % (Min-Max 10,00–25,00 %) в групі порівняння,  $p < 0,001$ .

Абсолютне значення CD56+ виходило за межі референтних значень вікової норми (0,05–0,50 г/л) і було вищим у дітей основної групи, ніж у дітей групи порівняння: 0,73 [0,59; 1,19] г/л (у межах від 0,18 г/л до 3,02 г/л) проти 0,52 [0,45; 0,56] г/л (у межах від 0,33 г/л до 0,73 г/л) відповідно,  $p < 0,001$  (Рис. 1). Так само, як і відносне значення CD56+: 20,00 [18,03; 24,24] % (Min-Max 14,68–34,62 %) проти 13,00 [12,00; 14,00] % (Min-Max 9,00–17,00 %) відповідно,  $p < 0,001$ .



CD 20+ (референтні значення вікової норми 0,20-3,5 г/л) було значно вищим у дітей основної групи, ніж у дітей групи порівняння: 0,64 [0,58; 0,91] г/л (у межах від 0,18 г/л до 3,74 г/л) проти 0,42 [0,35; 0,48] г/л (у межах від 0,26 г/л до 0,71 г/л) відповідно,  $p < 0,001$ .

Також аналіз клінічних даних встановив, що немовлят з важким клінічним перебігом кольок, порівняно з немовлятами, кольки у яких мали легкий перебіг, відрізняла тяжкість проявів кольок за тривалістю періодів "безпричинного" плачу (год): в основній групі більше половини дітей ( $55,81 \pm 7,57\%$ ) мали важкий ступінь тяжкості та більше третини ( $37,21 \pm 7,37\%$ ) – середньо-важкий, тоді як в групі порівняння в усіх дітей (100%) була легка ступінь тяжкості стану ( $p < 0,001$ ). У немовлят з важким клінічним перебігом кольок, при імунологічному дослідженні крові, спостерігалися значні відхилення окремих показників як клітинного так і гуморального імунітету: CD3+; CD4+; в сторону зменшення значень та в бік збільшення, кластерів диференціації CD8+; CD19+; CD20+; NK-клітини CD56+.

Нами виявлені відмінності, за визначеними імунологічними показниками імунітету, за рахунок новонароджених основної групи, які характеризувались важким клінічним перебігом кольок після лікування антибіотиками з приводу захворювань дихальної системи (гострої респіраторної вірусної інфекції, гострого бронхіту, пневмонії, COVID-19), іншими функціональними захворювання шлунково-кишкового тракту, патології нервової системи гіпоксично-ішемічної енцефалопатії спостерігалася картина імунологічних зрушень усіх фракцій лімфоцитів, як Т-клітин так і В-клітин.

Також проведено оцінювання загального аналізу крові та даних бактеріологічного дослідження відповідно віку. Було доведено прямий взаємозв'язок рівня лейкоцитів в крові дітей основної групи із наступними бактеріологічними показниками калу: біфідобактеріями ( $r = +0,24$ ,  $p = 0,003$ ), лактобацилами ( $r = +0,26$ ,  $p = 0,001$ ), загальною кількістю кишкової палички ( $r = +0,26$ ,  $p = 0,001$ ), умовно-патогенними ентеробактеріями ( $r = +0,22$ ,  $p = 0,004$ ) та ентерококами ( $r = +0,16$ ,  $p = 0,042$ ).

У дослідженні, оцінивши зв'язок між рівнем лейкоцитів та рівнем обсіменіння калу загальною кількістю кишкової палички становили, що спостерігалось зменшення загальної кількості кишкової палички при збільшенні рівня лейкоцитів, що обумовлювалося важкістю перебігу колек.

А також встановлено зворотну взаємозалежність, яка показує достовірне зниження рівня лейкоцитів при зростанні кількості лактозонегативної кишкової палички ( $r=-0,28$ ,  $p<0,001$ ) та кишкової палички зі зміненими біохімічними властивостями ( $r=-0,16$ ,  $p=0,037$ ).

Не було встановлено значущих взаємозв'язків між абсолютною кількістю лімфоцитів та показниками бактеріологічних досліджень калу ( $p>0,05$ ). Проте, виявлено достовірні зворотні зв'язки між відносним числом лімфоцитів та наступними показниками бактеріологічного дослідження калу: біфідобактеріями ( $r=-0,21$ ,  $p=0,008$ ), лактобацилами ( $r=-0,24$ ,  $p=0,003$ ), загальною кількістю кишкової палички ( $r=-0,22$ ,  $p=0,007$ ) та умовно-патогенними ентеробактеріями ( $r=-0,23$ ,  $p=0,004$ ).

Аналізом визначено, що зростання рівня лейкоцитів та зниження відносної кількості лімфоцитів зумовлює зменшення загальної кількості кишкової палички, що обумовлювалося важкістю перебігу колек.

Також, у дослідженні визначено, що збільшення рівня обсіменіння калу біфідобактеріями призвело до достовірних змін ряду абсолютних значень імунологічних показників крові дітей, зокрема: до зростання CD19+ ( $r=+0,22$ ,  $p=0,005$ ), CD56+ ( $r=+0,43$ ,  $p<0,001$ ) та CD20+ ( $r=+0,45$ ,  $p<0,001$ ) і зниження CD3+ ( $r=-0,30$ ,  $p<0,001$ ) та CD4+ ( $r=-0,45$ ,  $p<0,001$ ).

Результати нашого дослідження також свідчать про те, що рівень лактобацил у калі дітей основної групи також значно збільшував абсолютні значення імунологічних показників: CD19+ ( $r=+0,28$ ,  $p<0,001$ ), CD56+ ( $r=+0,41$ ,  $p<0,001$ ), CD20+ ( $r=+0,44$ ,  $p<0,001$ ) та суттєво знижував: CD3+ ( $r=-0,32$ ,  $p<0,001$ ) і CD4+ ( $r=-0,47$ ,  $p<0,001$ ). Дані відмінності показали, що не зважаючи на середні показники титру біфідобактерій та лактобацил у дітей з ознаками колек, спостерігається зниження адаптивної імунної відповіді, за рахунок активації Т-клітин.

Тотожно до вищенаведених кореляційних взаємозалежностей, було встановлено такі ж зв'язки між абсолютними значеннями імунологічних показників та умовно-патогенними ентеробактеріями і ентерококами, при яких відбувалось достовірне зростання CD19+, CD56+ і CD20+ ( $r$  від +0,15 до +0,36,  $p < 0,05$ ) та зниження CD3+ і CD4+ ( $r$  від -0,37 до -0,23,  $p < 0,05$ ).

У дослідженні встановили, що зростання рівня обсіменіння коагулопозитивними стафілококами у калі дітей основної групи достовірно призводило до протилежних від вищенаведених змін імунологічних показників, а саме: до зростання CD3+ ( $r = +0,16$ ,  $p = 0,035$ ) і CD4+ ( $r = +0,23$ ,  $p = 0,004$ ) та зниження CD19+ ( $r = -0,18$ ,  $p = 0,023$ ), CD56+ ( $r = -0,16$ ,  $p = 0,039$ ) і CD20+ ( $r = -0,18$ ,  $p = 0,019$ ).

Наявність грибів у калі дітей досліджуваної групи суттєво знижувала в крові рівень білку CD4+ ( $r = -0,17$ ,  $p = 0,033$ ) та збільшувала рівень білку CD19+ ( $r = +0,17$ ,  $p = 0,032$ ).

Також встановили, що зростання рівня обсіменіння в калі загальної кількості кишкової палички призводило до достовірного зростання таких білків в крові, як CD19+, CD56+ і CD20+ ( $r = +0,21$ ,  $p = 0,007$ ) та зниження білків CD3+ ( $r = -0,19$ ,  $p = 0,014$ ) і CD4+ ( $r = -0,28$ ,  $p < 0,001$ ).

Рівень обсіменіння калу лактозонегативною кишковою паличкою був зворотно пов'язаний лише з білком CD19+ ( $r = -0,19$ ,  $p = 0,016$ ), тоді як на інші імунологічні показники крові ця кишкова паличка суттєво не впливала ( $p > 0,05$ ).

Значущого впливу наявності в калі гемолітичної кишкової палички та кишкової палички зі зміненими біохімічними властивостями на рівень абсолютних значень імунологічних показників крові дітей досліджуваної групи не встановлено ( $p > 0,05$ ). Також не доведено вплив досліджуваних бактеріологічних показників калу на абсолютне значення рівня трансмембранного глікопротеїну CD8+ ( $p < 0,05$ ).

Дослідження взаємозв'язків між бактеріологічними показниками калу та відносними значеннями імунологічних показників крові у дітей досліджуваної групи показало, що зростання рівня обсіменіння калу біфідобактеріями та лактобацилами достовірно призводить до змін відносних значень усіх досліджуваних імунологічних показників крові у дітей основної групи. Зокрема,

до зростання білків CD8+, CD19+, CD56+ і CD20+ ( $r$  від +0,25 до +0,65,  $p < 0,05$ ) та зниження CD3+ і CD4+ ( $r$  від -0,69 до -0,62,  $p < 0,001$ ).

Зростання рівня обсіменіння калу ентерококами у хворих дітей напряду призводило до суттєвого зростання відносних значень білків CD19+ ( $r = +0,33$ ,  $p < 0,001$ ), CD56+ ( $r = +0,28$ ,  $p < 0,001$ ) і CD20+ ( $r = +0,28$ ,  $p < 0,001$ ) та достовірного зниження CD3+ ( $r = -0,34$ ,  $p < 0,001$ ), CD4+ ( $r = -0,36$ ,  $p < 0,001$ ) і CD8+ ( $r = -0,29$ ,  $p < 0,001$ ).

Також було доведено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між рівнем обсіменіння калу коагулопозитивними стафілококами та відносними значеннями в крові білків CD3+ і CD4+:  $r = +0,30$  та  $r = +0,32$ ,  $p < 0,001$ , відповідно; та зворотній зв'язок із CD8+, CD19+, CD56+ і CD20+ ( $r$  від -0,29 до -0,16,  $p < 0,05$ ).

У дослідженні встановили, що до зниження відносних значень рівнів CD3+ і CD4+ призводило зростання частоти обсіменіння умовно-патогенними ентеробактеріями та грибами ( $r$  від -0,53 до -0,19,  $p < 0,05$ ). Тоді як прямий вплив обох наведених бактеріологічних показників відзначався на білки CD19+ і CD56+ ( $r$  від +0,15 до +0,50,  $p < 0,05$ ) та лише умовно-патогенних ентеробактерій на CD20+ ( $r = +0,52$ ,  $p < 0,001$ ).

Збільшення рівня обсіменіння калу хворих дітей загальною кількістю кишкової палички обумовлювало достовірне зростання відносних значень білків CD19+ ( $r = +0,32$ ,  $p < 0,001$ ), CD56+ ( $r = +0,36$ ,  $p < 0,001$ ) та CD20+ ( $r = +0,30$ ,  $p < 0,01$ ).

Аналіз демонструє, що підвищення рівня CD56+ обумовлений порушенням в нейрон-імунній взаємодії або дисфункції клітин, які експресують цей білок, впливаючи на нейрогенні імунні механізми та зростання CD19+ і CD20+, що демонструє активацію гуморальної ланки імунітету за рахунок, ймовірного підвищення синтезу антитіл у дітей основної групи.

Окрім того, зростання загальної кількості кишкової палички у калі було пов'язано із суттєвим зниженням відносних значень білків CD3+ ( $r = -0,42$ ,  $p < 0,001$ ) та CD4+ ( $r = -0,43$ ,  $p < 0,001$ ).

Спостерігався вплив рівня кишкової палички зі зміненими біохімічними властивостями в калі на відносні значення усіх імунологічних показників крові

дітей основної групи. Зокрема, зростання цієї кишкової палички призвело до суттєвого зростання рівнів CD3+ ( $r=+0,21$ ,  $p=0,006$ ) і CD4+ ( $r=+0,24$ ,  $p=0,002$ ), а також до зниження рівнів CD8+ ( $r=-0,16$ ,  $p=0,036$ ), CD19+ ( $r=-0,20$ ,  $p=0,020$ ), CD56+ ( $r=-0,18$ ,  $p=0,020$ ) та CD20+ ( $r=-0,17$ ,  $p=0,026$ ), відповідно кишкова паличка стимулювала продукцію нових Т-лімфоцитів активації імунної системи, що обумовлювалося середньо-важким перебігом кольок.

В той же час, не було підтверджено наявності доведених кореляційних зв'язків рівня обсіменіння калу лактозонегативною кишковою паличкою і гемолітичною кишковою паличкою із досліджуваними відносними значеннями імунологічних показників крові дітей основної групи ( $p>0,05$ ).

Відповідючи на четверте завдання дослідження, а саме, особливості діагностики, клінічного перебігу кольок у немовлят, можна стверджувати, 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 та за визначеними імунологічними показниками немовлят основної групи доповнюють існуючі наукові дані тим, що яскравість клінічної картини перебігу кольок у немовлят, яких попередньо лікували антибіотиками, асоціюється з імунологічними зрушеннями у вигляді дизбалансу роботи імунної системи в сторону зниження імунологічної реактивності організму.

Аналізуючи дані літератури, відомо що застосування антибіотиків у неонатальному віці порушує стереотипне дозрівання кишкової мікробіоти та негативно впливає на здоров'я немовлят. Крім того, антибіотики збільшують кількість резистентних бактерій і збагачують резистори у мікробіоті кишечника.

Наші дані співпадають з даними літератури, наші дані свідчать про відмінності в процесах травлення, зміни у складі мікробіоти та недостатність 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.

За результатами дослідження виявлено, що яскравість клінічної картини перебігу кольок у немовлят попередньо лікованих антибіотиками асоціюється з імунологічними зрушеннями у вигляді дизбалансу роботи імунної системи в сторону зниження імунологічної реактивності організму, незважаючи на активацію окремих показників кластерів диференціації імунних клітин CD8+; CD20+; NK-клітини CD56+. З урахуванням цих аспектів, важливо враховувати, що застосування антибіотиків не тільки сприяє виникненню функціональних порушень травлення, представлених кольками у всіх немовлят, залучених у дослідження, але й негативно впливає на функціональну спроможність клітинних і гуморальних ланок імунітету.

Отримані результати дали можливість теоретично обґрунтувати шляхи удосконалення діагностики та прогнозування кольок у немовлят віком від 2 тижнів до 6 міс, яких лікували антибіотиками в період від народження до 6 міс віку, шляхом вивчення порівняльних характеристик клініко-демографічних показників та якісних результатів бактеріологічного дослідження калу та кількісних особливостей окремих показників клітинного (CD3+, CD8+, CD56+), гуморального (CD19+, CD20+) імунітету при кольках різного ступеня важкості.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі подано нове науково-практичне вирішення задачі сучасної педіатрії, а саме: підвищення ефективності прогнозування, ранньої діагностики кольок у немовлят, віком від 2 тиж до 6 міс., в анамнезі яких була антибіотикотерапія, доповнено складові медичного менеджменту кольок шляхом визначення клініко-мікробіологічних та біохімічних особливостей перебігу кольок у немовлят, що отримували антибактеріальну терапію в неонатальному періоді.

1. Встановили, що лікування немовлят антибіотиками в період від народження до 6 місячного віку призводить до важкого перебігу кольок, що визначався у  $55,81 \pm 7,57\%$  в основній групі і  $37,21 \pm 7,37$ , в групі порівняння відповідно,  $p < 0,001$ .
2. Встановлено, що відсутність можливостей вигодовування грудним молоком призводить до важких клінічних проявів кольок асоційованих з антибіотикотерапією; важкий клінічний прояв кольок асоціюється з вірогідно меншим відсотком вигодовування грудним молоком, відповідно 12 ( $27,91 \pm 6,84\%$ ) у немовлят основної групи проти 18 ( $52,94 \pm 8,56\%$ ),  $p < 0,05$ .
3. Визначено, що немовлятам з кольками, віком від 2 тиж до 6 міс., в анамнезі яких була антибіотикотерапія властиве порушення процесів травлення у кишечнику, встановлена достовірна різниця між показниками копрограми у дітей досліджуваних груп, а саме реакція калу у немовлят була кисла,  $p < 0,001$ , нейтральний жир у 81,40% дітей основної групи, виявлені жирні кислоти 67,44%,  $p < 0,001$ , присутність йодофільної флори у немовлят основної групи 88,37% проти 61,76%, ( $p = 0,008$ ) у групі порівняння, наявні мила у 88,37% дітей в основній групі та у 26,47 % немовлят в групі ( $p < 0,001$ ) та слизу 83,72 % в основній та 0 в групі порівняння,  $p < 0,001$ .
4. У немовлят з важким перебігом кольок, при бактеріологічному дослідженні калу, спостерігалось значне зменшення біфідобактерій, лактобацил, кишкової палички і збільшення кількості умовно-патогенних ентеробактерій та ентерококів,  $p < 0,001$ . Порушення мікробного балансу дає можливість

доповнити складові медичного менеджменту кольок у немовлят, шляхом вигодовування виключно грудним молоком до шести місячного віку та використання препаратів штамів корисних бактерій, кількість яких за нашими результатами була вірогідно нижчою.

5. Визначені значні відхилення окремих імунологічних показників як клітинного так і гуморального імунітету в крові немовлят з кольками, віком від 2 тиж до 6 міс., в анамнезі яких була антибіотикотерапія: CD3+ (абсолютне значення 2,20 [1,70; 2,79] г/л (у межах від 0,55 г/л до 10,81 г/л) проти 2,70 [2,44; 3,01] г/л (у межах від 2,25 г/л до 3,53 г/л) відповідно,  $p=0,001$ ; відносне значення CD3: 55,97 [51,66; 60,53] % (Min-Max 44,62–65,97 %) проти 68,00 [65,00; 72,00] % (Min-Max 62,00–78,00 %) відповідно,  $p<0,001$ ); CD4+ (абсолютне значення 1,21 [0,91; 1,58] ] г/л (у межах від 0,29 г/л до 5,72 г/л) проти 1,75 [1,56; 2,11] (у межах від 1,43 г/л до 2,50 г/л) відповідно,  $p<0,001$ . Так само, як і відносне значення CD4: 31,40 [28,41; 33,33] % (Min-Max 23,60–41,79 %) проти 44,00 [41,00; 51,00] % (Min-Max 39,00–56,00 %) відповідно,  $p<0,001$ ); в сторону зменшення значень та в бік збільшення, фракції CD19+ (0,71 [0,61; 0,80] г/л (у межах від 0,44 г/л до 0,92 г/л), ніж у дітей основної групи: 0,92 [0,65; 1,19] г/л (у межах від 0,18 г/л до 3,95 г/л),  $p=0,007$ ; 22,81 [20,21; 24,62] % (Min-Max 16,67–30,00 %) в основній групі проти значного зменшення 18,50 [15,00; 21,00] % (Min-Max 10,00–25,00 %) в групі порівняння,  $p<0,001$ ); CD20+ (абсолютне значення: 0,64 [0,58; 0,91] г/л (у межах від 0,18 г/л до 3,74 г/л) проти 0,42 [0,35; 0,48] г/л (у межах від 0,26 г/л до 0,71 г/л) відповідно,  $p<0,001$ . Так само, як і відносне значення CD 20: 18,94 [15,79; 21,05] % (Min-Max 12,00–27,00 %) проти 10,00 [9,00; 12,00] % (Min-Max 7,00–19,00 %) відповідно,  $p<0,001$ ; НК-клітини CD56+ (абсолютне значення 0,73 [0,59; 1,19] г/л (у межах від 0,18 г/л до 3,02 г/л) проти 0,52 [0,45; 0,56] г/л (у межах від 0,33 г/л до 0,73 г/л) відповідно,  $p<0,001$ . Так само, як і відносне значення CD56: 20,00 [18,03; 24,24] % (Min-Max 14,68–34,62 %) проти 13,00 [12,00; 14,00] % (Min-Max 9,00–17,00 %) відповідно,  $p<0,001$ . Відносне значення CD8 вірогідно відрізняло немовлят



основної групи від контрольної, відповідно, 24,50 [22,62; 27,87] % (Min-Max 18,46–35,08 %) проти 22,50 [22,00; 24,00] % (Min-Max 19,00–27,00 %) відповідно,  $p=0,003$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Розроблено новий спосіб раннього прогнозування розвитку кольок у немовлят віком від 2 тижнів до 6 місяців, які отримували антибіотикотерапію, який полягає у тому, що ще до початку клінічних проявів кольок можна їх передбачити, якщо немовля не вигодовується грудним молоком.
2. Розроблено новий спосіб підвищення ефективності ранньої діагностики кольок у немовлят, віком від 2 тиж до 6 міс., в анамнезі яких була антибіотикотерапія. Він полягає у тому, що доповнюється інтерпретація показань до призначення мікробіологічних та мікроскопічних досліджень калу, що використовуються для верифікації діагнозу кольок, визначення клінічного ступеня важкості кольок співставленням та встановленням зв'язку між якісною мікробною колонізацією та результатами копрологічного дослідження калу. У немовлят віком від 2 тиж до 6 міс., в анамнезі яких була антибіотикотерапія, з ознаками функціональних розладів травлення, а саме кольок, можна прогнозувати кислу реакцію калу (у немовлят основної групи була кисла,  $p < 0,001$ ); нейтральний жир - із загальної кількості досліджуваних осіб основної групи (81,40%) мали нейтральний жир у зразках випорожнень; жирні кислоти - виявлені жирні кислоти у дітей основної групи (67,44%)  $p < 0,001$ ; йодофільну флору- спостерігали наявність йодофільної флори у немовлят основної групи 88,37 відносно 61,76%, ( $p = 0,008$ ); мила-наявні мила 88,37% в основній групі та 26,47 % в порівняльній ( $p < 0,001$ ); слизу- 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 недостатність перетравлення в тонкій кишці, що передує підсиленню процесів бродіння у кишечнику немовлят з ознаками кольок.
3. Розроблено новий спосіб корекції мікробного балансу кишечника немовлят з кольками віком від 2 тиж до 6 міс., в анамнезі яких була антибіотикотерапія, який полягає у забезпеченні природного вигодовування немовлят кольками

до шести місячного віку та використання препаратів штамів корисних бактерій, кількість яких за нашими результатами була вірогідно нижчою біфідобактерій, лактобацил, кишкової палички.

4. Розроблено та впроваджено в практику новий спосіб, що доповнює лабораторні обстеження кольок у немовлят, віком від 2 тиж до 6 міс., в анамнезі яких була антибіотикотерапія. Він полягає у дослідженні окремих фракцій клітинного (CD3+, CD8+, CD56+), гуморального (CD19+, CD20+) імунітету у немовлят з різними клінічними проявами кольок, з отриманням наступних значень досліджуваних показників: CD3 (2,20 г/л (у межах від 0,55 г/л до 10,81 г/л) проти 2,70 г/л (у межах від 2,25 г/л до 3,53 г/л); CD4(1,21 г/л (у межах від 0,29 г/л до 5,72 г/л) проти 1,75 (у межах від 1,43 г/л до 2,50 г/л); CD19 (0,71 г/л (у межах від 0,44 г/л до 0,92 г/л), ніж у дітей основної групи: 0,92 г/л (у межах від 0,18 г/л до 3,95 г/л) в сторону зменшення значень та в бік збільшення, кластерів диференціації CD8 (1,01 г/л (у межах від 0,26 г/л до 5,10 г/л) проти 0,90 г/л (у межах від 0,78 г/л до 1,05 г/л); CD20 (0,64 г/л (у межах від 0,18 г/л до 3,74 г/л) проти 0,42 г/л (у межах від 0,26 г/л до 0,71 г/л); НК-клітини CD56 (0,73 г/л (у межах від 0,18 г/л до 3,02 г/л) проти 0,52 г/л (у межах від 0,33 г/л до 0,73 г/л)).(Акти впровадження, додаток 3).
5. Розроблено спосіб для покращення персоніфікованого супроводу кожного немовляти з кольками віком від 2 тиж до 6 міс., в анамнезі яких була антибіотикотерапія, що полягає у дослідженні окремих фракцій клітинного (CD3+, CD8+, CD56+), гуморального (CD19+, CD20+) імунітету при середньому віці немовлят 2 міс з метою оцінки імунологічної реактивності організму і вибору загальнозміцнюючих складових медичного супроводу у кожному випадку кольок, індивідуально.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гастроентерологія дітей раннього віку / за ред. О.Г. Шадріна, О.М.Муквіч/ довідник лікаря «Дитячий гастроентеролог». – Л: ТОВ «Доктор Медіа», 2010 . – 216 с. – Серія «Здоров'я України»
2. Harb, Tracy; Matsuyama, Misa; David, Michael; et al. Infant Colic What works: A Systematic Review of Interventions for Breast-fed Infants. JOURNAL OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION. 2016; 62(5): 668-686.
3. Iwanczak, B; Iwanczak, F. Zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego u niemowlat i małych dzieci. IV Kryteria Rzymskie. Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego. 2017; 43(253):35-40.
4. Johnson JD, Cocker K, Chang E. Infantile Colic: Recognition and Treatment. Am Fam Physician. 2015 Oct 1; 92(7): 577-82.
5. Szajewska H, Dryl R. Probiotics for the Management of Infantile Colic. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016 Jul; 63 Suppl 1: S22-4. doi:10.1097/MPG.0000000000001220.
6. Benninga MA, Nurko S, Faure C, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. Gastroenterology. 2016;150:1443–1455. e2.
7. Camilleri M, Park S-Y, Scarpato E, Staiano A. Exploring Hypotheses and Rationale for Causes of Infantile Colic. Neurogastroenterol Motil. 2017 February ; 29(2). doi:10.1111/nmo.12943.
8. Tatari, Maryam; Charati, Yazdani J; Karami, Hassan; et al. Effect of Probiotics on Infantile Colic Using the Quadratic Inference Functions. IRANIAN JOURNAL OF NEONATOLOGY. 2017; 8(3):66-71.
9. Velázquez-Saornil J, Ruíz-Ruíz B, Rodríguez-Sanz D, Romero-Morales C, López-López D, Calvo-Lobo C. Efficacy of quadriceps vastus medialis dry needling in a rehabilitation protocol after surgical reconstruction of complete anterior cruciate ligament rupture. Medicine (Baltimore). 2017 Apr;96(17):e6726. doi: 10.1097/MD.0000000000006726. PMID: 28445290; PMCID: PMC5413255.

10. de Weerth C, Fuentes S, Puylaert P, de Vos WM. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. *Pediatrics*. 2013 Feb;131(2):e550-8. doi: 10.1542/peds.2012-1449. Epub 2013 Jan 14. PMID: 23319531. (C. de Weerth et al., 2013;

11. Rhoads ML, Rhoads RP, VanBaale MJ, Collier RJ, Sanders SR, Weber WJ, Crooker BA, Baumgard LH. Effects of heat stress and plane of nutrition on lactating Holstein cows: I. Production, metabolism, and aspects of circulating somatotropin. *J Dairy Sci*. 2009 May;92(5):1986-97. doi: 10.3168/jds.2008-1641. PMID: 19389956.

12. Savino F, Garro M, Montanari P, Galliano I, Bergallo M. Crying Time and ROR $\gamma$ /FOXP3 Expression in *Lactobacillus reuteri* DSM17938-Treated Infants with Colic: A Randomized Trial. *J Pediatr*. 2018 Jan;192:171-177.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.08.062. Epub 2017 Sep 29. PMID: 28969887.

13. Eutamène H, Garcia-Rodenas CL, Yvon S, d'Aldebert E, Foata F, Berger B, Sauser J, Theodorou V, Bergonzelli G, Mas E. Luminal contents from the gut of colicky infants induce visceral hypersensitivity in mice. *Neurogastroenterol Motil*. 2017 Apr;29(4). doi: 10.1111/nmo.12994. Epub 2016 Dec 1. PMID: 27910234.

14. Hassan Salehipoor, Behzad Afzali, Rahim Akrami, Fereshteh Ghorat, Zahra Niktabe, Mohammad Sahebkar. (2019). Effect of Topical Chamomile Oil (*Matricaria chamomile* L.) as a Supplementary Method on Colic Symptoms in Infants: A Randomized Placebo-controlled Clinical Trial. *Iran J Neonatol*. 10 (1): 15-19. doi: 10.22038/ijn.2019.32270.1448.

15. Holm LV, Jarbøl DE, Christensen HW, Søndergaard J, Hestbæk L. et al. The effect of chiropractic treatment on infantile colic: study protocol for a singleblind randomized controlled trial. *Chiropractic & Manual Therap*. 2018; 26:17. <https://doi.org/10.1186/s12998-018-0188-9>

16. Особливості діагностики та підходи до лікувально-профілактичного харчування дітей раннього віку з функціональними розладами травної системи: метод. реком. / [О.Г. Шадрін, С.Л. Няньковський, Г.В. Бекетова та ін.] – К.: ТОВ «Люди в білому», 2016. – 28 с.

17. Dieter Wolke, PhD, Dr rer nat h.c.1,2, Ayten Bilgin, MSc1, and Muthanna Samara, PhD3. THE JOURNAL OF PEDIATRICS Systematic Review and Meta-Analysis: Fussing and Crying Durations and Prevalence of Colic in Infants. Submitted for publication Aug 26, 2016; last revision received Jan 6, 2017; accepted Feb 7, 2017; 55-65.

18. Vandenplas Y, Alarcon P. Updated algorithms for managing frequent gastrointestinal symptoms in infants. *Benef Microbes*. 2015;6(2):199-208. doi: 10.3920/BM2014.0075. PMID: 25467195.

19. Toca Mdel C, Sosa P, Aprigliano G, Furnes R, Marchisone S, Mora M, Orsi M, Saieg G, Tabacco O, Wagener M. Manejo de los trastornos funcionales digestivos más frecuentes en lactantes sanos [Management of the most frequent functional gastrointestinal disorders in healthy infants]. *Arch Argent Pediatr*. 2015 Dec 1;113(6):568-75. Spanish. doi: 10.5546/aap.2015.568. PMID: 26593804.

20. 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.

21. Review Handb Clin Neurol 2023;198:203-207. doi: 10.1016/B978-0-12-823356-6.00010-X. Infantile colic Amy A Gelfand 1 Affiliations expand PMID: 38043962 DOI: 10.1016/B978-0-12-823356-6.00010.

22. Oosterloo BC, van Elburg RM, Rutten NB, Bunkers CM, Crijns CE, Meijssen CB, Oudshoorn JH, Rijkers GT, van der Ent CK, Vlieger AM. Wheezing and infantile colic are associated with neonatal antibiotic treatment. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018 Mar;29(2):151-158. doi: 10.1111/pai.12857. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29314334.

23. Turk J Pediatr 2023;65(6):919-930. doi: 10.24953/turkjped.2022.1089. Neonatal risk factors for functional gastrointestinal disorders in preterm infants in the first year of life Dengqin Bi, Honghua Jiang 1, Kaiting Yang 1, Ting Guan 1, Lin Hou 1, Guihua Shu 1 Affiliations expand PMID: 38204306 DOI: 10.24953/turkjped.2022.1089.

24. Thänert R, Sawhney SS, Schwartz DJ, Dantas G. The resistance within: Antibiotic disruption of the gut microbiome and resistome dynamics in infancy. *Cell Host*

Microbe. 2022 May 11;30(5):675-683. doi: 10.1016/j.chom.2022.03.013. PMID: 35550670; PMCID: PMC9173668.

25. Qu W, Liu L, Miao L. Exposure to antibiotics during pregnancy alters offspring outcomes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2021 Oct;17(10):1165-1174. doi: 10.1080/17425255.2021.1974000. Epub 2021 Sep 6. PMID: 34435921.

26. Pettigrew MM, Kwon J, Gent JF, Kong Y, Wade M, Williams DJ, Creech CB, Evans S, Pan Q, Walter EB, Martin JM, Gerber JS, Newland JG, Hofto ME, Staat MA, Fowler VG, Chambers HF, Huskins WC; Antibacterial Resistance Leadership Group. Comparison of the Respiratory Resistomes and Microbiota in Children Receiving Short versus Standard Course Treatment for Community-Acquired Pneumonia. *mBio.* 2022 Apr 26;13(2):e0019522. doi: 10.1128/mbio.00195-22. Epub 2022 Mar 24. PMID: 35323040; PMCID: PMC9040816.

27. Ficara M, Pietrella E, Spada C, Della Casa Muttini E, Lucaccioni L, Iughetti L, Berardi A. Changes of intestinal microbiota in early life. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Mar;33(6):1036-1043. doi: 10.1080/14767058.2018.1506760. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30058404.

28. Marimuthu M. Young mothers' acceptance of herbal food supplements: Centred on preventive health behaviour for children. *JOURNAL OF RETAILING AND CONSUMER SERVICES.* 2019; 51: 311-319. DOI: 10.1016/j.jretconser.2019.06.019.

29. Waknine Y. Colic preceded by gut flora differences. *Medscape Medical News.* Jan 14, 2013. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/777658>. Accessed: January 24, 2013. de Weerth C, Fuentes S, Puylaert P, de Vos WM. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. *Pediatrics.* 2013 Feb. 131(2):e550-8.

30. Alagiakrishnan K, Morgadinho J, Halverson T. Approach to the diagnosis and management of dysbiosis. *Front Nutr.* 2024 Apr 19;11:1330903. doi: 10.3389/fnut.2024.1330903. PMID: 38706561; PMCID: PMC11069313.

31. Ficara M, Pietrella E, Spada C, Della Casa Muttini E, Lucaccioni L, Iughetti L, Berardi A. Changes of intestinal microbiota in early life. *J Matern Fetal Neonatal Med.*

2020 Mar;33(6):1036-1043. doi: 10.1080/14767058.2018.1506760. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30058404.

32. Hao WL, Lee YK. Microflora of the gastrointestinal tract: a review. *Methods Mol Biol.* 2004;268:491-502. doi: 10.1385/1-59259-766-1:491. PMID: 15156063.

33. Husebye E. The pathogenesis of gastrointestinal bacterial overgrowth. *Chemotherapy* . 2005;51 Suppl 1:1-22. doi: 10.1159/000081988. PMID: 15855746.

34. Pham V. T., Lacroix, C., Braegger, C. P. & Chassard, C. Lactate-utilizing community is associated with gut microbiota dysbiosis in colicky infants. *Sci. Rep.* 7, 11176 (2017).

35. Salvatore S, Barberi S, Borrelli O, Castellazzi A, Di Mauro D, Di Mauro G, Doria M, Francavilla R, Landi M, Martelli A, Miniello VL, Simeone G, Verduci E, Verga C, Zanetti MA, Staiano A; SIPPS Working Group on FGIDs. Pharmacological interventions on early functional gastrointestinal disorders. *Ital J Pediatr.* 2016 Jul 16;42(1):68. doi: 10.1186/s13052-016-0272-5. PMID: 27423188; PMCID: PMC4947301.

36. Loughman, A. et al. Infant microbiota in colic: Predictive associations with problem crying and subsequent child behavior. *J. Dev. Orig. Health Dis.* 12, 260–270 (2021)].9[ Rhoads, J. M. et al. Infant colic represents gut inflammation and dysbiosis. *J. Pediatr.* 203, 55-1.e3 (2018).

37. De Weerth C., Fuentes, S., Puylaert, P. & de Vos, W. M. Intestinal microbiota of infants with colic: Development and specific signatures. *Pediatrics* 131, e550–e558 (2013).

38. Rhoads J. M. et al. Infant colic represents gut inflammation and dysbiosis. *J. Pediatr.* 203, 55-61.e3 (2018).

39. Beghini F. et al. Integrating taxonomic, functional, and strain-level profiling of diverse microbial communities with bioBakery 3. *Elife* 10, e65088 (2021).

40. Mai T., Fatheree, N. Y., Gleason, W., Liu, Y. & Rhoads, J. M. Infantile colic: New insights into an old problem. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 47, 829–844 (2018).

41. Mutuyemungu, E., Singh, M., Liu, S. & Rose, D. J. Intestinal gas production by the gut microbiota: A review. *J. Funct. Foods* 100, 105367 (2023).



42. Rodríguez, J. M. et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb. Ecol. Health Dis.* 26, 26050 (2015).

43. Zhang S, Li T, Xie J, Zhang D, Pi C, Zhou L, Yang W. Gold standard for nutrition: a review of hum Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2016 Feb 15:S0016-5085(16)00182-7. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.016. Epub ahead of print. PMID: 27144631. an milk oligosaccharide and its effects on infant gut microbiota. *Microb Cell Fact.* 2021 May 28;20(1):108. doi: 10.1186/s12934-021-01599-y. Erratum in: *Microb Cell Fact.* 2021 Jul 21;20(1):140. PMID: 34049536; PMCID: PMC8162007.

44. Gregory KE, Walker WA. Immunologic factors in human milk and disease prevention in the preterm infant. *Curr Pediatr Rep* [Internet]. 2013[cited 2022 Jun 14];1(4):10.1007/s40124-013-0028-2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3877694/pdf/nihms527810.pdf> doi: 10.1007/s40124-013-0028-2.

45. Rautava S, Walker WA. Academy of Breastfeeding Medicine founder's lecture 2008: breastfeeding-an extrauterine link between mother and child. *Breastfeed Med.* 2009;4(1):3-10. doi: 10.1089/bfm.2009.0004.

46. Fabiano V, Indrio F, Verduci E, Calcaterra V, Pop TL, Mari A, Zuccotti GV, Cullu Cokugras F, Pettoello-Mantovani M, Goulet O. Term Infant Formulas Influencing Gut Microbiota: An Overview. *Nutrients*. 2021 Nov 23;13(12):4200. doi: 10.3390/nu13124200. PMID: 34959752; PMCID: PMC8708119.

47. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(1):49-74. doi: 10.1016/j.pcl.2012.10.002.

48. O'Sullivan A, Farver M, Smilowitz JT. The influence of early infant-feeding practices on the intestinal microbiome and body composition in infants. *Nutr Metab Insights.* 2015;8:1-9. doi: 10.4137/NMIS29530.

49. Timmerman HM, Rutten NBM, Boekhorst J, Saulnier DM, Kortman GAM, Contractor N, et al. Intestinal colonisation patterns in breastfed and formula-fed infants during the first 12 weeks of life reveal sequential microbiota signatures. *Sci Rep*

[Internet]. 2017[cited 2022 Jun 12];7(1):8327. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-08268-4.pdf> doi: 10.1038/s41598-017-08268-4 .

50. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006;118(2):511-21. doi: 10.1542/peds.2005-2824

51. Stephen A, Alles M, de Graaf C, Fleith M, Hadjilucas E, Isaacs E, Maffeis C, Zeinstra G, Matthys C, Gil A. The role and requirements of digestible dietary carbohydrates in infants and toddlers. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(7):765-79. doi: 10.1038/ejcn.2012.27

52. Plaza-Díaz J, Fontana L, Gil A. Human Milk Oligosaccharides and Immune System Development. *Nutrients*. 2018 Aug 8;10(8):1038. doi: 10.3390/nu10081038. PMID: 30096792; PMCID: PMC6116142.

53. Vandenplas Y, Ludwig T, Bouritius H, Alliet P, Forde D, Peeters S, Huet F, Hourihane J. Randomised controlled trial demonstrates that fermented infant formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides reduces the incidence of infantile colic. *Acta Paediatr*. 2017 Jul;106(7):1150-1158. doi: 10.1111/apa.13844. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28328065; PMCID: PMC5485044.

54. Stewart CJ. Importance of the Gut Microbiome in Preterm Infants. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2021;96:141-148. doi: 10.1159/000519396. Epub 2022 May 10. PMID: 35537429.

55. Butel MJ, Waligora-Dupriet AJ, Wydau-Dematteis S. The developing gut microbiota and its consequences for health. *J Dev Orig Health Dis*. 2018 Dec;9(6):590-597. doi: 10.1017/S2040174418000119. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29562949.

56. Cong X, Judge M, Xu W, Diallo A, Janton S, Brownell EA, et al. Influence of Feeding Type on Gut Microbiome Development in Hospitalized Preterm Infants. *Nurs Res*. 2017 Mar/Apr; 66(2):123-133. doi: 10.1097/NNR.000000000000208.

57. Wessel MA, Cobb JC, Jackson EB, Harris GS Jr, Detwiler AC. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic. *Pediatrics*. 1954 Nov. 14(5):421-35.

58. Gordon M, Biagioli E, Sorrenti M, Lingua C, Moja L, Banks SS, Ceratto S, Savino F. Dietary modifications for infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 10;10(10):CD011029. doi: 10.1002/14651858.CD011029.pub2. PMID: 30306546; PMCID: PMC6394439.

59. Iwańczak B, Iwańczak F. Zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego u niemowląt i małych dzieci. IV Kryteria Rzymskie [Functional gastrointestinal disorders in neonate and toddler. The Rome IV criteria]. *Pol Merkur Lekarski*. 2017 Jul 21;43(253):35-Polish. PMID: 28805200.

60. Wolke D, Bilgin A, Samara M Systematic Review and Meta-Analysis: Fussing and Crying Durations and Prevalence of Colic in Infants. *J Pediatrics* 2017; 185: 56-60.

61. 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.

62. Baaleman DF, Di Lorenzo C, Benninga MA, Saps M. The Effects of the Rome IV Criteria on Pediatric Gastrointestinal Practice. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020 Mar 19;22(5):21. doi: 10.1007/s11894-020-00760-8. PMID: 32193635.

63. Rouster AS, Karpinski AC, Silver D, Monagas J, Hyman PE. Functional Gastrointestinal Disorders Dominate Pediatric Gastroenterology Outpatient Practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Jun;62(6):847-51. doi: 10.1097/MPG.0000000000001023. PMID: 26513617.

64. Robin SG, Keller C, Zwiener R, Hyman PE, Nurko S, Saps M, Di Lorenzo C, Shulman RJ, Hyams JS, Palsson O, van Tilburg MAL. Prevalence of Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders Utilizing the Rome IV Criteria. *J Pediatr*. 2018 Apr;195:134-139. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.12.012. Epub 2018 Feb 3. PMID: 29398057.

65. Dixit K, Chaudhari D, Dhotre D, Shouche Y, Saroj S. Restoration of dysbiotic human gut microbiome for homeostasis. *Life Sci*. 2021 Aug 1;278:119622. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119622. Epub 2021 May 17. PMID: 34015282.

66. Van Belkum M, Mendoza Alvarez L, Neu J. Preterm neonatal immunology at the intestinal interface. *Cell Mol Life Sci*. 2020 Apr;77(7):1209-1227. doi: 10.1007/s00018-019-03316-w. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31576423.

67. Zhang X, Zhivaki D, Lo-Man R. Unique aspects of the perinatal immune system. *Nat Rev Immunol*. 2017 Aug;17(8):495-507. doi: 10.1038/nri.2017.54. Epub 2017 Jun 19. PMID: 28627520.

68. Gasparrini AJ, Crofts TS, Gibson MK, Tarr PI, Warner BB, Dantas G. Antibiotic perturbation of the preterm infant gut microbiome and resistome. *Gut Microbes*. 2016 Sep 2;7(5):443-9. doi: 10.1080/19490976.2016.1218584. Epub 2016 Jul 29. Erratum for: doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.24. PMID: 27472377; PMCID: PMC5154371.

69. Kollmann TR, Kampmann B, Mazmanian SK, Marchant A, Levy O. Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious Diseases: Lessons from Immune Ontogeny. *Immunity*. 2017 Mar 21;46(3):350-363. doi: 10.1016/j.immuni.2017.03.009. PMID: 28329702.

70. Комітет Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування. Резолюція "круглого столу" на тему: Антибіотикорезистентність та інфекційний контроль", 17 листопада 2016, [https://komzdrav.rada.gov.ua/news/main\\_news/73082.html](https://komzdrav.rada.gov.ua/news/main_news/73082.html).

71. Weström B, Arévalo Sureda E, Pierzynowska K, Pierzynowski SG, Pérez-Cano FJ. The Immature Gut Barrier and Its Importance in Establishing Immunity in Newborn Mammals. *Front Immunol*. 2020 Jun 9;11:1153. doi: 10.3389/fimmu.2020.01153. PMID: 32582216; PMCID: PMC7296122.

72. Scheible KM, Emo J, Laniewski N, Baran AM, Peterson DR, Holden-Wiltse J, Bandyopadhyay S, Straw AG, Huyck H, Ashton JM, Tripi KS, Arul K, Werner E, Scalise T, Maffett D, Caserta M, Ryan RM, Reynolds AM, Ren CL, Topham DJ, Mariani TJ, Pryhuber GS. T cell developmental arrest in former premature infants increases risk of respiratory morbidity later in infancy. *JCI Insight*. 2018 Feb 22;3(4):e96724. doi: 10.1172/jci.insight.96724. PMID: 29467329; PMCID: PMC5916253.

73. Das A, Rouault-Pierre K, Kamdar S, Gomez-Tourino I, Wood K, Donaldson I, Mein CA, Bonnet D, Hayday AC, Gibbons DL. Adaptive from Innate: Human IFN- $\gamma$ +CD4+ T Cells Can Arise Directly from CXCL8-Producing Recent Thymic Emigrants in Babies and Adults. *J Immunol*. 2017 Sep 1;199(5):1696-1705. doi:

10.4049/jimmunol.1700551. Epub 2017 Jul 28. PMID: 28754679; PMCID: PMC5563168.

74. Thome JJ, Bickham KL, Ohmura Y, Kubota M, Matsuoka N, Gordon C, Granot T, Griesemer A, Lerner H, Kato T, Farber DL. Early-life compartmentalization of human T cell differentiation and regulatory function in mucosal and lymphoid tissues. *Nat Med.* 2016 Jan;22(1):72-7. doi: 10.1038/nm.4008. Epub 2015 Dec 14. PMID: 26657141; PMCID: PMC4703455.

75. Smith NL, Patel RK, Reynaldi A, Grenier JK, Wang J, Watson NB, Nzingha K, Yee Mon KJ, Peng SA, Grimson A, Davenport MP, Rudd BD. Developmental Origin Governs CD8+ T Cell Fate Decisions during Infection. *Cell.* 2018 Jun 28;174(1):117-130.e14. doi: 10.1016/j.cell.2018.05.029. Epub 2018 Jun 14. PMID: 29909981.

76. D, Peeters S, Huet F, Hourihane J. Randomised controlled trial demonstrates that fermented infant formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides reduces the incidence of infantile colic. *Acta Paediatr.* 2017 Jul;106(7):1150-1158. doi: 10.1111/apa.13844. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28328065; PMCID: PMC5485044.

77. Quartieri A, De Marco A, Garro M, Amaretti A, Raimondi S, Simone M et al. (2017). Comparison of formula-fed infants with and without colic revealed significant differences in total bacteria, Enterobacteriaceae and faecal ammonia. *Acta Paediatrica.* 106: 573-578.

78. Anheyer D, Frawley J, Koch AK, Lauche R, Langhorst J, Dobos G, Cramer H. Herbal Medicines for Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2017 Jun;139(6):e20170062. doi: 10.1542/peds.2017-0062. Epub 2017 May 4. PMID: 28562281.

79. Perry, R ; Leach, V ; Penfold, C; Davies, P. An overview of systematic reviews of complementary and alternative therapies for infantile colic. *SYSTEMATIC REVIEWS.* 2019; 8(1).e271. DOI: 10.1186/s13643-019-1191-5.

80. Sheldon JM, Alonso N. The Therapeutic Benefits of Single and Multi-Strain Probiotics on Mean Daily Crying Time and Key Inflammatory Markers in Infantile Colic.

Cureus. 2022 Aug 24;14(8):e28363. doi: 10.7759/cureus.28363. PMID: 36168359; PMCID: PMC9506670.

81. Shirazinia R, Golabchifar AA, Fazeli MR. Efficacy of probiotics for managing infantile colic due to their anti-inflammatory properties: a meta-analysis and systematic review. *Clin Exp Pediatr*. 2021 Dec;64(12):642-651. doi: 10.3345/cep.2020.01676. Epub 2021 Apr 12. PMID: 33848417; PMCID: PMC8650819.

82. Y Fatheree N, Liu Y, Ferris M, Van Arsdall M, McMurtry V, Zozaya M et al.(2016). Hypoallergenic formula with *Lactobacillus rhamnosus* GG for babies with colic: A pilot study of recruitment, retention, and fecal biomarkers. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 7 (1): 160—170. Doi:10.4291 / wjgp.v7.i1.160.

83. Harb T, Matsuyama M, David M, Hill RJ. Infant Colic-What works: A Systematic Review of Interventions for Breast-fed Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 May;62(5):668-86. doi: 10.1097/MPG.0000000000001075. PMID: 26655941.

84. Daelemans S, Peeters L, Hauser B, Vandenplas Y. Recent advances in understanding and managing infantile colic. *F1000Res*. 2018 Sep 7;7:F1000 Faculty Rev-1426. doi: 10.12688/f1000research.14940.1. PMID: 30271572; PMCID: PMC6134333.x

85. Skjeie H, Skonnord T, Brekke M, Klovning A, Fetveit A, Landgren K, Hallström IK, Brurberg KG. Acupuncture treatments for infantile colic: a systematic review and individual patient data meta-analysis of blinding test validated randomised controlled trials. *Scand J Prim Health Care*. 2018 Mar;36(1):56-69.

86. Biagioli E, Tarasco V, Lingua C, Moja L, Savino F. Pain-relieving agents for infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Sep 16;9(9):CD009999. doi: 10.1002/14651858.CD009999.pub2. PMID: 27631535; PMCID: PMC6457752..

87. Щурко М.М, Лаповець Л.Є., Акімова В.М., Башта Г.В. Особливості клітинного імунітету у хворих на ІХС, ускладнену метаболічним синдромом. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022, (2), с. 53-56. DOI: <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2022.2.13042>

88. Андрейчин М. А., Чоп'як В. В. Господарський І. Я. Клінічна імунологія та алергологія. Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. 372 с.

89. Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. PMID: 21413252.
90. Degenaar H, Kritzinger A. Suck, swallow and breathing coordination in infants with infantile colic. *S Afr J Commun Disord*. 2015;62(1):e1-e10. doi: 10.4102/sajcd.v62i1.115. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26809157; PMCID: PMC5843038.
91. 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.
92. Шадрін О.Г., Горянська М.Г. Сучасні підходи до корекції функціональних розладів кишечника в дітей раннього віку. *Здоров'я дитини*. 2024.1.41-48
93. 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.
94. Banks JB, Rouster AS, Chee J. Infantile Colic. 2023 Oct 29. In: StatPearls [Internet].
95. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 30085504.
96. 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.
97. 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.
98. Kim H, Sitarik AR, Woodcroft K, Johnson CC, Zoratti E. Birth Mode, Breastfeeding, Pet Exposure, and Antibiotic Use: Associations With the Gut Microbiome and Sensitization in Children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019 Mar 11;19(4):22. doi: 10.1007/s11882-019-0851-9. PMID: 30859338; PMCID: PMC7376540.
99. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015

Aug 7;21(29):8787-803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787. PMID: 26269668; PMCID: PMC4528021.

100. Kumbhare SV, Patangia DVV, Patil RH, Shouche YS, Patil NP. Factors influencing the gut microbiome in children: from infancy to childhood. *J Biosci.* 2019 Jun;44(2):49. PMID: 31180062.

101. Baranowski JR, Claud EC. Necrotizing Enterocolitis and the Preterm Infant Microbiome. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1125:25-36. doi: 10.1007/5584\_2018\_313. PMID: 30680646.

102. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med.* 2016 Jul 7;22(7):713-22. doi: 10.1038/nm.4142. PMID: 27387886.

103. Krishnamurthy HK, Pereira M, Bosco J, George J, Jayaraman V, Krishna K, Wang T, Bei K, Rajasekaran JJ. Gut commensals and their metabolites in health and disease. *Front Microbiol.* 2023 Nov 8;14:1244293. doi: 10.3389/fmicb.2023.1244293. PMID: 38029089; PMCID: PMC10666787.

104. Vásquez-Garibay EM, Larrosa-Haro A, Guzmán-Mercado E, Muñoz-Esparza N, García-Arellano S, Muñoz-Valle F, Romero-Velarde E. Serum concentration of appetite-regulating hormones of mother-infant dyad according to the type of feeding. *Food Sci Nutr.* 2019 Jan 28;7(2):869-874. doi: 10.1002/fsn3.938. PMID: 30847165; PMCID: PMC6392859.



## ДОДАТКИ

### ДОДАТОК 1.

#### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ

Результати дисертаційної роботи представлено у 7 наукових працях, з них 2 статті - індексовані базою Scopus, 1 стаття - у науково-практичних журналах, рекомендованих МОН України та 1 стаття-у інших виданнях, трьох тезах доповідей

1. Сучасний погляд на медичний супровід колек у немовлят (огляд літератури) / М.М. Кісельова, О.С. Моштук *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2020. 3(83): 76-80; doi 10.15574/PP.2020.83.76 (*Особистий внесок: М.М. Кісельова -участь в зборі матеріалу та написанні статті, О.С. Моштук - аналіз літератури, аналіз й узагальнення одержаних результатів*).

2. Грудне вигодовування дітей - «золотий стандарт», давній досвід і нові науково доведені переваги / М.М. Кісельова, О.С. Моштук, Л.В. Григоренко, О.Л. Шлемкевич. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина Т. XII, № 2(44), 2022:53-58; DOI: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.10* (*Особистий внесок: О.С. Моштук, Л.В. Григоренко -участь в зборі матеріалу та написанні статті, О.С. Моштук - аналіз літератури, М.М. Кісельова, О.Л. Шлемкевич - аналіз й узагальнення одержаних результатів*).

3. Окремі сучасні акценти переваг грудного вигодовування — одна з важливих тем у роботі сімейного лікаря / М.М. Кісельова, О.С. Моштук. *Практикуючий лікар Т 11, No 2-3 (40), 2022, С 87-91.DOI: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.104.*(*Особистий внесок: О.С. Моштук - аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, М.М. Кісельова - аналіз й узагальнення одержаних результатів*).

4. Особливості окремих показників клітинного і гуморального імунітету у немовлят з кольками, лікованих в анамнезі антибіотиками /О.С. Моштук, М.М.Кісельова. *Лікарська справа Т 1,2024, С 5-14.*

DOI: <https://doi.org/10.31640/LS-2024-1-01> (*Особистий внесок: О.С. Моштук - участь в зборі матеріалу та написанні статті, М.М. Кісельова - аналіз й узагальнення одержаних результатів*)

5. М.М. Кісельова, О.С. Моштук. Особливості кольок у немовлят, які отримали антибіотики в пологовому будинку. Конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченій Дню науки "Наукові дослідження та інновації в медицині: актуальні питання, відкриття і досягнення, яка відбулася 21 травня 2021 р. на базі ДУ "Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України", м. Харків. С.32. (*Особистий внесок: О.С. Моштук - огляд літератури, збір матеріалу, М.М. Кісельова - написання висновків*).

6. М.М. Кісельова, О.С. Моштук. Психологічний спокій батьків – запорука успішного супроводу кольок у немовлят. Український журнал перинатології і педіатрії I науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні мультидисциплінарні питання перинатології, неонатології та педіатрії: клінічні і правові аспекти». С.18-19. (*Особистий внесок: М.М. Кісельова - ідея публікації, О.С. Моштук - написання висновків*).

7. М.М. Кісельова, О.С. Моштук. Ключові імунологічні аспекти грудного вигодовування. XVI Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні аспекти модернізації науки: стан, проблеми, тенденції розвитку», яка відбулася дистанційно (07 грудня 2021 р., м. Тампере (Фінляндія). С.230-234. (*Особистий внесок: О.С. Моштук - огляд літератури, збір матеріалу, М.М. Кісельова - написання висновків*).

## АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

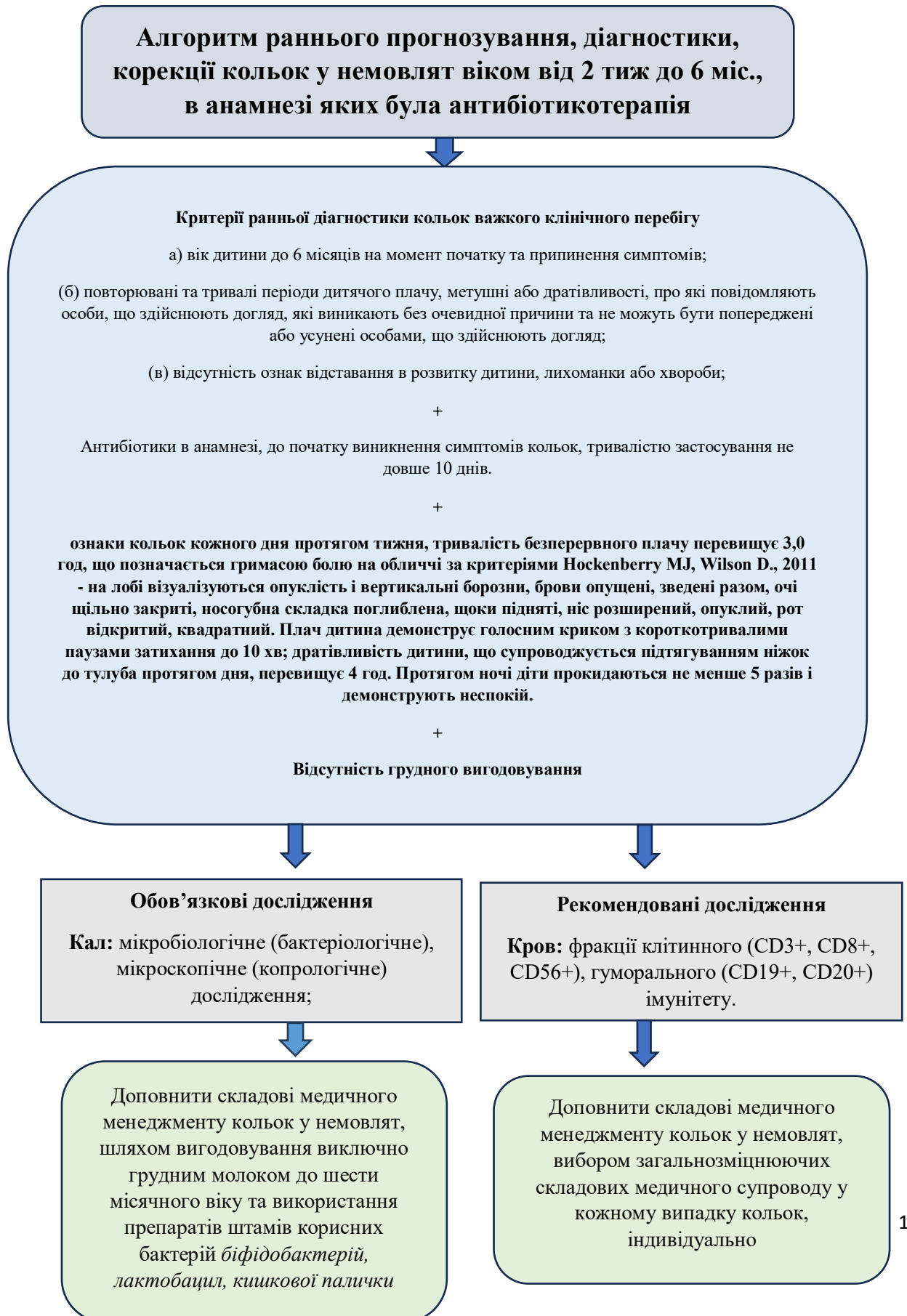
Основні положення та результати дослідження викладалися у навчальний процес (курси тематичного удосконалення: «Сучасні аспекти діагностики та лікування гастроентерологічних захворювань, що мають дебют в ранньому дитячому віці», «Нутриціологія в практиці педіатра», «Антибіотикотерапія в практиці педіатра», «Синдром блювоти і нудоти в дитячому віці - шлях від скарг до діагнозу» на кафедрі педіатрії та неонатології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького та впровадили в роботу відділень ТОВ КСМ «Біхелсі», Центр дитячої медицини, лікарня "Охматдит".

- М.М. Кісельова, О.С. Моштук. Особливості кольок у немовлят, які отримали антибіотики в пологовому будинку. Матеріали фахової науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченій Дню науки "Наукові дослідження та інновації в медицині: актуальні питання, відкриття і досягнення, яка відбулася 21 травня 2021 р. на базі ДУ "Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України", м. Харків. С.32. (Публікація тез).
- М.М. Кісельова, О.С. Моштук. Психологічний спокій батьків – запорука успішного супроводу кольок у немовлят». Матеріали у Українському журналі перинатології і педіатрії I науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні мультидисциплінарні питання перинатології, неонатології та педіатрії: клінічні і правові аспекти». С.18-19. (Публікація тез).
- Кісельова М.М., Моштук О.С. Ключові імунологічні аспекти грудного вигодовування. Матеріали XVI Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні аспекти модернізації науки: стан, проблеми, тенденції розвитку», яка відбулася дистанційно (07 грудня 2021 р., м. Тампере (Фінляндія), де опублікувала

доповідь тез на тему: «Ключові імунологічні аспекти грудного вигодовування».  
С.230-234. (Публікація тез).

## ДОДАТОК 3.

**АЛГОРИТМ РАНЬОГО ПРОГНОЗУВАННЯ, ДІАГНОСТИКИ, КОРЕКЦІЇ КОЛЬОК У НЕМОВЛЯТ ВІКОМ ВІД 2 ТИЖ ДО 6 МІС., В АНАМНЕЗІ ЯКИХ БУЛА АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ**



Додаток Б

ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Завідувач кафедри педіатрії

і неонатології ФПДО

Кісельова М.М.

«5» січня 2024 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Індивідуальна програма медичного обстеження клінічних проявів та перебігу кольок у немовлят, віком від 2 тиж до 6 міс., в анамнезі яких була антибіотикотерапія, шляхом проведення клініко - лабораторних досліджень, досліджуючи окремі фракції клітинного (CD3+, CD8+, CD56+), гуморального (CD19+, CD20+) імунітету.
- 2. Установа, автори.** Львівський медичний університет імені Данила Галицького, кафедра педіатрії і неонатології ФПДО, 79000, м. Львів, вул. П.Орлика, 4.  
Виконавці: Моштук О.С., Кісельова М.М.
- 3. Джерело інформації:** Особливості окремих показників клітинного і гуморального імунітету у немовлят з кольками, лікованих в анамнезі антибіотиками /О.С. Моштук, М.М.Кісельова. Лікарська справа Т 1,2024, С 5-14.DOI: <https://doi.org/10.31640/LS-2024-1-01>
  - 1.Місце впровадження:** кафедра педіатрії і неонатології ФПДО
  - 2.Термін впровадження:** 2024р.
  - 3.Кількість дітей:** 65
  - 4.Ефективність впровадження:** поглиблення розуміння патогенетичних механізмів проявів кольок, досліджуючи окремі фракції клітинного (CD3+, CD8+, CD56+), гуморального (CD19+, CD20+) імунітету при кольках різного ступеня важкості клінічних проявів, у немовлят віком від 2 тижнів до 6 місяців, які отримували антибіотикотерапію від народження до 6 місяців віку, що має нове науково-практичне значення для оцінки стану імунологічної реактивності немовлят і її потенційного врахування при розробці персоналізованого супроводу для кожного немовляти з кольками.
  - 5. Висновки і пропозиції:** дане обстеження рекомендувати до впровадження у практиці лікаря –педіатра та лікаря загальної практики-сімейної медицини.

**Відповідальний за впровадження /посада/:** старший лаборант Соколенко М.М.

«5» січня 2024 р.



**Алгоритм раннього прогнозування, діагностики, корекції колюк у немовлят віком від 2 тиж до 6 міс., в анамнезі яких була антибіотикотерапія**

**Критерії ранньої діагностики колюк важкого клінічного перебігу**

- а) вік дитини до 6 місяців на момент початку та припинення симптомів;
- (б) повторювані та тривалі періоди дитячого плачу, метушні або дратівливості, про які повідомляють особи, що здійснюють догляд, які виникають без очевидної причини та не можуть бути попереджені або усунені особами, що здійснюють догляд;
- (в) відсутність ознак відставання в розвитку дитини, лихоманки або хвороби;

+

Антибіотики в анамнезі, до початку виникнення симптомів колюк, тривалістю застосування не довше 10 днів.

+

ознаки колюк кожного дня протягом тижня, тривалість безперервного плачу перевищує 3,0 год, що позначається гримасою болю на обличчі за критеріями Hockenberry MJ, Wilson D., 2011 - на лобі візуалізуються опуклість і вертикальні борозни, брови опущені, зведені разом, очі щільно закриті, носогубна складка поглиблена, щоки підняті, ніс розширений, опуклий, рот відкритий, квадратний. Плач дитина демонструє голосним криком з короткотривалими паузами затихання до 10 хв; дратівливість дитини, що супроводжується підтягуванням ніжок до тулуба протягом дня, перевищує 4 год. Протягом ночі діти прокидаються не менше 5 разів і демонструють неспокій.

+

Відсутність грудного вигодовування

**Обов'язкові дослідження**

**Кал:** мікробіологічне (бактеріологічне), мікроскопічне (копрологічне) дослідження;

Доповнити складові медичного менеджменту колюк у немовлят, шляхом вигодовування виключно грудним молоком до шести місячного віку та використання препаратів штамів корисних бактерій *біфідобактерій*, *лактобацил*, *кишкової палички*

**Рекомендовані дослідження**

**Кров:** фракції клітинного (CD3+, CD8+, CD56+), гуморального (CD19+, CD20+) імунітету.

Доповнити складові медичного менеджменту колюк у немовлят, вибором загальнозміцнюючих складових медичного супроводу у кожному випадку колюк, індивідуально

Додаток 3. Алгоритм раннього прогнозування, діагностики, корекції колюк у немовлят віком від 2 тиж до 6 міс., в анамнезі яких була антибіотикотерапія

Додаток Б

ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

- Назва пропозиції для впровадження:** Індивідуальна програма медичного обстеження клінічних проявів та перебігу кольок у немовлят, віком від 2 тиж до 6 міс., в анамнезі яких була антибіотикотерапія, шляхом проведення клініко - лабораторних досліджень, досліджуючи окремі фракції клітинного (CD3+, CD8+, CD56+), гуморального (CD19+, CD20+) імунітету.
  - Установа, автори.** Львівський медичний університет імені Данила Галицького, кафедра педіатрії і неонатології ФПДО, 79000, м. Львів, вул. П. Орлика, 4.  
Виконавці: Моштук О.С., Кісельова М.М.
  - Джерело інформації:** Особливості окремих показників клітинного і гуморального імунітету у немовлят з кольками, лікованих в анамнезі антибіотиками /О.С. Моштук, М.М.Кісельова. Лікарська справа Т 1,2024, С 5-14.DOI: <https://doi.org/10.31640/LS-2024-1-01>
- 1.Місце впровадження: кафедра педіатрії і неонатології ФПДО  
2.Термін впровадження: 2024р.  
3.Кількість дітей: 69  
4.Ефективність впровадження: поглиблення розуміння патогенетичних механізмів проявів кольок, досліджуючи окремі фракції клітинного (CD3+, CD8+, CD56+), гуморального (CD19+, CD20+) імунітету при кольках різного ступеня важкості клінічних проявів, у немовлят віком від 2 тижнів до 6 місяців, які отримували антибіотикотерапію від народження до 6 місяців віку, що має нове науково-практичне значення для оцінки стану імунологічної реактивності немовлят і її потенційного врахування при розробці персоналізованого супроводу для кожного немовляти з кольками.  
5. Висновки і пропозиції: дане обстеження рекомендувати до впровадження у практиці лікаря –педіатра та лікаря загальної практики-сімейного лікаря.

Відповідальний за впровадження /посада/: старша медична сестра Руснак Л.М.

«27» травня 2024 р.

Руснак Л.М.



Додаток Б

ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Завідувач відділення №7

ТОВ КСМ «Біхелсі»

Мацуняк Я.І.

«15 лютого» 2024 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

- Назва пропозиції для впровадження:** Індивідуальна програма медичного обстеження клінічних проявів та перебігу кольок у немовлят, віком від 2 тиж до 6 міс., в анамнезі яких була антибіотикотерапія, шляхом проведення клініко - лабораторних досліджень, досліджуючи окремі фракції клітинного (CD3+, CD8+, CD56+), гуморального (CD19+, CD20+) імунітету.
  - Установа, автори.** Львівський медичний університет імені Данила Галицького, кафедра педіатрії і неонатології ФПДО, 79000, м. Львів, вул. П.Орлика, 4.  
Виконавці: Моштук О.С., Кісельова М.М.
  - Джерело інформації:** Особливості окремих показників клітинного і гуморального імунітету у немовлят з кольками, лікованих в анамнезі антибіотиками /О.С. Моштук, М.М.Кісельова. Лікарська справа Т 1,2024, С 5-14.DOI: <https://doi.org/10.31640/LS-2024-1-01>
    - Місце впровадження:** кафедра педіатрії і неонатології ФПДО
    - Термін впровадження:** 2024р.
    - Кількість дітей:** 70
    - Ефективність впровадження:** поглиблення розуміння патогенетичних механізмів проявів кольок, досліджуючи окремі фракції клітинного (CD3+, CD8+, CD56+), гуморального (CD19+, CD20+) імунітету при кольках різного ступеня важкості клінічних проявів, у немовлят віком від 2 тижнів до 6 місяців, які отримували антибіотикотерапію від народження до 6 місяців віку, що має нове науково-практичне значення для оцінки стану імунологічної реактивності немовлят і її потенційного врахування при розробці персоналізованого супроводу для кожного немовляти з кольками.
    - Висновки і пропозиції:** дане обстеження рекомендувати до впровадження у практиці лікаря –педіатра та лікаря загальної практики-сімейного лікаря.
- Відповідальний за впровадження /посада/:** медична сестра Джигота І.

«15 лютого» 2024 р.

