

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®]

ДИТИНИ

Том 19, № 4, 2024

ISSN 2224-0551 (print), ISSN 2307-1168 (online)

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС
95264
www.mif-ua.com

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

Том 19, № 4, 2024

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



ЦЕНТР ЛІКУВАННЯ СКОЛІОЗУ



AKSAMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

(044) 390 0055
AKSAMED.UA

Ліцензія МОЗ України серія АГ №599054 від 21.11.2011 р.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Дніпровський державний медичний університет
Донецький національний медичний університет



Здоров'я дитини
Child's Health

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований в липні 2006 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 19, № 4, 2024

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», JIC index, Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



mif-ua.com



Open Journal System

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 19, № 4, 2024

ISSN 2224-0551 (print), ISSN 2307-1168 (online)

Передплатний індекс 95264



Співзасновники: *Дніпровський державний медичний
університет, Донецький національний
медичний університет, Заславський О.Ю.*

Завідуюча редакцією

Купріненко Н.В.

Адреси для звертань

З питань передплати info@mif-ua.com
+38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби v_iliyina@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук. Наказ МОН України від 23.12.2022 р. № 1166. Категорія А

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет рішенням ученої ради Дніпровського державного медичного університету від 25.06.2024 р., протокол № 12

Реєстрація: ідентифікатор медіа R30-04853. Рішення Національної ради України з питань телебачення та радіомовлення № 1718 від 23.05.2024

Українською та англійською мовами

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 9,64
Зам. 2024-ч-138. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Тема: До редакції журналу «Здоров'я дитини»)

Тел.: +38 (067) 325-10-26

www.mif-ua.com

http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор
Абатуров Олександр Євгенович
(Дніпро, Україна)

Редакційна колегія

Бекетова Г.В. (Київ, Україна)
Больбот Ю.К. (Дніпро, Україна)
Волосовець О.П. — заступник головного редактора (Київ, Україна)
Гнатейко О.З. (Львів, Україна)
Дегтяр В.А. (Дніпро, Україна)
Іванов Д.Д. (Київ, Україна)
Карімджанов І.А. (Узбекистан)
Квашніна Л.В. (Київ, Україна)
Крамарьов С.О. (Київ, Україна)
Кривоустов С.П. (Київ, Україна)
Крючко Т.О. (Полтава, Україна)
Леженко Г.О. (Запоріжжя, Україна)
Овчаренко Л.С. (Запоріжжя, Україна)
Омельченко Л.І. (Київ, Україна)
Хайтович М.В. (Київ, Україна)
Чернишова О.Є. (Лиман, Україна)
Guggenbichler J. Peter (Німеччина)
Landrigan Philip J. (США)
Valenta Rudolf — заступник головного редактора (Австрія)
Vasylyeva Tetyana L. (США)
Yulish Yevgeniy I. — заступник головного редактора (Ізраїль)

Наукові консультанти

Антипкін Ю.Г. (Київ, Україна)
Аряєв М.Л. (Одеса, Україна)
Бережний В.В. (Київ, Україна)
Бондаренко І.М. (Дніпро, Україна)

Відповідальний секретар
Бабич В.Л. (Дніпро, Україна)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Дніпровський державний медичний університет, 2024
© Донецький національний медичний університет, 2024
© Заславський О.Ю., 2024



Child's Health

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 19, № 4, 2024

ISSN 2224-0551 (print), ISSN 2307-1168 (online)

Subscription index 95264 (in Ukraine)



Co-founder: *Dnipro State Medical University,
Donetsk National
Medical University, Zaslavsky O. Yu.*

Managing Editor *Kuprinenko N.V.*

Correspondence addresses

Subscription department info@mif-ua.com
Tel. +38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department
v_iliyana@ukr.net

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Order of the MES from 23.12.2022 № 1166

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of Dnipro State Medical University dated 25.06.2024, Protocol № 12

Registration: Media identifier R30-04853. Decision of the National Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting No 1718 dated 23.05.2024

In Ukrainian and English

Folio 60x84/8. Printer's sheet 9.64.
Order 2024-ch-138. Circulation 12 000 copies.

Editorial office address:
E-mail: medredactor.vdz@gmail.com
(Subject: Child's Health Journal)
Tel.: +38 (067) 325-10-26
www.mif-ua.com
http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O. Yu.
zaslavsky@i.ua
Publishing entity certificate
ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief
Aleksandr Abaturov
(Dnipro, Ukraine)

Editorial Board

Beketova H.V. (Kyiv, Ukraine)
Bolbot Yu.K. (Dnipro, Ukraine)
Volosovets O.P. — Deputy Editor-in-Chief
(Kyiv, Ukraine)
Gnateiko O.Z. (Lviv, Ukraine)
Digtyar V.A. (Dnipro, Ukraine)
Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)
Karimdjanov Ilkhamdjan A. (Uzbekistan)
Kvashnina L.V. (Kyiv, Ukraine)
Kramarov S.O. (Kyiv, Ukraine)
Krivopustov S.P. (Kyiv, Ukraine)
Kryuchko T.A. (Poltava, Ukraine)
Lezhenko G.O. (Zaporizhzhia, Ukraine)
Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia, Ukraine)
Omelchenko L.I. (Kyiv, Ukraine)
Khaitovych M.V. (Kyiv, Ukraine)
Chernyshova O.Ye. (Lyman, Ukraine)
Guggenbichler J. Peter (Germany)
Landrigan Philip J. (USA)
Valenta Rudolf — Deputy Editor-in-Chief
(Austria)
Vasylyeva Tetyana L. (USA)
Yulish Yevgeniy I. — Deputy Editor-in-Chief
(Israel)

Academic Advisor

Antipkin Yu.H. (Kyiv, Ukraine)
Aryayev M.L. (Odesa, Ukraine)
Berezhny V.V. (Kyiv, Ukraine)
Bondarenko I.M. (Dnipro, Ukraine)

Executive Secretary

Babych V.L. (Dnipro, Ukraine)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Dnipro State Medical University, 2024
© Donetsk National Medical University, 2024
© Zaslavsky O. Yu., 2024

Зміст

Оригінальні дослідження

Антипкін Ю.Г., Абатуров О.Є., Медведовська Н.В., Денисюк Л.І., Мірошников О.О., Бондаренко Н.Ю. Запобігання порушенням функцій зору в шкільному віці: погляд на проблему вчителів середньої школи	7
Бекетова Г.В., Климова Ю.В. Харчування в підтримці здорового скелета	14
Турчина С.І., Нікітіна Л.Д., Костенко Т.П., Чумак С.О., Волкова Ю.В. Частота коморбідної тиреоїдної патології в підлітків із цукровим діабетом 1-го типу, які опинились у несприятливих умовах війни в Україні.....	23
Аряев М.Л., Сеньківська Л.І., Сеньківська Ю.Д. Програма оптимізації виявлення дефіциту гормону росту у дітей та підвищення комплаєнтності до замісної терапії	28
Бадня К.І., Зосімов А.М., Асоян І.М., Кондратюк В.В., Навет Т.І., Ходош Е.М., Макаренко В.Д. Фактори постембріонального онтогенезу: зв'язок з ефективністю хіміопрофілактики туберкульозу в дітей	33
Белоусова О.Ю., Павленко Н.В., Волошин К.В., Солодовниченко І.Г., Бабаджанян О.М., Шутова О.В., Волошина Л.Г., Ганзій О.Б. Дитину турбує печія: сучасні погляди на проблему і можливості немедикаментозної підтримки	39
Грищенко Н.В., Ковальчук О.Л. Моніторинг рівня задоволеності якістю підготовки з педіатрії здобувачів освіти за спеціальністю 222 «Медицина» факультету підготовки іноземних громадян Національного медичного університету імені О.О. Богомольця	48
Марушко Ю.В., Марушко Т.В., Дмитришин О.А., Бовкун О.А., Іовіца Т.В., Дмитришин Б.Я. Особливості стану здоров'я дітей після перенесених гострих респіраторних вірусних інфекцій: погляд на проблему, шляхи вирішення...	54

Contents

Original Researches

Y.G. Antypkin, A.E. Abatur, N.V. Medvedovska, L.I. Denysiuk, O.O. Miroshnikov, N.Y. Bondarenko Prevention of vision disorders at school age: view of secondary school teachers on the problem	7
H.V. Beketova, Yu.V. Klymova Nutrition to support a healthy skeleton	14
S.I. Turchyna, L.D. Nikitina, T.P. Kostenko, S.O. Chumak, Y. Volkova Frequency of comorbid thyroid pathology in adolescents with type 1 diabetes, who exposed to adverse war conditions in Ukraine	23
M.L. Aryayev, L.I. Senkivska, Y.D. Senkivska Program to optimise detecting growth hormone deficiency in children and increase adherence to replacement therapy	28
K.I. Bodnia, A.M. Zosimov, I.M. Asoyan, V.V. Kondratyuk, T.I. Navet, E.M. Khodosh, V.D. Makarenko Factors of postembryonic ontogeny: relationship with the effectiveness of tuberculosis chemoprophylaxis in children	33
O.Yu. Belousova, N.V. Pavlenko, K.V. Voloshyn, I.G. Solodovnichenko, O.M. Babadzhanian, O.V. Shutova, L.G. Voloshyna, O.B. Hanzii A child is worried about heartburn: modern views on the problem and possibilities of non-pharmacological support	39
N.V. Gryshchenko, O.L. Kovalchuk Monitoring the level of satisfaction with the quality of training in pediatrics of undergraduates on the specialty 222 "Medicine" of the Faculty for Training of Foreign Citizens of the Bogomolets National Medical University	48
Yu.V. Marushko, T.V. Marushko, O.A. Dmytryshyn, O.A. Bovkun, T.V. Iovitsa, B.Ya. Dmytryshyn Peculiarities of children's health status after acute respiratory viral infections: a look at the problem, ways to solve it	54



НУКС ВОМІКА-ГОМАКОРД / ХЕПЕЛЬ / ХЕПЕЛЬ Н

Лікарські засоби

Дія^{1,3}

- Протизапальна
- Спазмолітична
- Жовчогінна

Показання

- Функціональні порушення з боку ШКТ (шлунково-кишковий тракт)¹
- Гастрит, дуоденіт¹
- Виразка шлунка¹
- Виразковий коліт¹
- Дивертикуліт¹
- Дисбіоз кишечника, метеоризм¹
- Функціональні порушення печінки¹⁻³
- Хронічний гепатит³
- Хронічний холецистит³
- Холангіт та ЖКХ (жовчнокам'яна хвороба)³
- Хронічний ентерит³
- Хронічний коліт³

1 – Нукс Воміка-Гомакорд – від 2 років;

2 – Хепель – від народження;

3 – Хепель Н – від 12 років.



Інформація про лікарські засоби призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарські засоби та повний перелік можливих побічних реакцій вказані в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів.

Нукс Воміка-Гомакорд, краплі оральні. РП UA/3126/01/01 від 20.07.2020. Склад. Діючі речовини: 100 г препарату містять: Bryonia D30, Bryonia D200, Bryonia D1000, Bryonia D2, Bryonia D6, Bryonia D10, Bryonia D15, Citrullus colocynthis D3, Citrullus colocynthis D10, Citrullus colocynthis D30, Citrullus colocynthis D200, Lycopodium clavatum D10, Lycopodium clavatum D30, Lycopodium clavatum D200, Lycopodium clavatum D1000, Lycopodium clavatum D3, Strychnos nux-vomica D30, Strychnos nux-vomica D15, Strychnos nux-vomica D10, Strychnos nux-vomica D200, Strychnos nux-vomica D1000, Strychnos nux-vomica D2; допоміжні речовини: етанол 96%, вода очищена. Препарат містить 35 % об. етанолу 96%. 1 мл препарату містить 21 краплю. Побічні реакції. В осіб з підвищеною індивідуальною чутливістю до компонентів препарату можливі такі алергічні реакції, як кропив'янка, свербіж.

Хепель, таблетки. РП UA/7887/01/01 від 22.12.2017. Склад. Діючі речовини: 1 таблетка містить: Chelidonium majus D4, Cinchona pubescens D3, Citrullus colocynthis D6, Lycopodium clavatum D3, Myristica fragrans D4, Phosphorus D6, Silybum marianum D2, Veratrum album D6; допоміжні речовини: магнію стеарат; лактоза, моногідрат. Побічні реакції. У поодиноких випадках можливі реакції гіперчутливості.

Хепель Н, розчин для ін'єкцій. РП UA/5818/01/01 від 20.03.2017. Склад. Діючі речовини: 1,1 мл розчину містить: Chelidonium majus D6, Cinchona pubescens D2, Citrullus colocynthis D5, Lycopodium clavatum D2, Myristica fragrans D3, Phosphorus D5, Silybum marianum D1, Veratrum album D5; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції. У поодиноких випадках можуть виникати реакції гіперчутливості після застосування препаратів, що містять хінін або хіндин.

Виробник: «Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ» / Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина). Макет затверджено Замовником ТОВ «УКРАЇНЬСЬКА АКАДЕМІЯ БІОЛОПІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 02.07.2024 р.

На допомогу педіатру

- Марушко Ю.В., Писарев А.О., Куріліна Т.В., Бовкун О.А.*
Роль вітаміну К у патології новонароджених і дітей молодшого віку (огляд літератури)..... 67
- Чистик Т.*
Відтермінування антимікробної терапії при інфекційних запальних процесах внутрішніх органів 75
- Бекетова Г.В., Мозгова Г.П., Бекетова Н.В.*
Постковідний синдром у дітей і підлітків: що нового в підходах до запобігання психологічним, нейровегетативним і фізичним проявам та їх корекції? 81

Випадок із практики

- Булат Л.М., Лисунець О.В., Дідик Н.В.*
Особливості грудного періоду в передчасно народжених дітей (клінічний випадок)..... 87

Огляд літератури

- Слюсар Н.А., Волосовець О.П., Кривопустов С.П., Салтанова С.Д.*
Вплив нейротрансмітерів на перебіг функціональних гастроінтестинальних розладів, асоційованих з порушеннями емоційно-вольової сфери, що обумовлені стресом, у дітей 92
- Абатуров О.Є., Нікуліна А.О., Русакова О.О.*
Аберантне метилювання ДНК, пов'язане з розвитком метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки 103
- Мокія-Сербіна С.О., Фесенко В.І.*
Орофарингеальний кандидоз — міждисциплінарні аспекти медицини дитинства 116

To Help the Pediatrician

- Y.V. Marushko, A.O. Pysariev, T.V. Kurilina, O.A. Bovkun*
The role of vitamin K in the pathology of newborns and infants (literature review) 67
- T. Chistyuk*
Delayed antimicrobial therapy for infectious inflammatory processes of internal organs..... 75
- G.V. Beketova, G.P. Mozgova, N.V. Beketova*
Post-COVID-19 syndrome in children and adolescents: what is new in approaches to the prevention and correction of psychological, neuro-vegetative and physical manifestations? ... 81

Case Report

- L.M. Bulat, O.V. Lysunets, N.V. Didyk*
Particulars of breastfeeding age in preterm child (case report) 87

Review of Literature

- N.A. Sliusar, O.P. Volosovets, S.P. Kryvopustov, S.D. Saltanova*
The effect of neurotransmitters on the course of functional gastrointestinal disorders associated with emotional volitional disturbances caused by stress in children 92
- O.E. Abaturov, A.O. Nikulina, O.O. Rusakova*
Aberrant DNA methylation associated with the development of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease 103
- S.O. Mokia-Serbina, V.I. Fesenko*
Oropharyngeal candidiasis — interdisciplinary aspects of childhood medicine 116



УДК 617.75:373.5

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.4.2024.1702>

Антипкін Ю.Г.¹, Абатуров О.Є.², Медведовська Н.В.³, Денисюк Л.І.^{4,5}, Мірошников О.О.¹, Бондаренко Н.Ю.¹

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна

²Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

³Національна академія медичних наук України, м. Київ, Україна

⁴Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», м. Київ, Україна

⁵Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Запобігання порушенням функцій зору в шкільному віці: погляд на проблему вчителів середньої школи

Резюме. *Актуальність.* Актуальність дослідження обумовлена важливістю збереження повноцінних функцій зору з дитинства, що дозволяє в підлітковому й дорослому віці мати здорове зорове сприйняття для якісного життя, навчання і працездатності. Проблема набуває світового значення, адже, за прогнозами міжнародних експертів, поширення офтальмологічної патології у 2050 році сягне таких масштабів, що практично третина населення планети матиме порушення функцій зору, переважна більшість яких діагностується вже в дитячому віці. Наукові дослідження виявляють зростання частоти виникнення порушень функцій зору саме серед дітей шкільного віку. Так, серед першокласників виявляється до 8–10 % дітей з діагностованою офтальмологічною патологією, а після завершення навчання в школі цей показник може зрости до 30–50 %. **Метою** дослідження стало вивчення обізнаності вчителів і викладачів середніх освітніх навчальних закладів (школи, ліцеї) щодо проблем порушення функцій зору серед школярів, їх ставлення до проблеми й готовності долучитися до участі в профілактичних заходах. **Матеріали та методи.** Матеріалами для дослідження слугували результати соціологічного дослідження освітян навчальних закладів середньої освіти (викладачів, вчителів шкіл і ліцеїв) з усіх областей України (усього аналізу підлягало 6215 анкет). Як інструмент для проведення соціологічного дослідження була розроблена «Анкета опитування освітян середньої школи щодо їх інформованості та готовності взяти участь у профілактичних програмах зі збереження зору з дитинства». Процедура заповнення анкети передбачала співбесіду з інтерв'юером, який в усній формі інформував про мету, завдання соціологічного дослідження, його анонімність. Лише після отримання попередньої добровільної усної згоди на участь у дослідженні респондентам пропонували переходити до заповнення анкети, яке займало в середньому 15–20 хв. Методами дослідження були: соціологічне опитування, аналітико-синтетичний, медико-статистичний, зокрема, останній використовувався для розрахунку репрезентативності й вірогідності результатів опитування. **Результати** дослідження доводять важливість участі освітян середньої школи в профілактичних заходах із запобігання порушенням зорових функцій у дітей шкільного віку. При високій готовності викладачів і вчителів середньої школи долучатися до профілактичних активностей їх обізнаність із питань запобігання порушенням функцій зору серед школярів виявилась недостатньою, як і рівень профілактичної роботи медичного персоналу в школах. З'ясовано, що переважна більшість освітян впевнені, що працівник шкільної освіти повинен мати знання про ознаки порушення зору в дітей ($90,46 \pm 0,37\%$), брати участь у профілактичних заходах і бути знайомим з гігієнічними нормами зорового навантаження в дитячому віці ($86,39 \pm 0,43\%$). Переважна більшість респондентів висловилися про доцільність запровадження регулярного системного на-

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Медведовська Наталія Володимирівна, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, начальник Науково-координаційного управління апарату Президії НАМН України, вул. Герцена, 12, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: medvedovskyy@ukr.net, sci_coord@amnu.gov.ua; тел.: +380 (44) 489-36-53, +380 (44) 489-60-98, +380 (66) 100-48-94

For correspondence: Natalia Medvedovska, MD, DSc, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Scientific Coordination Department of the Presidium of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Hertsena st., 12, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: medvedovskyy@ukr.net, sci_coord@amnu.gov.ua; phone: +380 (44) 489-36-53, +380 (44) 489-60-98, +380 (66) 100-48-94

Full list of authors information is available at the end of the article.

гляду за функціями зору в дітей шкільного віку ($99,40 \pm 0,10$ %) і підтримку реалізації державних профілактичних програм зі збереження зору з дитинства в Україні ($97,38 \pm 0,20$ %), самокритично визнаючи потребу в інформаційній підтримці щодо виявлення ознак, симптомів цих захворювань у дітей ($71,7 \pm 0,57$ %). **Висновки.** Розлади зорових функцій у дітей різного віку мають велике медико-соціальне значення, тому що впливають на формування порушень соціалізації та працездатності людини. Результати дослідження відкривають перспективу залучення освітян середньої школи до заходів міжгалузевих комплексних програм із запобігання розвитку офтальмологічної патології серед дітей шкільного віку. Наукового обґрунтування потребує пошук ефективних шляхів інформаційної підтримки освітян з питань сучасних профілактичних технологій, факторів ризику формування порушень функцій зору в школярів з метою запобігання стигматизації дітей із вадами й порушеннями зору в їх середовищі.

Ключові слова: офтальмологічна патологія; вчителі середньої школи; діти з порушеннями функцій зору; організація надання медичної допомоги; міжгалузева взаємодія

Вступ

Проблема збереження повноцінними функцій зору з дитинства набуває світового значення та актуальності.

Результати наукових розрахунків експертів світового рівня свідчать про тенденції зростання поширеності офтальмологічної патології, яка до 2050 року торкнеться третини населення планети (понад 4,8 млрд осіб). Зростання частоти виникнення порушень функцій зору відбувається саме серед дітей шкільного віку (серед першокласників виявляється до 8–10 % дітей з діагностованою офтальмологічною патологією, а після завершення навчання в школі цей показник може зростати до 30–50 %), що має вплив на порушення зорового сприйняття, навчання і працездатності дитини в підлітковому і дорослому віці. Серед дітей шкільного віку збільшення офтальмологічної патології зумовлене зростанням поширеності аномалій рефракції, зокрема міопії. Період, у якому діагностується найбільша кількість випадків міопії, припадає на вік 7–14 років. Міопія, діагностована в ранньому дитячому віці, за рахунок більшої тривалості періоду прогресування доведено частіше призводить до формування аномалій рефракції середнього та високого ступенів, для яких характерними є ускладнення у вигляді змін на сітківці, відшарування сітківки, макулопатії і змін диска зорового нерва [3, 4, 12, 13, 21].

Одночасно продовжує зростати навантаження на зоровий аналізатор людини у зв'язку з бурхливим технічним прогресом, розвитком і все ширшим упровадженням ІТ-технологій у навчання й буденне життя. Тому залишається актуальним вивчення можливості запровадження комплексних міжсекторальних програм або заходів із запобігання розвитку порушень функцій зорового аналізатора за участю медиків, освітян середньої школи, самих учнів і їхніх батьків [7, 15].

Метою нашого дослідження стало вивчення обізнаності вчителів і викладачів середніх освітніх навчальних закладів (школи, ліцеї) щодо проблем порушення функцій зору серед школярів, їхнього ставлення до проблеми й готовності долучитися до участі в профілактичних заходах.

Матеріали та методи

Матеріалами для дослідження слугували результати соціологічного дослідження освітян навчальних закладів середньої освіти з усіх областей України (виклада-

чів, вчителів шкіл і ліцеїв). Усього до опитування було залучено 6350 респондентів, подальший аналіз заповнених анкет виявив у 135 (2,12 %) з них недоліки та пропуски заповнення, а тому подальшому аналізу підлягали відповіді на запитання 6215 анкет. Для добровільної участі в науковому дослідженні залучалися вчителі й викладачі середніх навчальних закладів (шкіл і ліцеїв), які щоденно взаємодіють зі школярами різного віку. Практично вдалося залучити до опитування освітян з усіх без винятку областей України. Проведенню соціологічного дослідження передувало пілотне дослідження (50 одиниць) інструменту для його проведення, яким стала «Анкета опитування освітян середньої школи щодо їх інформованості та готовності взяти участь у профілактичних програмах зі збереження зору з дитинства». Процедура заповнення анкети респондентами передбачала проведення попереднього усного інформування про мету, завдання соціологічного дослідження, його анонімність, і лише після отримання усної добровільної згоди на участь у ньому респондентам видавалися анкети. При проведенні соціологічного опитування залучалася допомога інтерв'юєрів, хоча безпосереднє заповнення граф анкети відбувалося респондентом самостійно. Заповнення анкети займало в середньому 15–20 хв. Методами дослідження були: соціологічне опитування, аналітико-синтетичний, медико-статистичний, зокрема, останній використовувався для розрахунку репрезентативності й вірогідності результатів опитування.

Результати

Аналіз отриманих первинних даних за результатами спланованого й проведеного соціологічного дослідження доводить важливість участі освітян середньої школи в профілактичних заходах із запобігання порушенням зорових функцій у дітей шкільного віку.

Характеристика групи респондентів, які виявили бажання долучитися до соціологічного дослідження, дозволяє констатувати переважання серед освітян середньої школи жінок ($92,71 \pm 0,33$ %), в основному працездатного віку 25–54 роки ($78,66 \pm 0,52$ %) з вищою педагогічною освітою ($95,11 \pm 0,27$ %), значним досвідом і стажем освітньої діяльності ($25,68 \pm 0,55$ % зазначили, що працюють вчителем від 26 до 35 років, $24,55 \pm 0,55$ % мали стаж роботи 16–25 років, $24,75 \pm 0,55$ % мали стаж педагогічної роботи від 6 до 15 років) (табл. 1).

Більшість освітян у своїх відповідях на питання анкети зазначили, що, на їхню думку, працівник середньої школи повинен мати знання про ранні ознаки появи порушень зорових функцій у дітей ($90,46 \pm 0,37 \%$) і високо оцінили свої знання про гігієнічні норми зорового навантаження в дитячому віці ($86,39 \pm 0,43 \%$). Ще $7,84 \pm 0,34 \%$ опитаних, навпаки, відзначили, що порушення зору в дітей, знання про їх перші прояви й ознаки є суто медичною проблемою.

У більшості середніх освітніх закладів наявний медичний персонал, переважно медична сестра (лише $17,84 \pm 0,49 \%$ зазначили відсутність медичного персоналу в освітньому закладі), в обов'язки якого, зокрема, входить робота з профілактики порушень функцій зору серед дітей. Повноту і якість такої профілактичної роботи в школі вважають достатньою половина опитаних ($54,79 \pm 0,63 \%$) вчителів, ще третина ($39,52 \pm 0,62 \%$) вважають її обсяги недостатніми, а $5,70 \pm 0,29 \%$ респондентів взагалі дали їй категоричну негативну оцінку.

Майже всі освітяни середньої школи знайомі з факторами ризику виникнення хвороб ока та його додаткового апарату в дитячому віці, тому свідомо віддають перевагу активним іграм на свіжому повітрі та захо-

чують школярів до них ($94,16 \pm 0,30 \%$), інформують дітей про безпеку виникнення хвороб і травм ока ($94,92 \pm 0,28 \%$). Найбільш поширеними хворобами очей у дитячому віці вчителі вважають: аномалії рефракції, такі як міопія (короткозорість) ($75,74 \pm 0,54 \%$), астигматизм ($35,72 \pm 0,61 \%$) і далекозорість ($48,70 \pm 0,63 \%$); кон'юнктивіти ($68,19 \pm 0,59 \%$); косокість ($66,32 \pm 0,60 \%$); ячмінь ($57,01 \pm 0,63 \%$); травми ока ($55,40 \pm 0,63 \%$) (табл. 2).

Серед імовірних ситуацій, які можуть бути розцінені як перші прояви порушень функцій зору в дитини, вчителі відзначили появу головного болю, особливо при тривалому зоровому навантаженні ($94,59 \pm 0,29 \%$); звички присуватися (підходити) ближче, щоб роздивитися деталі зображення/предмета ($92,24 \pm 0,34 \%$); зниження успішності школяра через неможливість чіткого копіювання з дошки ($78,95 \pm 0,52 \%$); сповільнення читання і письма ($72,07 \pm 0,57 \%$); сповільнення впізнавання літер, невпевненість рухів при малюванні ($71,30 \pm 0,57 \%$); звички терти очі руками ($69,69 \pm 0,58 \%$) і горбитися при малюванні (письмі) з появою викривлення або порушення постави ($69,44 \pm 0,58 \%$) (табл. 3).

Дослідження знань про фактори ризику, які мають доведений вплив на формування офтальмологічної

Таблиця 1. Результати соціологічного опитування щодо тривалості педагогічного трудового стажу роботи опитаних вчителів шкіл/ліцеїв

Трудовий стаж	Абс.	Питома вага, %
Від 0 до 5 років	926	$14,90 \pm 0,45 \%$
Від 6 до 15 років	1538	$24,75 \pm 0,55 \%$
Від 16 до 25 років	1526	$24,55 \pm 0,55 \%$
Від 26 до 35 років	1596	$25,68 \pm 0,55 \%$
Від 36 до 45 років	560	$9,01 \pm 0,36 \%$
Від 46 років	69	$1,11 \pm 0,13 \%$

Таблиця 2. Результати соціологічного опитування вчителів шкіл/ліцеїв щодо найбільш поширених у дитячому віці захворювань очей

Захворювання очей	Абс.	Питома вага, %
Катаракта	724	$11,65 \pm 0,41$
Глаукома	437	$7,03 \pm 0,32$
Кон'юнктивіт	4238	$68,19 \pm 0,59$
Косокість	4122	$66,32 \pm 0,60$
Алергічні захворювання очей	2984	$48,01 \pm 0,63$
Травми ока	3443	$55,40 \pm 0,63$
Астигматизм	2220	$35,72 \pm 0,61$
Ячмінь	3543	$57,01 \pm 0,63$
Міопія (короткозорість)	4707	$75,74 \pm 0,54$
Далекозорість	3027	$48,70 \pm 0,63$
Синдром сухого ока	1450	$23,33 \pm 0,54$
Блефарит	272	$4,38 \pm 0,26$
Інші	119	$1,91 \pm 0,17$

патології в дітей, виявили, що освітяни інформовані про вплив: обтяженої спадковості ($91,63 \pm 0,35 \%$); характеру харчування ($58,25 \pm 0,63 \%$); недостатнього освітлення при зоровому навантаженні зблизька ($97,80 \pm 0,19 \%$).

При оцінці знань освітян про прояви офтальмологічної патології або зміни поведінки дитини під впливом розвитку порушень функцій зору виявилось, що лише незначна кількість освітян відзначала в своїй практиці: схильність дітей, які мають проблеми із зором, до усамітнення ($37,41 \pm 0,61 \%$), при цьому більша половина ($58,50 \pm 0,63 \%$) респондентів ніколи цього не помічали. Майже половина ($43,17 \pm 0,63 \%$) відзначили, що звертали увагу, як діти дражняться і ображають однолітків, які мають порушення функцій зору (наприклад, носять окуляри). Майже всі вчителі ($95,98 \pm 0,25 \%$) підтримують думку про те, що діти з вадами зору мають зростати і навчатися разом з однолітками, вважаючи їх окреме навчання недоцільним. При цьому $71,70 \pm 0,57 \%$ вчителів середньої школи відзначили, що потребують інформаційної підтримки з питань профілактики факторів ризику, виявлення ознак і симптомів офтальмологічної патології серед дітей шкільного віку. Найбільш доступними джерелами інформації, яким вони довіряють і якими користуються, є: інтернет ($74,18 \pm 0,56 \%$) і періодичні видання ($38,92 \pm 0,62 \%$); медичний персонал, зокрема сімейні лікарі ($52,74 \pm 0,63 \%$), інші лікарі ($35,21 \pm 0,61 \%$).

Практично всі респонденти повністю погоджувалися з думкою про необхідність регулярної перевірки зору в дитячому віці ($99,4 \pm 0,1 \%$), виражаючи підтримку запровадженню саме системного підходу, наприклад такого, як державна профілактична програма зі збереження зору з дитинства в Україні ($97,38 \pm 0,20 \%$).

Отже, за результатами проведеного нами соціологічного дослідження виявилось, що при високій готовності викладачів і вчителів середньої школи долучатися до профілактичних активностей їх обізнаність із питань запобігання порушенням функції зору серед школярів є недостатньою, як і рівень профілактичної роботи ме-

дичного персоналу в школах. Переважна більшість респондентів висловилися за доцільність запровадження регулярного системного нагляду за функціями зору в дітей шкільного віку ($99,4 \pm 0,1 \%$) і підтримку реалізації державних профілактичних програм зі збереження зору з дитинства в Україні ($97,38 \pm 0,20 \%$), самокритично визнаючи потребу в інформаційній підтримці щодо виявлення ознак, симптомів цих захворювань у дітей ($71,70 \pm 0,57 \%$).

Обговорення

У сучасних умовах значного поширення факторів ризику розвитку порушень функцій зору з дитячого віку зупинка виявлених негативних тенденцій потребує застосування оновлених підходів до вирішення проблеми. І логічно, що країни світу об'єднують свої зусилля в боротьбі зі зростанням поширеності хвороба ока і його додаткового апарату серед різних верств населення, у тому числі дитячого. Так, результати реалізації Глобального плану дій із запобігання порушенню зору у світі (2010–2019 рр.) показали, що намічені світові цілі (скорочення на 25 % катаракти і некорегованих аномалій рефракції) були досягнуті не повністю, високою залишається ймовірність подальшого зростання поширеності офтальмологічної патології у світі, зростає кількість дітей з порушенням зору, слабобаченням і сліпотою. Такі результати вимагають від місцевих служб охорони здоров'я застосування ефективних стратегій, розробка яких має враховувати регіональні особливості формування виявлених тенденцій [1, 4, 12, 13, 21].

Значна кількість публікацій присвячена профілактиці порушень зору в дітей і підлітків, проте питання взаємодії освітян і медиків щодо їх спільної участі в програмах або заходах залишаються вивченими недостатньо. Попри доведений вплив численних чинників ризику, наявність яких напряму пов'язана із сучасним освітнім процесом, оздоровчі педагогічні програми, реалізація яких дозволяла б запобігати впливу доведених чинників ризику порушень зору в школярів,

Таблиця 3. Результати соціологічного опитування вчителів шкіл/ліцеїв щодо інформованості про ознаки й можливі прояви порушення функцій зору в дитини

Ознака	Так		Ні	
	Абс.	%	Абс.	%
Чи пов'язуєте ви можливість впливу поганого зору дитини на появу:				
— головного болю при тривалому зоровому навантаженні	5879	$94,59 \pm 0,29$	336	$5,41 \pm 0,29$
— звички присуватися/підходити ближче, щоб роздивитися деталі зображення/предмета	5733	$92,24 \pm 0,34$	482	$7,76 \pm 0,34$
— сповільнення читання і письма	4479	$72,07 \pm 0,57$	1736	$27,93 \pm 0,57$
— звички терти очі руками	4331	$69,69 \pm 0,58$	1884	$30,31 \pm 0,58$
— сповільнення впізнавання літер, невпевненість рухів при малюванні	4431	$71,30 \pm 0,57$	1784	$28,70 \pm 0,57$
— звички горбитися при малюванні/письмі, викривлення або порушення постави	4316	$69,44 \pm 0,58$	1899	$30,56 \pm 0,58$
— зниження успішності через неможливість чіткого копіювання з дошки	4907	$78,95 \pm 0,52$	1308	$21,05 \pm 0,52$

відсутні. Натомість розроблені й пропонуються до впровадження різні здоров'язберігаючі технології профілактики порушень зору серед дітей і підлітків. Хоча самі освітяни, які їх упроваджують, відзначають, що чинниками, які негативно впливають на орган зору в школярів, залишаються: ускладнення шкільних програм; використання нових педагогічних технологій, підтримане розвитком інформаційних, комп'ютерних технологій; нераціональна організація навчального процесу [19].

Некореговані порушення функцій зору з дитинства чинять необоротний вплив на формування особистості, зумовлюючи зниження якості життя, такі діти сприймають своє оточення менш дружнім, частіше схильні до усамітнення [6, 7, 20]. Сучасними науковими дослідженнями доведено вплив офтальмологічної патології на можливість дитини гармонійно розвиватися (фізично, розумово і психоемоційно), засвоювати новий матеріал, навчатися, здобувати різні практичні навички спілкування і соціалізації. Доведено порівняно менша фізична активність дітей і молоді з порушенням функцій зору [2], показано, що молодь зі встановленим діагнозом хвороб ока та його додаткового апарату більш схильна до низької фізичної активності, меншої фізичної витривалості, гіподинамії, надмірної ваги з характерною надмірною тривалістю так званого екранного часу, що ще раз привертає увагу до потреби врахування цих особливостей під час освітнього процесу в середній школі [2, 6, 7, 15].

Своєчасне виявлення офтальмологічної патології, її корекція дозволяють запобігти втраті компонентів якості життя, когнітивного, психологічного і освітнього благополуччя дітей. Актуальності набувають дослідження сучасних медико-профілактичних стратегій, запровадження яких на практиці дозволило б забезпечувати високу ефективність організації надання медичної допомоги дітям, у поєднанні з офтальмологічним наглядом і своєчасною корекцією порушень зору [3, 5, 8–11, 14, 18].

Залучення до цього процесу служб громадського здоров'я, зусиль медичних і освітніх закладів потребує застосування комплексного системного міжсекторального підходу з планування і реалізації означених програм, яким має передувати з'ясування готовності всіх учасників долучитися до них. У даній статті ми вивчили ставлення освітян до проблеми розвитку і прогресування хвороб ока і додаткового апарату серед дітей шкільного віку, з'ясували їх інформованість із цього питання, а також готовність долучитися до планування і реалізації відповідних профілактичних заходів або програм на регіональному рівні.

Описані в цій публікації результати відповідають аналогічним закордонним дослідженням, на підставі яких розробляються комплексні медико-профілактичні інтервенції, щоправда, за кордоном вони доповнюються дослідженням стигматизації в освітньому середовищі дітей з порушенням функцій зору, а також вивченням батьківського стресу при діагностиці офтальмологічної патології в дитини дошкільного або раннього шкільного віку [7, 14, 18].

Результати запроваджених медико-профілактичних програм перевірки зору в дітей шкільного віку, у тому числі безпосередньо в школах, довели їхню доцільність, незважаючи на триваючі дискусії щодо частоти та віку, у якому доцільно запроваджувати обов'язковий скринінг функцій зору дітей. У більшості дітей ранне виявлення проблеми із зором з одночасним призначенням необхідної корекції привело до поліпшення якості життя й успішності. Одночасний міжсекторальний системний вплив медиків (призначеної офтальмологічної корекції), освітян і родин, у яких зростають діти (сприяння поліпшенню фізичної форми дітей, перебуванню дитини на свіжому повітрі, раціональному режиму сну, розпорядку дня і харчування) в комплексі сприятимуть збільшенню соціальних навичок, підвищенню фізичної витривалості дітей з порушенням функцій зору [12, 13].

Необхідні подальші дослідження шляхів оптимізації програм освітнього навантаження і фізичного виховання дітей з діагностованими порушеннями зору, сліпоту і слабобаченням з обґрунтуванням одночасного призначення лікувально-діагностичних процедур, необхідної корекції та консультативного супроводу за участі вчителів, медиків, дитячих психологів.

Отримані дані можуть стати підставою для вивчення умов залучення освітян середньої школи до заходів міжгалузевих комплексних програм із запобігання розвитку офтальмологічної патології серед дітей шкільного віку.

Висновки

1. Розлади зорових функцій у дітей різного віку мають велике медико-соціальне значення через вплив на формування порушень соціалізації та працездатності людини. Результати дослідження відкривають перспективу залучення освітян середньої школи до заходів міжгалузевих комплексних програм із запобігання розвитку офтальмологічної патології серед дітей шкільного віку.

2. Актуальним залишається пошук ефективних шляхів інформаційної підтримки освітян щодо питань сучасних профілактичних технологій, факторів ризику формування порушень функцій зору в школярів з метою запобігання стигматизації дітей з вадами й порушенням зору в освітньому середовищі, удосконалення організації надання первинної медичної та спеціалізованої офтальмологічної допомоги дітям, зокрема щодо об'єднання зусиль освітньої і медичної галузі в посиленні первинної профілактики хвороб органа зору.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Afarid M, Molavi Vardanjani H, Mahdaviazad H, Alamolhoda M, Farahangiz S. Visual Impairment Prevalence, Causes, and Role of Healthcare Access: A Systematic Review and Meta-Analysis in Iran. *J Ophthalmol.* 2020 Nov 23;2020:4710328. doi: 10.1155/2020/4710328. PMID: 33489330; PMCID: PMC7803184.

2. Augestad LB, Jiang L. Physical activity, physical fitness, and body composition among children and young adults with visual impairments: A systematic review. *British Journal of Visual Impairment*. 2015;33(3):167-182.
3. Bathelt J, de Haan M, Dale NJ. Adaptive behaviour and quality of life in school-age children with congenital visual disorders and different levels of visual impairment. *Res Dev Disabil*. 2019 Feb;85:154-162. doi: 10.1016/j.ridd.2018.12.003. Epub 2018 Dec 14. PMID: 30557846.
4. Bourne RRA, Flaxman SR, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, et al.; Vision Loss Expert Group. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017 Sep;5(9):e888-e897. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30293-0. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28779882.
5. Budisavljevic S, Arnarsson A, Hamrik Z, Roberts C, Godeau E, Molcho M, et al. Improving Adolescent Health: Translating Health Behaviour in School-aged Children Evidence Into Policy. *J Adolesc Health*. 2020;66(6):S9-11. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2020.03.010>.
6. Constant A, Boulic G, Lommez A, Chaillou R, Guy-Grand B, Raf-fin S. Locally implemented prevention programs may reverse weight trajectories in half of children with overweight/obesity amid low child-staff ratios: results from a quasi-experimental study in France. *BMC Public Health*. 2020;20(1):941. doi: 10.1186/s12889-020-09080-y.
7. De Bock F, Bosle C, Graef C, Oepen J, Philippi H, Urschitz MS. Measuring social participation in children with chronic health conditions: validation and reference values of the child and adolescent scale of participation (CASP) in the German context. *BMC Pediatr*. 2019 Apr 24;19(1):125. doi: 10.1186/s12887-019-1495-6. PMID: 31018847; PMCID: PMC6482577.
8. Elsmann EBM, Al Baaj M, van Rens GHMB, Sijbrandi W, van den Broek EGC, van der Aa HPA et al. Interventions to improve functioning, participation, and quality of life in children with visual impairment: a systematic review. *Surv Ophthalmol*. 2019 Jul-Aug;64(4):512-557. doi: 10.1016/j.survophthal.2019.01.010. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30703405.
9. Elsmann EBM, Koel M, van Nispen RMA, van Rens GHMB. Quality of life and participation of children with visual impairment: comparison with population reference scores. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021 Jun 1;62(7):14. <https://doi.org/10.1167/iavs.62.7.14>.
10. Elsmann EBM, Peeters CFW, van Nispen RMA, van Rens GHMB. Network Analysis of the Participation and Activity Inventory for Children and Youth (PAI-CY) 7-12 Years with Visual Impairment. *Transl Vis Sci Technol*. 2020 May 19;9(6):19. doi: 10.1167/tvst.9.6.19. PMID: 32821516; PMCID: PMC7409088.
11. Evans JR, Morjaria P, Powell C. Vision screening for correctable visual acuity deficits in school-age children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 15;2(2):CD005023. doi: 10.1002/14651858.CD005023.pub3. PMID: 29446439; PMCID: PMC6491194.
12. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021 Feb;9(2):e144-e160. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7. Epub 2020 Dec 1. Erratum in: *Lancet Glob Health*. 2021 Apr;9(4):e408. PMID: 33275949; PMCID: PMC7820391.
13. Ghasemi Fard F, Mirzaie H, Hosseini SA, Riazi A, Ebadati A. Vision-related tasks in children with visual impairment: a multi-method study. *Front Psychol*. 2023 Jul 13;14:1180669. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1180669. Erratum in: *Front Psychol*. 2023 Dec 06;14:1331551. PMID: 37519380; PMCID: PMC10374319.
14. Grzybowski A, Nowak MS. The review of refractive studies of nonadults in Poland. *Acta Ophthalmologica*. 2018;96(6):e755-e756. doi: 10.1111/aos.13666.
15. Guerrero MD, Barnes JD, Chaput JP, Tremblay MS. Screen time and problem behaviors in children: exploring the mediating role of sleep duration. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2019;16(1):105. doi: 10.1186/s12966-019-0862-x.
16. Kanclerz P, Przewlocka K. Results of refractive error screening of Polish schoolchildren aged 6 to 14 years. *Przegl Lek*. 2019;76:468-71.
17. Löfstedt P, García-Moya I, Corell M, Paniagua C, Samsdal O, Välimaa R, et al. School Satisfaction and School Pressure in the WHO European Region and North America: An Analysis of Time Trends (2002–2018) and Patterns of Co-occurrence in 32 Countries. *J Adolesc Health*. 2020;66(6):S59-69. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2020.03.007>.
18. Metwally AM, El-Sonbaty MM, El Etreby LA, Salah El-Din EM, Abdel Hamid N, Hussien HA, Hassanin AM, Monir ZM. Impact of National Egyptian school feeding program on growth, development, and school achievement of school children. *World J Pediatr*. 2020;16(4):393-400. doi: 10.1007/s12519-020-00342-8.
19. Peresyphkina T. Ways to improve the system of medical providing of pupils in Ukraine. *Wiadomosci Lekarskie*. 2020;73(10):2261-2264.
20. Pirindhavellie GP, Yong AC, Mashige KP, Naidoo KS, Chan VF. The impact of spectacle correction on the well-being of children with vision impairment due to uncorrected refractive error: a systematic review. *BMC Public Health*. 2023 Aug 18;23(1):1575. doi: 10.1186/s12889-023-16484-z. PMID: 37596579; PMCID: PMC10436410.
21. UN General Assembly. Resolution adopted by the General Assembly on 23 July 2021. 75/310. Vision for Everyone: accelerating action to achieve the Sustainable Development Goals. July 26, 2021. <https://undocs.org/en/A/RES/75/310> (accessed Sept 1, 2021).

Отримано/Received 03.04.2024

Рецензовано/Revised 12.04.2024

Прийнято до друку/Accepted 23.04.2024

Information about authors

Yuriy Antypkin, MD, DSc, PhD, Professor, Academician of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Director of State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: ipag@ukr.net, phone: +380(67)4036485; <https://orcid.org/0000-0002-8018-4393>

Aleksandr Abaturon, MD, DSc, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexandrabaturon56@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Natalia Medvedovska, MD, DSc, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Scientific Coordination Department of the Presidium of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: medvedovsky@ukr.net, sci_coord@amnu.gov.ua; phone: +380(44)4893653, +380(44)4896098, +380(66)1004894; <https://orcid.org/0000-0003-3061-6079>

Liubov Denysiuk, PhD, Head Doctor of the Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital "Center of Eye Microsurgery", Kyiv, Ukraine; e-mail: eye_ec@health.kiev.ua; phone: +380 (44) 408-28-33; Associate Professor at the Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7073-7364>

Oleksandr Miroshnikov, PhD, Senior Researcher, Leading Research Fellow, Learned Secretary, Department of Psychoneurology for Children with Perinatal Pathology and Orphan Diseases, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: a.mirosh@ukr.net; phone: +380 (63) 898-02-24; <https://orcid.org/0000-0002-7614-6335>

Nataliya Bondarenko, PhD, Senior Research Fellow at the Department of Department of Nutritional Problems and Somatic Diseases in Young Children, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: urabondarenko151@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7982-0970>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Y.G. Antypkin¹, A.E. Abaturov², N.V. Medvedovska³, L.I. Denysiuk^{4,5}, O.O. Miroshnikov¹, N.Y. Bondarenko¹

¹State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

³National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁴Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital "Center of Eye Microsurgery", Kyiv, Ukraine

⁵Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Prevention of vision disorders at school age: view of secondary school teachers on the problem

Abstract. Background. The relevance of the study is due to the importance of maintaining full vision functions from childhood, which allows for having healthy visual perception for a quality life, learning and work capacity in adolescence and adulthood. The problem is gaining global importance, because according to the forecasts of international experts, the spread of ophthalmic pathology in 2050 will reach such a scale that almost a third of the planet's population will have impaired vision, with most of cases diagnosed already in childhood. Scientific studies reveal an increase in the frequency of visual impairment among school-aged children. Thus, 8–10 % of the first-graders are diagnosed with ophthalmic pathology, and upon completion of schooling, this indicator can increase to 30–50 %. The purpose was to study the awareness of teachers and lecturers of secondary educational institutions (schools, lyceums) regarding the problems of visual impairment among schoolchildren, their attitude to the problem and willingness to participate in preventive measures. **Materials and methods.** The materials for the research were the results of a sociological survey of educators of secondary educational institutions from all regions of Ukraine (lecturers, teachers at schools and lyceums), a total of 6,215 questionnaires were subject to analysis. The tool for conducting sociological research was the developed Questionnaire of secondary school educators regarding their awareness and willingness to participate in preventive programs to preserve eyesight from childhood. The procedure for filling out the questionnaire included an interview with an interviewer, who verbally informed about the purpose, tasks of sociological research, and its anonymity. Only after obtaining preliminary voluntary verbal consent to participate in the study, respondents were offered to proceed to filling out the questionnaire, which took an average of 15–20 minutes. The research methods were sociological survey, analytical-synthetic, medical-statistical methods, in particular the latter was used to calculate the representativeness and reliability

of the survey results. **Results.** The results of the study prove the importance of the participation of secondary school educators in measures to prevent impairment of visual functions in school-aged children. Despite the high readiness of lecturers and secondary school teachers to engage in preventive activities, their awareness of preventing visual impairment among schoolchildren was found to be insufficient, as was the level of preventive work of medical personnel in schools. It was found that most educators are convinced that a school education worker should be aware of the signs of visual impairment in children (90.46 ± 0.37 %), participate in preventive measures and be familiar with the hygienic norms of visual stress in children (86.39 ± 0.43 %). Most respondents expressed the feasibility of introducing regular systematic supervision of vision functions in school-aged children (99.40 ± 0.10 %) and supporting the implementation of state preventive programs to preserve vision from childhood in Ukraine (97.38 ± 0.20 %), self-critically recognizing the need for informational support regarding the detection of signs and symptoms of these diseases in children (71.70 ± 0.57 %). **Conclusions.** Visual impairments in children of different ages are of great medical and social importance, as they affect the formation of disorders of socialization and human performance. The results of the study open the prospect of involving secondary school educators in the activities of interdisciplinary comprehensive programs to prevent the development of ophthalmic pathology among school-aged children. The search for effective ways of informational support for educators on the issues of modern preventive technologies, risk factors for the formation of visual impairments in schoolchildren in order to prevent the formation of stigma about children with disabilities and visual impairments in their environment requires scientific justification. **Keywords:** ophthalmic pathology; secondary school teachers; children with impaired vision; organization of medical care provision; interdisciplinary interaction



Харчування в підтримці здорового скелета

Резюме. Актуальність. Кісткова тканина активно піддається впливу факторів навколишнього середовища та способу життя. Оскільки кісткова маса, накопичена в дитинстві, визначатиме стан скелета протягом подальшого життя людини, потрібно сприяти її максимальному збільшенню. Достатнє забезпечення харчовими речовинами є одним з основних чинників у підтримці здоров'я кісток. **Метою** нашого дослідження було вивчити особливості забезпеченості основними харчовими речовинами в добовому раціоні дітей шкільного віку та виявити їх зв'язок з клінічними порушеннями з боку кістково-м'язової системи. **Матеріали та методи.** За допомогою комп'ютерної програми оцінено фактичний раціон харчування 65 школярів віком від 8 до 17 років. **Результати.** У 90 % дітей виявлено добовий дефіцит йоду та кальцію, у понад 70 % — цинку й селену. Менш вираженою була нестача калію, магнію, заліза, міді, фтору, марганцю та фосфору. Відмічено значний дефіцит вітаміну D, β -каротину, вітаміну А, біотину та вітаміну Е. Практично в половини обстежених дітей частка насичених жирних кислот в раціоні перевищує рекомендовану норму, тоді як рівень поліненасичених жирних кислот був значно зниженим. У 93,8 % школярів виявлено порушення співвідношення між кальцієм і фосфором в харчовому раціоні. **Висновки.** Отримані результати свідчать про незбалансованість раціону школярів і невідповідність фізіологічним потребам. Дефіцит низки харчових речовин може сприяти виникненню кістково-м'язового болю, судом у нижніх кінцівках, переломів, карієсу зубів та рекурентної респіраторної патології.

Ключові слова: харчування; кістки; підлітки; школярі

Вступ

Кісткова тканина (КТ) — це високоспеціалізована і метаболічно активна тканина організму. Попри свою міцність, вона досить чутлива до дії низки факторів, особливо в період активного розвитку. І хоча основні структурно-функціональні характеристики кісток зумовлені генетично, проте величина кісткової маси (КМ) на 20–40 % залежить від способу життя. Тому сьогодні важливою стратегією в забезпеченні здоров'я скелета є популяризація здорового способу життя, що сприятиме максимально високим показникам КМ. Згідно з настановою Національної асоціації остеопору, найбільш значущими факторами досягнення максимально високих показників КМ є фізична активність та достатня забезпеченість організму кальцієм і вітаміном D [1].

Доведено, що разом з ростом дитини збільшуються лінійні розміри скелета. Ріст кістки в довжину та зміна її форми відбуваються завдяки процесу моделювання.

Він полягає у проліферації та дозріванні хондроцитів в епіфізарній пластині, і у такий спосіб хрящова тканина замінюється на кісткову. Моделювання триває до закриття зон росту кісток, тобто приблизно до 20 років. Паралельно зі зміною форми та розмірів кісток в них накопичується низка мінералів. У цей час скелет є дуже чутливим до дії фізичних навантажень і забезпеченості мінеральними речовинами, що надходять з продуктами харчування [2]. На уразливість скелета в цей період вказує висока частота виникнення переломів у дітей порівняно з особами молодого та середнього віку [3].

Від народження КМ накопичується повільно, але з початком статевого дозрівання відмічається її швидке зростання з досягненням піку. Точний час припинення накопичення мінералів невідомий, однак, за деякими даними, він триває до третього десятиліття життя. Внаслідок зростання мінерального вмісту збільшується внутрішній діаметр кістки, що, у свою чергу, сприяє міцності скелета [1]. Поняття піку кісткової маси

(ПКМ) включає не лише кількість кісткових мінералів. Це так званий пік міцності кісткової тканини, що зумовлений механізмами їх мікрорепації, мікроархітектурою та геометричними властивостями кісток [1].

Завдяки харчуванню людський організм отримує велику кількість важливих компонентів, що беззаперечно впливають на стан скелета. Окрім кальцію та вітаміну D, користь яких для кісток є загальновизначальною, ще низка інших мікро- та макронутрієнтів має не менш важливе значення. Це, зокрема, мідь, магній, цинк, фтор, вітаміни С, В, К, достатня кількість білка. Вони здатні змінювати структуру КТ, діючи на процеси ремоделювання та кальцієвий обмін. Надлишок, так само як і нестача тих чи інших речовин, може негативно впливати на стан кісткової системи. Тому важливо популяризувати різноманітний і збалансований раціон харчування дітей та підлітків, який може стати ефективним інструментом у поліпшенні здоров'я кісток, тим самим знижуючи ризик переломів та формування соціально значущої патології у подальшому житті [1, 4].

Проте зараз все частіше повідомляється про недостатнє забезпечення і незбалансованість харчових речовин у щоденному раціоні дітей України. Низку досліджень проведено серед дітей молодшого віку, тоді як для підлітків такі дані практично відсутні [5, 6].

Мета дослідження: вивчити особливості забезпеченості основними харчовими речовинами добового раціону дітей шкільного віку та виявити їх зв'язок з клінічними порушеннями з боку кістково-м'язової системи.

Матеріали та методи

Для досягнення мети дослідження нами проведено анкетування 65 київських школярів віком від 8 до 17 років. Оцінку раціону харчування дітей виконано за допомогою комп'ютерної програми «Тест раціонального харчування» (ТРХ-аналіз), затвердженої до використання МОЗ України (№ 378-2012 від 19.09.2012 року), що дає можливість з'ясувати дані щодо фактичного харчування людини за вмістом основних макро- та мікронутрієнтів. Визначали такі дані щодо середньодобового споживання поживних речовин: загальну кількість білка, жиру і вуглеводів, рівень насичених жирних кислот (НЖК), поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), мононенасичених жирних кислот (МНЖК), вітаміни А, В₁, В₂, В₆, В₁₂, С, D, Е, РР, фолієву кислоту. Мікро- та макроелементи: кальцій, калій, магній, мідь, залізо, йод, фосфор, цинк, селен, фтор. Для отримання інформації про кількість спожитої їжі та режим харчування діти та їхні батьки використовували метод зважування їжі. Щоб отримати дані про середнє споживання харчових речовин, зважування порцій проводили протягом трьох днів: двох робочих та одного вихідного. Інтерпретацію отриманих результатів проведено на основі Наказу МОЗ України № 1073 від 03.09.2017 «Норми фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах та енергії» [7].

Отримані дані оброблено за допомогою пакета Microsoft Excel 2021 та Statistics (IBM Corp, Нью-Йорк, США). Для аналізу статистичної різниці номінальних

даних використовували таблицю частот і хі-квадрат Пірсона (χ^2). Нормальність розподілу оцінювали за критерієм Колмогорова — Смирнова. Числові дані, що не підлягають нормальному розподілу, наведено у вигляді медіани та квантилів — Ме [25 %; 75 %]. Міжгрупові відмінності визначали за допомогою критерію Манна — Уїтні. Результати вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Нами було проаналізовано раціон харчування 65 дітей (43 % — хлопці та 57 % — дівчата). За віком дітей було розподілено на 3 групи: I група — 8–11 років ($n = 15$), II група — 12–14 років ($n = 26$), III група — 15–17 років ($n = 24$).

Розподіл дітей за індексом маси тіла (ІМТ) відповідно до z-scores був наступним: у 75,4 % дітей маса відповідає віковій нормі; надмірну масу та ожиріння виявили у 15,4 і 4,6 % школярів відповідно; у 4,6 % була недостатня маса тіла.

На сьогодні загальновідомим є визнання позитивного впливу на скелет молочних продуктів, які повинні бути важливою складовою в харчуванні дітей і підлітків. Проте з віком дедалі частіше простежується зменшення споживання молочних продуктів. Така тенденція може негативно позначатися на стані кісткової системи, що пов'язано з дефіцитом не лише кальцію, але й таких мікронутрієнтів, як фосфор, калій, магній та вітамін D [8]. Згідно з отриманими нами результатами 49,3 % дітей шкільного віку нерегулярно споживають молочні продукти; 4,6 % взагалі не споживають, і тільки у 46,1 % дітей молочні продукти були присутні в раціоні щоденно (рис. 1).

Згідно з проведеним опитуванням напоями, які найчастіше споживали школярі, були вода (86,7 %) та чай (72,3 %) (табл. 1). Досить значна частина дітей споживала каву. Така тенденція може мати негативний вплив на КМ, оскільки чай, як і кава, є напоєм, що містить кофеїн, який підвищує виведення кальцію із сечею, тим самим порушуючи кальцієвий баланс. Проте

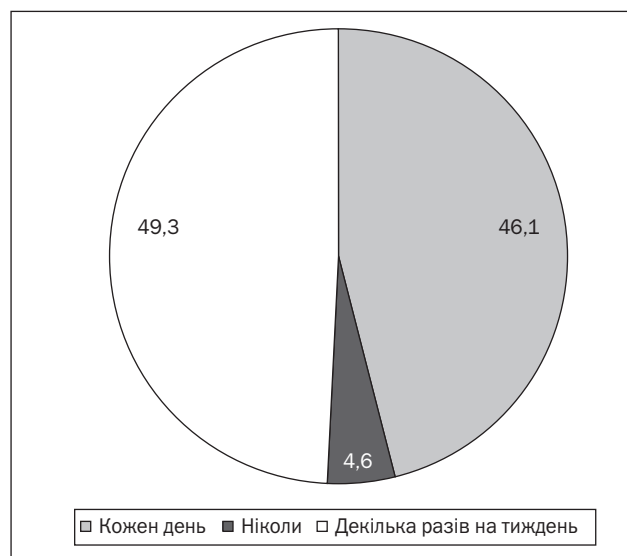


Рисунок 1. Частота споживання молочних продуктів школярами

кальцієвий обмін в осіб, які споживають рекомендовану добову норму кальцію, менше піддається негативному впливу кофеїну [9]. У міру дорослішання у дітей та підлітків змінюються харчові звички. Зокрема, низка сучасних досліджень демонструє, що з віком діти споживають більше солодких газованих напоїв, натомість кількість молока в харчовому раціоні зменшується. Так, кожен другий (49,2 %) опитаний школяр споживає солодкі газовані напої, що також може негативно впливати на стан кісток. Солодкі газовані напої через високий вміст вуглеводів підвищують екскрецію кальцію в ниркових каналцях. Як наслідок організм посилено втрачає кальцій із сечею, а його надходження з продуктами харчування зменшується через витіснення напоїв з високим вмістом кальцію, зокрема молока [10].

Важливим аспектом в збалансованому харчуванні людини, особливо дітей і підлітків, є достатнє споживання свіжих фруктів та овочів. Їх підвищене споживання позитивно корелює з мінеральним вмістом кісток та особливо чітко прослідковується у підлітковому віці [11]. Проте 21,5 % опитаних дітей не мають в щоденному раціоні свіжих фруктів та овочів, що може негативно вплинути на стан кісткової системи.

У 96,9 % обстежених дітей виявлено добовий дефіцит йоду, у 76,9 % — цинку та у 73,8 % — селену. Менш вираженою була недостатність калію, магнію, заліза, міді, фтору, марганцю та фосфору. Однак вірогідно

більша кількість дітей, які мали недостатнє споживання магнію, була у віці від 12 до 17 років, а міді і фтору — у дітей 12–14 років (табл. 2).

Відомо, що близько 99 % кальцію міститься в скелеті у вигляді кристалів гідроксиапатиту, які забезпечують мінералізацію кісткової тканини, а добова потреба в кальції залежить від віку. Так, наприклад, підлітки, скелет яких активно накопичує мінерали, потребують більш високих рівнів кальцію [12]. На сьогодні встановлено, що достатнє споживання кальцію сприяє досягненню ПКМ та підвищує мінеральну щільність кісток у дітей. Збільшення надходження кальцію з їжею значно поліпшує мінеральний вміст кісток, причому найкращі результати відмічались під час активного росту скелета та у дітей з початково низьким статусом кальцію [13–15]. При цьому дефіцит кальцію сприяє резорбції кісткової тканини, підвищуючи ризик виникнення переломів [16].

Згідно з аналізом харчової цінності раціону школярів встановлено, що у 90,7 % дітей добове надходження кальцію було недостатнє. У віковій групі 8–11 років середньодобове споживання кальцію становило 431 г [247; 516], у віці 12–14 років — 463 г [328; 550] та у 15–17-річних — 704 г [342; 888] (рис. 2). Статистично значущих особливостей у рівнях споживання кальцію між віковими групами та за статтю нами виявлено не було.

Таблиця 1. Абсолютна та відносна частота споживання напоїв в обстежених школярів (n = 65)

Назва напою	К-ть осіб, що споживають, абс. ч. (%)	95% ДІ
Чай	47 (72,3)	60,4–80,1
Кава	19 (29,2)	19,6–41,2
Молоко	30 (46,1)	34,6–58,1
Солодкі газовані напої	32 (49,2)	37,5–61,1
Вода	57 (87,6)	77,5–93,6

Таблиця 2. Частота недостатнього добового споживання мінеральних речовин у дітей шкільного віку, абс. ч. (%)

Показник	Вікова група (роки)			Разом (8–17 років) (n = 65)
	8–11 (n = 15)	12–14 (n = 26)	15–17 (n = 24)	
Калій	5 (33,3)*	13 (50,0)***	7 (29,1)	25 (38,4)
Кальцій	14 (93,3)	25 (96,1)	20 (83,3)	59 (90,7)
Магній	1 (6,7)*	18 (69,2)	14 (58,3)**	33 (50,7)
Фосфор	7 (44,7)*	22 (84,6)	14 (58,3)	43 (66,1)
Залізо	7 (44,7)	11 (42,3)	7 (29,1)	25 (38,4)
Мідь	4 (26,7)	10 (38,4)	14 (58,3)**	28 (43,1)
Цинк	10 (66,7)	19 (73,1)	21 (87,5)**	50 (76,9)
Йод	14 (89,4)	25 (96,1)	24 (100,0)	63 (96,9)
Фтор	7 (44,7)	12 (46,1)***	5 (20,8)	24 (36,9)
Марганець	1 (6,7)*	4 (15,3)***	2 (8,3)	7 (10,7)
Селен	10 (66,7)*	21 (32,3)	17 (26,1)**	48 (73,8)

Примітки: * — $p < 0,05$ — статистично значима різниця між показниками дітей I та II групи; ** — I та III групи; *** — II та III групи.

Нами встановлено, що 23 (35,3 %) школярі мали переломи в анамнезі (60,8 % хлопців і 39,2 % дівчат). З огляду на значний дефіцит кальцію в добовому раціоні більшості обстежених дітей, необхідні подальші дослідження, наскільки критичними будуть зміни в здоров'ї кісток у цих дітей, зокрема, в довгостроковій перспективі.

Ще одним основним компонентом кісток є фосфор, що поступається за кількістю лише кальцію. 85 % цього макроелементу зберігається в КТ у вигляді фосфопротейнів та кристалів гідроксиапатиту [17]. Внаслідок дефіциту фосфору виникають дефекти мінералізації остеоїда, що клінічно проявляються рахітом чи остеомаляцією. Водночас у низці досліджень повідомлялось про негативний вплив на здоров'я кісток високих доз фосфору за умови низького споживання кальцію [18, 19]. Однак споживання великої кількості фосфору на фоні достатнього забезпечення кальцієм не впливало на мінералізацію КТ [20]. В одному з широкомасштабних досліджень було встановлено, що чим нижче співвідношення кальцію та фосфору в раціоні харчування, тим вищим є ризик виникнення остеопорозу і зниження мінеральної щільності кісткової тканини [21]. Унаслідок чого дійшли висновку про важливість не лише достатніх доз кальцію та фосфору, але й їх фізіологічного харчового співвідношення: на сьогодні вважається оптимальним 1,3 : 1 [21].

Одним з клінічних симптомів порушень зі сторони кісткової системи є виникнення больового синдрому в кістках та суглобах. 23 (35,3 %) школярі, які брали участь у дослідженні, скаржились на періодичне виникнення кістково-м'язового болю та болю в суглобах. Наявність больового синдрому не була пов'язана зі статтю та не залежала від віку. У ході дослідження не було встановлено статистично значимого зв'язку між дефіцитом в раціоні кальцію, фосфору чи магнію та виникненням кістково-м'язового й суглобового больового синдрому. При цьому ми виявили, що у 61 (93,8 %) дитини не зберігалось рекомендоване харчове співвідношення між кальцієм та фосфором, з переважанням останнього практично в 2 рази (рис. 3). Було встановлено, що саме діти з низьким співвідношенням

кальцію та фосфору частіше скаржились на кістково-м'язовий і суглобовий біль порівняно з дітьми з більш високим співвідношенням ($\chi^2 = 4,8$; $p = 0,02$).

На сьогодні важливо, щоб лікарі першого контакту були інформовані, що емаль зубів є видимою частиною КТ, стан якої, без сумніву, пов'язаний зі станом скелета. Ураження зубів карієсом може бути раннім проявом порушення мінерального обміну в кістках. Важливим фактором у виникненні карієсу, разом з недостатньою гігієною ротової порожнини, є низький рівень мінералізації зубної емалі [22]. Стійкість зубної емалі до агресивних чинників обумовлена високим Са/Р-коефіцієнтом, що становить 1,33–2,0. Під дією органічних кислот з кристалічної решітки гідроксиапатиту витісняються надлишкові іони кальцію і Са/Р-коефіцієнт знижується, при цьому не порушуючи цілісності емалі. Водночас процес ремінералізації кристалів гідроксиапатиту є оборотним і відбувається за рахунок іонів кальцію зі слини. Як наслідок, Са/Р-коефіцієнт знову підвищується. Проте Са/Р-співвідношення менше за 1,33 не здатне забезпечити цілісність зубної емалі і стає причиною її ураження. Отже, чим вище співвідношення кальцію та фосфору, тим довше тканини зуба зберігають здатність протистояти негативним чинникам [23].

Нами виявлено, що поширеність карієсу постійних зубів у дітей шкільного віку є дуже високою і становить 92,3 % (враховуючи несановані та пломбовані зуби). Статистично значимої різниці між частотою виникнення карієсу та віковими групами не відмічалось. Однак у 47,4 % школярів віком від 12 до 17 років виявлено множинний карієс, який визначався як ураження більше ніж 3 зубів. Дефіцит в раціоні таких мінеральних речовин, як кальцій і фосфор, та порушення їх фізіологічного співвідношення можуть стати потенційними факторами ризику виникнення демінералізації зубної емалі з формуванням множинного карієсу зубів як видимого маркера порушень кальцій-фосфорного обміну.

Не менш важливим мінералом у підтримці нормального функціонування кістково-м'язової системи є магній, близько 60 % якого міститься в скелеті та 30 % у м'язах. Подібно до кальцію, магній з кісток може

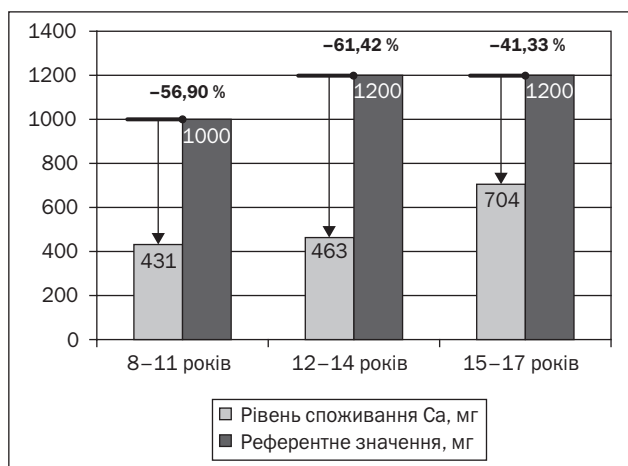


Рисунок 2. Середньодобове споживання кальцію у раціоні школярів

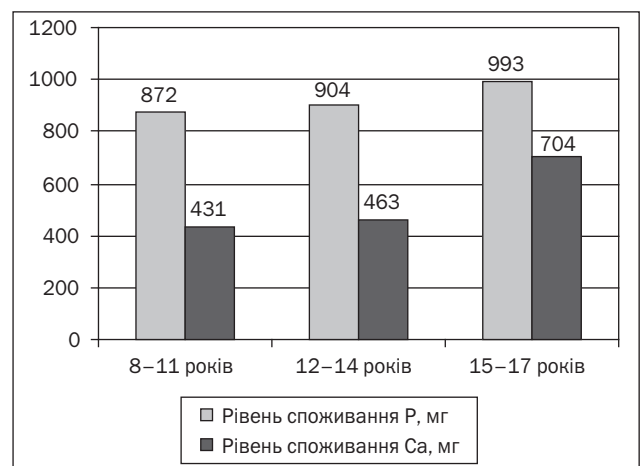


Рисунок 3. Рівні середньодобового споживання кальцію та фосфору у раціоні школярів

швидко надходити в кров'яне русло при виникненні гіпомагніємії [16]. Проте з віком депо магнію в кістках зменшується і у дорослих становить 30 %, а у людей похилого віку — тільки 10 % від загального вмісту в організмі [24]. Магній стимулює активність остеокластів, які відповідальні за утворення кісткової тканини, а також безпосередньо впливає на мінеральну щільність кісток. Водночас, оскільки магній є антагоністом кальцію, висока концентрація магнію в кістках негативно впливає на формування кристалів гідроксиапатиту, займаючи місце кальцію. Важливою фізіологічною дією макроелементу магнію є також забезпечення нормальної скоротливості м'язів, збудливості нейронів та виділення нейромедіаторів [16]. Відповідно, одним із проявів дефіциту магнію може бути виникнення судом м'язів нижніх кінцівок. Згідно з нашим дослідженням, у 50,7 % школярів відмічалось недостатнє надходження магнію з продуктами харчування. Ми виявили, що дефіцит магнію в раціоні частіше виникав у групі дітей 12–14 та 15–17 років порівняно з 8–11-річними (табл. 1). Водночас виникнення судом м'язів ніг відмічалось у 16,9 % обстежених дітей. Частіше скаржились на судоми м'язів ніг підлітки III групи (73 %) ($p = 0,03$) порівняно з I та II віковими групами дітей (9 і 18 % відповідно) (рис. 4).

У дітей віком від 8 до 17 років було визначено також дефіцит добового споживання таких потужних антиоксидантів, як β -каротин (у 90,7 %), вітамін А (у 87,6 %) та Е (81,5 %), і деяких вітамінів групи В — вітаміну В₁₂ (біотину) (у 83,0 %), В₅ (пантотенової кислоти) (73,8 %), В₂ (рибофлавіну) і В₃ (РР) (по 69,2 %), вітаміну С (60,0 %), фолієвої кислоти (60,0 %) (табл. 3).

Недостатнє забезпечення вітаміном D виявлено у 96,9 % дітей всіх вікових груп. Середньодобовий рівень

споживання вітаміну D становив 1,3 мкг [0,9; 1,6], тоді як рекомендованою нормою є 5 мкг і більше. Це явище можна пояснити практичною відсутністю в харчуванні дітей таких продуктів, як жирні сорти риби і печінка тріски.

Важливим харчовим макронутрієнтом, здатним позитивно впливати на кісткову систему, є білок. Бувши основним структурним компонентом кісткової матриці, він здатен впливати на метаболізм кальцію та інсуліноподібний фактор росту. Європейська агенція з харчової безпеки рекомендує дітям від 5 до 18 років споживати білок від 1,1 до 0,8 г/кг маси тіла [25]. Фізично активніші діти або спортсмени можуть потребувати більшої кількості білка в харчовому раціоні. Водночас високе споживання білка може мати негативний вплив на КТ, спричинюючи метаболічний ацидоз, що посилює кісткову резорбцію [10]. Однак якщо раціон харчування добре збалансований та містить достатню кількість кальцію і вітаміну D, то підвищене споживан-

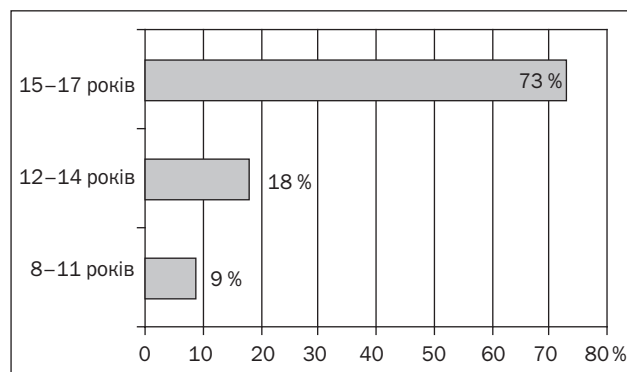


Рисунок 4. Частота виникнення судом у дітей шкільного віку

Таблиця 3. Частота недостатнього добового рівня споживання вітамінів у дітей шкільного віку, абс. ч. (%)

Показник	Вікова група (роки)			Разом (8–17 років) (n = 65)
	8–11 (n = 15)	12–14 (n = 26)	15–17 (n = 24)	
Вітамін А	13 (86,7)	22 (84,6)	22 (91,7)	57 (87,6)
β -каротин	15 (100,0)	21 (80,7)*	23(95,8)	59 (90,7)
Вітамін Е	11 (73,3)	20 (76,9)	22 (91,7)	53 (81,5)
Вітамін D	14 (93,3)	25 (96,1)	24 (100,0)	63 (96,9)
Вітамін В ₁	5 (33,3)	13 (50,0)*	10 (41,7)	28 (43,0)
Вітамін В ₂	10 (67,7)	20 (76,9)	15 (62,5)	45 (69,2)
Вітамін В ₃ (РР)	10 (67,7)	18 (69,2)	17 (70,8)	45 (69,2)
Вітамін В ₅ (пантотенова кислота)	8 (53,3)	21 (80,7)*	19 (79,2)	48 (73,8)
Вітамін В ₆	3 (20,0)	8 (30,7)*	6 (25,0)	17 (26,1)
Вітамін В ₇ (біотин)	11 (73,3)	22 (84,6)	21 (87,5)	54 (83,0)
Вітамін В ₁₂	2 (13,3)*	20 (76,9)	15 (62,5)**	37 (56,9)
Вітамін С	9 (60,0)	19 (73,1)***	11 (45,8)	39 (60,0)
Фолієва кислота	8 (53,3)	19 (73,1)***	12 (50,0)	39 (60,0)

Примітки: * — $p < 0,05$ — статистично значима різниця між показниками дітей I та II групи; ** — I та III групи; *** — II та III групи.

ня протеїну, навпаки, тільки поліпшує стан кісток [26]. Позитивний вплив спожитого білка на КТ проявляється лише за умови, що потреби в енергії задовольняються за рахунок жирів та вуглеводів [2].

У результаті аналізу раціону харчування дітей та підлітків було виявлено, що середньодобове споживання білка у дітей 8–11 років становить 62,1 г [59,6; 77,2], 12–14 років — 62,1 г [52,5; 70,6] і 15–17-річних — 72,3 г [59,1; 82,8]. Отримані дані свідчать про недостатнє добове споживання білка в усіх вікових групах (рис. 5). Рекомендовану частку тваринних білків (70 %) від загальної кількості отримують лише 37 % школярів. Водночас близько половини дітей (55,3 %) не мають м'яса в щоденному раціоні і споживають його 3–4 рази на тиждень.

Відомо, що прямого впливу на кісткову систему жири не чинять, проте здатні активно впливати на засвоєння кальцію. Згідно з даними нещодавніх досліджень, зниження абсорбції кальцію в кишечнику починається, коли дієта містить 28 % жиру, тоді як при збільшенні частки жиру до 45 % спостерігається різке зниження засвоєння кальцію. Основну роль у перешкоджанні абсорбції кальцію відіграють НЖК. Саме вони утворюють нерозчинні комплекси з кальцієм, які не здатні ефективно засвоюватись [27]. Водночас

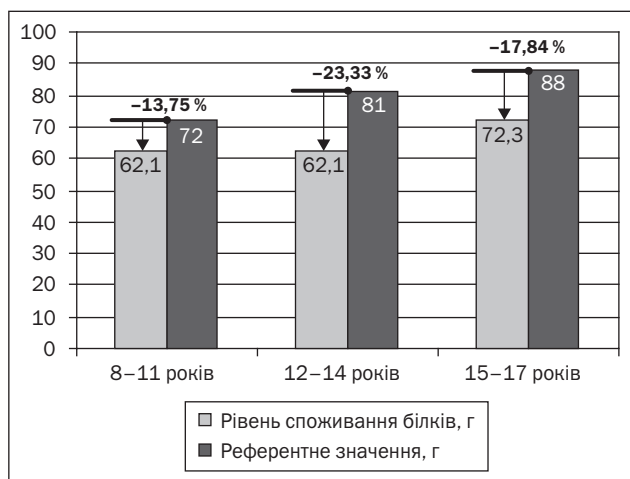


Рисунок 5. Середньодобове споживання білків у раціоні обстежених школярів

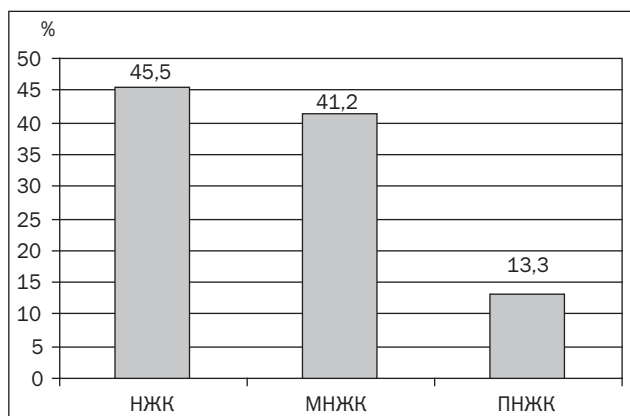


Рисунок 6. Відсоткове співвідношення жирних кислот у раціоні обстежених школярів

ПНЖК здатні підвищувати мінеральний вміст кісткової тканини та поліпшувати її регенерацію [28].

Нами встановлено, що в середньому за добу діти 8–11 років споживають 60,4 г [48,9; 70,4] жирів, у 12–14 років — 61,0 г [51,7; 70,5], у віці 15–17 років — 67,1 г [51,5; 80,9], що на 20 % нижче від рекомендованого рівня. Крім цього, 49,2 % школярів перевищують рекомендоване експертами ВООЗ споживання НЖК у 10 % від усіх жирів, що може негативно впливати на засвоєння кальцію та стан мінеральної щільності кісткової тканини.

Аналіз співвідношення різних видів жирних кислот в раціоні показав підвищений вміст НЖК та МНЖК, тоді як частка ПНЖК була значно зниженою (рис. 6).

Нами з'ясовано, що у 80 % дітей та підлітків харчування не задовольняло потреби в енергії. У результаті аналізу енергетичної цінності раціону дітей від 8 до 17 років встановлено зниження споживання енергії у всіх вікових групах. Так, калорійність раціону у дітей 8–11 років була зниженою на 9,3 %, у дітей 12–14 років — на 15,7 %, а у віці 15–17 років дефіцит калорій становив 15,9 %. Проте помірний дефіцит калорій суттєво не впливав на масу тіла, і частка дітей з надмірною масою тіла та ожирінням була досить високою (15,4 і 4,6 % відповідно).

У збалансованому харчуванні важливим є співвідношення білків, жирів та вуглеводів. Зокрема, Національний інститут охорони здоров'я США рекомендує, щоб частка білків в раціоні становила 10–30 %, жирів — 25–35 % та вуглеводів — 45–65 % від загальної кількості спожитих калорій [29]. На підставі результатів нашого дослідження було встановлено, що у 98,5 % дітей шкільного віку раціон був збалансований за білковим компонентом. У 60 % школярів частка споживання жирів перевищувала 35 %, а у 41,5 % — було недостатнє надходження вуглеводів, отже, харчування значної частини дітей було незбалансованим за жировим та вуглеводним компонентами. Високий відсоток вмісту жирів у раціоні, незважаючи на дефіцит вуглеводів, може сприяти надмірному збільшенню маси тіла, на що вказує той факт, що 20 % обстежених нами дітей мають надмірну масу та ожиріння. На сьогодні немає однозначної відповіді на питання, як впливає ожиріння на стан кісток, проте деякі дослідження демонструють вищі показники КМ у дітей з ожирінням. Але водночас у таких дітей вірогідно збільшена частота виникнення переломів, що вказує на недостатню якість мінеральної щільності кісткової тканини [30].

Беззаперечним є факт значного впливу харчування на імунну систему організму [31, 32]. Дефіцит певних поживних елементів значною мірою може впливати на імунну відповідь та підвищувати уразливість до інфекційних захворювань [33]. Аналіз частоти епізодів рекурентних респіраторних захворювань у школярів певною мірою вказує на стан їх імунітету. Так, встановлено, що 21,8 % обстежених дітей мають 4 і більше епізоди респіраторних інфекцій протягом року, що опосередковано свідчить про зниження їх антиінфекційної резистентності на тлі нестачі вітаміну D, фолієвої кислоти, рибофлавіну та вітамінів-антиоксидантів, селену та цинку (рис. 7).

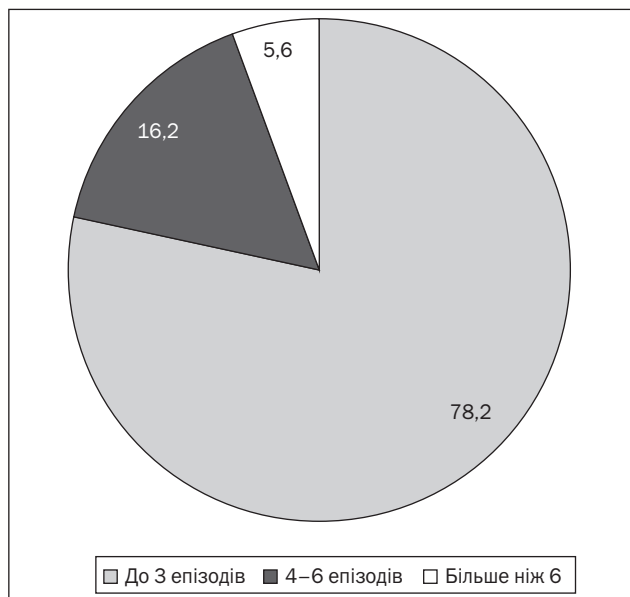


Рисунок 7. Частота випадків респіраторних захворювань на рік

Висновки

1. У 60 % обстежених школярів м. Києва харчовий раціон є недостатньо збалансованим за макронутрієнтами з нефізіологічним співвідношенням білків, вуглеводів та жирів, перевищенням рекомендованої норми НЖК на 35,5 % та зниженням частки ПНЖК на 20 %, відсутністю вживання свіжих овочів та фруктів у 21 % дітей та молока — у кожній другій дитині із заміною його на солодкі газовані напої, що може бути однією з причин формування надмірної маси тіла та ожиріння (у 20,0 %) і негативно впливати на стан кісткової тканини зі збільшенням ризику переломів кісток (35,3 %).

2. У більшості обстежених школярів виявлена також незбалансованість добового харчового раціону за макро-, мікро- та ультрамікроелементами — нестача йоду (96,9 %), кальцію (90,7 %), цинку (76,9 %) й селену (73,8 %), міді (43,1 %), калію (38,4 %), заліза (38,4 %) та фтору (36,9 %), марганцю (10,7 %), магнію (50,7 %) та фосфору (66,1 %), що при низькому співвідношенні кальцію та фосфору (93,8 %) клінічно проявлялося кістково-м'язовим та суглобовим болям у кожній третій дитині в підлітковому віці.

3. Дефіцит есенціальних макроелементів кальцію, фосфору і магнію на тлі нестачі вітаміну D (96,9 %) може сприяти виникненню не тільки кістково-м'язового і суглобового болю, але й судом м'язів нижніх кінцівок (73 % підлітків), карієсу зубів (92,3 %), зокрема множинного (47,4 %), зниження рівнів цинку і селену та антиоксидантів (β-каротину, вітаміну А та вітаміну Е) (більше ніж 81 %), а також призводити до недостатньої активності антиінфекційної резистентності школярів, що опосередковано проявляється збільшенням частоти рекурентних респіраторних захворювань (21,8 %).

Таким чином, отримані результати дослідження харчового раціону дітей шкільного віку м. Києва свідчать про його значною мірою незбалансованість як за макро-, так і за мікронутрієнтами, що супроводжується

низкою клінічних проявів, особливо в період інтенсивного росту дитини, та обґрунтовує необхідність раннього виявлення нутритивних порушень з подальшою їх корекцією та дотриманням дітьми здорового способу життя для ефективної мінералізації кісткової тканини й забезпечення максимального накопичення кісткової маси. З огляду на значний дефіцит кальцію та вітаміну D в добовому раціоні більшості обстежених школярів необхідні подальші дослідження щодо впливу цих змін на здоров'я дітей в довгостроковій перспективі.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

- Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int.* 2016;27:1281-1386.
- Proia P, Amato A, Drid P, et al. The Impact of Diet and Physical Activity on Bone Health in Children and Adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:704647. doi: 10.3389/fendo.2021.704647.
- Cooper C, Dennison EM, Leufkens HG, Bishop N, van Staa TP. Epidemiology of childhood fractures in Britain: a study using the general practice research database. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1976-1981.
- Kralick A, Zemel BS. Evolutionary Perspectives on the Developing Skeleton and Implications for Lifelong Health. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:99.
- Няньковський С.Л., Яцула М.С., Тутуса А.В. Харчові дефіцити й особливості нутритивного забезпечення у дітей молодшого шкільного віку. *Львівський клінічний вісник.* 2021. 3(35)-4(36). 16-22.
- Квашніна Л.В. Аліментарний дефіцит кальцію у дітей і підходи до його корекції. *Сучасна педіатрія.* 2016. 7(79). 26-32.
- Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії. *Наказ МОЗ від 03.09.2017 р. № 1073.*
- Dror D, Allen L. Dairy Product Intake in Children and Adolescents in Developed Countries: Trends, Nutritional Contribution, and a Review of Association with Health Outcomes. *Nutr Rev.* 2014;72(2):68-81. doi: 10.1111/nure.12078.
- Doepker C, Franke K, Myers E, Goldberger JJ, Lieberman H, O'Brien C. Key Findings and Implications of a Recent Systematic Review of the Potential Adverse Effects of Caffeine Consumption in Healthy Adults, Pregnant Women, Adolescents, and Children. *Nutrients.* 2018 Oct;10(10):1536. doi: 10.3390/nu10101536.
- Bowen J, Baird D, Syrette J, Noakes M, Baghurst K. Consumption of Beef/Veal/Lamb in Australian Children: Intake, Nutrient Contribution and Comparison With Other Meat, Poultry and Fish Categories. *Meat Poult Fish Consumption Aust Child.* 2012;52:1-12. doi: 10.1111/j.1747-0080.2012.01642.x.
- Prynne CJ, Mishra GD, O'Connell MA, Muniz G, Laskey MA, Yan L, et al. Fruit and vegetable intakes and bone mineral status: a cross sectional study in 5 age and sex cohorts. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83:1420-8. doi: 10.1093/ajcn/83.6.1420.
- Fischer V, Ignatius A, Haffner-Luntzer M, Amling M. Calcium and vitamin D in bone fracture healing and post-traumatic bone turnover. *Eur. Cells Mater.* 2018;35:365-385. doi: 10.22203/eCM.v035a25.
- Winzenberg T, Shaw K, Fryer J, Jones G. Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children: Meta-analysis

of randomised controlled trials. *BMJ*. 2006;333:775. doi: 10.1136/bmj.38950.561400.55.

14. Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Impact of dairy products and dietary calcium on bone-mineral content in children: Results of a meta-analysis. *Bone*. 2008;43:312-321. doi: 10.1016/j.bone.2008.02.022.

15. Matkovic V, Goel PK, Badenhop-Stevens NE. Calcium supplementation and bone mineral density in females from childhood to young adulthood: A randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005;81:175-188. doi: 10.1093/ajcn/81.1.175.

16. Ciosek Z, Kot K, Kosik-Bogacka D, Lanocha-Arendarczyk N, Rotter I. The Effects of Calcium, Magnesium, Phosphorus, Fluoride, and Lead on Bone Tissue. *Biomolecules*. 2021 Apr;11(4):506. doi: 10.3390/biom11040506.

17. Butusov M, Jernelöv A. *Phosphorus: An Element that Could have been Called Lucifer*. Springer-Verlag; New York, NY, USA, 2013.

18. Kemi VE, Kärkkäinen MU, Lamberg-Allardt CJ. High phosphorus intakes acutely and negatively affect Ca and bone metabolism in a dose-dependent manner in healthy young females. *Br. J. Nutr.* 2006;96:545-552.

19. Kemi VE, Rita HJ, Kärkkäinen MU, Viljakainen HT, Laaksonen MM, Outila TA. Habitual high phosphorus intakes and foods with phosphate additives negatively affect serum parathyroid hormone concentration: A cross-sectional study on healthy premenopausal women. *Public Health Nutr.* 2009;12:1885-1892. doi: 10.1017/S1368980009004819.

20. Lee AW, Cho SS. Association between phosphorus intake and bone health in the NHANES population. *Nutr. J.* 2015;14:28. doi: 10.1186/s12937-015-0017-0.

21. Heeok H, Eun-Kyung K, Jung-Sug L. Effects of calcium intake, milk and dairy product intake, and blood vitamin D level on osteoporosis risk in Korean adults: Analysis of the 2008 and 2009 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutr. Res. Pract.* 2013;7:409-417.

22. Хоменко О.Л., Сороченко Г.В. Зміни хімічного складу емаї постійних зубів під впливом сучасних засобів екзогенної профілактики карієсу. *Клінічна стоматологія*. 2015. 1. 120-124.

23. Arnold WH, Gaengler P. Quantitative analysis of the calcium and phosphorus content of developing and permanent human teeth. *Ann Anat.* 2007;189(2):183-90.

24. Havaladar R, Pilli S, Putti B. Effects of magnesium on mechanical properties of human bone. *J. Pharm. Biol. Sci.* 2013;7:8-14.

25. Agostoni CB, Fairweather-Tait JL, Flynn S. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Protein. *EFSA J.* 2012;10. doi: 10.2903/j.efs.2012.2557.

26. Cao JJ, Nielsen FH. Acid Diet (High-Meat Protein) Effects on Calcium Metabolism and Bone Health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13:698-702. doi: 10.1097/MCO.0b013e32833df691.

27. Tian L, Yu X. Fat, Sugar, and Bone Health: A Complex Relationship. *Nutrients*. 2017;9(5):506. doi: 10.3390/nu9050506.

28. Bao M, Zhang K, Wei Y. Therapeutic potentials and modulatory mechanisms of fatty acids in bone. *Cell Prolif.* 2020 Feb;53(2):e12735. doi: 10.1111/cpr.12735.

29. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. *Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025. 9th Edition. December 2020. Available at DietaryGuidelines.gov.*

30. Fintini D, Cianfarani S, Cofini M. The Bones of Children with Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:200.

31. Gombart AF, Pierre A, Maggini SA. Review of Micronutrients and the Immune System—Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*. 2020;12:236. doi: 10.3390/nu12010236.

32. van Daal MT, Folkerts G, Garssen J, Braber S. Pharmacological Modulation of Immune Responses by Nutritional Components. *Pharmacol Rev.* 2021;73:198-232. doi: 10.1124/pharmrev.120.000063.

33. Govers C, Calder P, Savelkoul H, Albers R, Neerven J. Ingestion, Immunity, and Infection: Nutrition and Viral Respiratory Tract Infections. *Front Immunol.* 2022;13:841532. doi: 10.3389/fimmu.2022.841532.

Отримано/Received 02.04.2024

Рецензовано/Revised 11.04.2024

Прийнято до друку/Accepted 22.04.2024 ■

Information about authors

Halyna V. Beketova, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Department of Pediatrics, Child Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docbektova59@gmail.com; phone: +380 (97) 487-48-00; <https://orcid.org/0000-0002-8400-4580>

Yulia V. Klymova, PhD-student, Department of Pediatrics, Child Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: julia.sivachka@gmail.com; phone: +380 (93) 733-54-29

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

H.V. Beketova, Yu.V. Klymova

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Nutrition to support a healthy skeleton

Abstract. Background. Bone tissue is actively exposed to environmental factors and lifestyle. Since the bone mass accumulated in childhood will determine the state of the skeleton during a person's subsequent life, it is necessary to promote its maximum increase. Sufficient nutrition is one of the main factors in maintaining bone health. The purpose of our study was to determine the level of daily basic nutrient intake among schoolchildren and to reveal its relationship with clinical disorders of the musculoskeletal system. **Materials and methods.** Using a computer program, we assessed the actual diet of 65 schoolchildren aged from 8 to 17 years. **Results.** It was found that 90 % of children were deficient in iodine and calcium, and more than 70 % were deficient in zinc and selenium. The deficiency of potassium, magnesium,

iron, copper, fluorine, manganese, and phosphorus was less pronounced. A significant deficiency of vitamin D, β -carotene, vitamin A, biotin, and vitamin E was noted. In almost half of the examined children, the share of saturated fatty acids in the diet exceeds the recommended norm, while the level of polyunsaturated fatty acids is significantly reduced. In 93.8 % of schoolchildren, the nutritional ratio between calcium and phosphorus is disturbed. **Conclusions.** The obtained results testify to the unbalanced diet of schoolchildren and inconsistency with physiological needs. Deficiency of a number of nutrients can contribute to musculoskeletal pain, convulsive syndrome, fractures, caries and recurrent respiratory disease.

Keywords: nutrition; bones; adolescents; schoolchildren

Йодомарин®

калію йодид



ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

- у період вагітності^{1, 2}
- у період годування груддю^{1, 2}
- у дорослих та дітей^{1, 2}

Інформація про безрецептурні лікарські засоби для спеціалістів охорони здоров'я, медичних і фармацевтичних працівників.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарських засобів Йодомарин® 100 (JODOMARIN® 100), Йодомарин® 200 (JODOMARIN® 200)

Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йодиду 100 мкг, або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний легкий, желатин, натрію крохмалюгліколат (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду. Код АТХ Н03С А. **Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного йододефіцитного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу. Виражений гіпертиреоз. У разі латентного гіпертиреозу протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу. У разі автономної аденоми, а також: фокальних та дифузних автономних вузликів щитоподібної залози протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозі від 300 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легень. Геморагічний діатез. Герпетичний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Броха). **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вузликів автономії щитоподібної залози і при призначенні йоду у добових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу

вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (такі, наприклад, як риніт, спричинений йодом, бульдозна або туберозна йододерма, екзофоліативний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, акне і припухлість слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інших знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарських засобів Йодомарин® 100/Йодомарин® 200. **Спосіб застосування.** Таблетки приймати після їди та запивати достатньою кількістю рідини, наприклад, склянкою води. Немовлятам та дітям до 3 років лікарський засіб можна давати у подрібненому вигляді. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 р. № 2237, РП № UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 р. № 450, РП № UA/0156/01/02, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

*За результатами роздільного аудиту Sale Out системи дослідження фармацевтичного ринку «Pharmxplore», продажі брендів з урахуванням маркетуючої організації за 2023 рік включно серед препаратів, які відносяться до АТС код (3) Н03С «ПРЕПАРАТИ ЙОДУ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ» в Україні, в натуральному вираженні (упаковки) та в грошовому вираженні (тис. грн). Згідно з «Базою даних «Pharmxplore» ©ТОВ «Проксіма Рісерч» 2009-2024». Доступні за посиланням: <https://pharmxplore.com.ua/>

UA-Jod-02-2024-VI-Press. Останній перегляд 26.01.2024.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 р. № 2237, РП № UA/0156/01/01.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 р. № 450, РП № UA/0156/01/02.



Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмБХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: +38 (044) 494-33-88.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



УДК 616.379-008.64:616.441-002

Турчина С.І., Нікітіна Л.Д., Костенко Т.П., Чумак С.О., Волкова Ю.В.
Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України», м. Київ, Україна

Частота коморбідної тиреоїдної патології в підлітків із цукровим діабетом 1-го типу, які опинились у несприятливих умовах війни в Україні

Резюме. *Мета* дослідження — вивчити стан тиреоїдної системи в підлітків із цукровим діабетом 1-го типу (ЦД1), які знаходяться в несприятливих умовах війни в Україні. **Матеріали та методи.** У динаміці спостереження обстежено пацієнтів 9–16 років із ЦД1: 114 — до початку повномасштабної війни в Україні (до 24.02.2022) і 76 пацієнтів — повторно після початку війни в Україні (після 01.10.2022). У сироватці крові імуноферментним методом визначено рівень тиреотропіну (ТТГ), вільних фракцій тиреоїдних гормонів (fT_4 і fT_3) і розраховано їх співвідношення (fT_3/fT_4 і $ТТГ/fT_4$). Вивчено рівень антитіл до тиреопероксидази. Проведено ультразвукове дослідження щитоподібної залози (ЩЗ). Результати обстеження об'єднано в електронний банк даних, їх математична обробка була проведена за допомогою пакетів програм SPSS Statistics 17.0, Microsoft Excel 2007. Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез приймався рівним 0,05. **Результати.** Результати обстеження підлітків із ЦД1 у динаміці свідчать про зміни в структурі тиреопатій під впливом несприятливих умов війни в Україні. Зарєстровано зменшення частки дифузного нетоксичного зоба, збільшення частоти аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) і виявлення кіст ЩЗ. Зменшення частоти дифузного нетоксичного зоба відбувалось переважно серед пацієнтів 9–13 років, які постійно отримували препарати калію йодиду (КЙ) із профілактичною та лікувальною метою. Частота АІТ вірогідно збільшилася в усіх вікових групах. У разі продовження лікування коморбідної тиреопатії в умовах війни відбувалось зменшення частоти пацієнтів з ознаками гіпотиреозу різного ступеня і збільшення — в стані еутиреозу. За умов припинення лікування зберігалися ознаки тиреоїдної дисфункції та гіпотиреозу. Доведено ефективність застосування препаратів КЙ (лікарських засобів Йодомарин® 100 або Йодомарин® 200) і левотироксину (L-Тироксин Берлін-Хемі) задля профілактики й лікування тиреоїдної патології у хворих на ЦД1 в умовах війни в Україні. **Висновки.** У несприятливих умовах війни в Україні зарєстровано збільшення частоти АІТ і кіст ЩЗ серед підлітків із ЦД1. За умов дотримання рекомендацій щодо профілактики й лікування тиреоїдної патології із застосуванням препаратів КЙ і левотироксину відбувається позитивна динаміка в стані тиреоїдної системи навіть в умовах воєнного часу. Профілактика і корекція тиреоїдної дисфункції є обов'язковою складовою реабілітаційної програми дітей і підлітків із ЦД1.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу; підлітки; тиреоїдна патологія; війна в Україні

Вступ

Гуманітарні кризи, обумовлені збройними конфліктами, постійно зростають і являють собою глобальну проблему для систем охорони здоров'я. Найбільш уразливою групою є діти, які все частіше стають жертвами збройних конфліктів. Повномасштабна війна в Україні

спричинила тривалу негативну ситуацію, яка сприяє порушенню здоров'я дітей і підлітків. У цих умовах значно збільшується ризик захворюваності на соматичні й психічні хвороби, ускладнюється перебіг хронічних захворювань. Також доведено, що адаптація дитячого організму до різних стресових факторів, які пов'язані з

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2024
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Турчина Світлана Ігорівна, доктор медичних наук, завідувачка відділення ендокринної патології та статевого дозрівання, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», просп. Ювілейний, 52-А, м. Харків, 61153, Україна; e-mail: svetlanaturchina00@gmail.com

For correspondence: Svetlana Turchina, MD, DSc, PhD, Senior Researcher, Head of the department of endocrine pathology and puberty, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Ubileyniy av., 52-A, Kharkiv, 61153, Ukraine; e-mail: svetlanaturchina00@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

військовим конфліктом, здійснюється через надмірну активізацію нейроендокринної системи і сприяє поширенню ендокринних захворювань [1, 2]. Встановлено, що гострий або хронічний стрес може стати тригером формування аутоімунних тиреопатій. Відбувається збільшення частоти новоутворень щитоподібної залози. Реєструють зміни функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи з підвищенням рівня тиреоїдних гормонів під час гострого стресу і зменшенням їх продукції в умовах хронічного психічного навантаження.

Згідно з результатами наукових досліджень встановлено, що зі збільшенням віку і стажу ЦД1 відзначається зростання кількості пацієнтів, які мають одне і більше коморбідне аутоімунне захворювання, серед яких перше місце посідають аутоімунні тиреопатії, насамперед це стосується аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) [3].

Протягом багатьох років на базі відділення ендокринології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» (ДУ «ІОЗДП НАМН») виконувались дослідження, які присвячено вивченню стану тиреоїдної системи в дітей і підлітків із ЦД1. Отримані результати дозволили удосконалити алгоритм діагностики, профілактики й лікування тиреопатій при ЦД1 у дітей і підлітків [4]. Упровадження в клінічну практику зазначеної технології сприяло зменшенню частоти дифузного нетоксичного зоба (ДНЗ) та АІТ серед дітей і підлітків, яких було обстежено протягом 2019–2021 рр., проти показників, визначених на початку 2000-х років.

Однак на сьогодні залишається не визначеним, яким чином змінюється структура тиреопатій у підлітків із ЦД1 в умовах війни в Україні.

Мета дослідження — вивчити стан тиреоїдної системи в підлітків із ЦД1, які знаходяться в несприятливих умовах війни в Україні.

Матеріали та методи

У динаміці спостереження обстежено пацієнтів із ЦД1 9–16 років: 114 — до початку повномасштабної війни в Україні (до 24.02.2022) і 76 пацієнтів — повторно після початку війни в Україні (після 01.10.2022), коли з'явилась можливість провести комплексне обстеження в умовах ендокринологічного відділення ДУ «ІОЗДП НАМН».

Клініко-анамнестичне й лабораторно-інструментальне обстеження хворих проводили відповідно до стандартів медичної допомоги «Цукровий діабет у дітей», затверджених наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 413 від 28.02.2023 [5], і протоколу надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча ендокринологія» (наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 зі змінами, внесеними згідно з наказами МОЗ України № 55 від 03.02.2009 і № 864 від 07.10.2013) [6].

Під час обстеження також визначали концентрації тиреотропного гормону (ТТГ), вільних фракцій тиреоїдних гормонів (fT_4 і fT_3) методом імуноферментного аналізу на фотометрі Humareader (Німеччина) за допомогою комерційних наборів (набори реагентів фірми «Astra Biotech GmbH», Берлін, Німеччина). Оцінюючи

функціональний стан щитоподібної залози (ЩЗ), звертали увагу як на рівень гормонів, так і на величину їх співвідношень [7]. Антитілоутворююча активність оцінювалась за показниками антитіл до тиреопероксидази (АТ ТПО), які визначались імуноферментним методом за допомогою комерційних наборів (набори реагентів фірми «Astra Biotech GmbH», Берлін, Німеччина). Позитивним тест на наявність антитіл вважався при рівні АТ ТПО вище 30 МО/л.

Дослідження проводились відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і чинного законодавства України. Протокол дослідження затверджено комісією з медичної етики ДУ «ІОЗДП НАМН». Батьки й пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати обстеження підлітків об'єднано в електронний банк даних, їх математична обробка була проведена за допомогою пакетів програм SPSS Statistics 17.0, Microsoft Excel 2007. Значущість розходжень відсотків оцінювалась за методом кутового перетворення Фішера (Рф). Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп приймався рівним 0,05.

Результати та обговорення

Обстеження дітей і підлітків із ЦД1 протягом 2019–2021 років дозволило встановити, що частота і характер патології ЩЗ залежали від статі, періоду пубертату, характеру соматостатевого розвитку, віку маніфестації та компенсації діабету. Найчастіше тиреопатії визначали в підлітків з маніфестацією ЦД1 у ранньому пубертаті (80,0%), у хворих із тривалістю діабету від 5 до 10 років, за умови недостатньої компенсації вуглеводного обміну, серед підлітків з дисгармонійним фізичним розвитком і порушеннями статевого дозрівання [8].

Також було доведено, що наявність тиреопатій з ознаками тиреоїдної недостатності є значущим несприятливим фактором щодо порушень фізичного та статевого розвитку в підлітків із ЦД1 [9].

Саме тому корекція тиреоїдної дисфункції в поєднанні з досягненням оптимального глікемічного контролю на тлі загальностимулюючої терапії є обов'язковою умовою профілактики й лікування патологічного перебігу пубертату у хворих на ЦД1. Відповідно до розробленої технології профілактичні заходи й лікування проводили з урахуванням функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи та характеру тиреопатії [10]. У разі еутиреозу або дистиреозу після досягнення оптимального глікемічного контролю призначали препарати калію йодиду (КЙ) у профілактичних або лікувальних вікових дозах. Підліткам з ознаками мінімальної тиреоїдної недостатності (МТН) або субклінічного гіпотиреозу (СТ) лікування починали з монотерапії препаратами КЙ, а в разі її неефективності додавали препарати левотироксину. Для профілактики й лікування тиреопатій пацієнтам із ЦД1 необхідно застосовувати тільки якісні лікарські засоби, до яких відносять Йодомарин® 100/200 і L-Тироксин Берлін-Хемі. Індивідуальне викорис-

тання Йодомарину® 100/200 забезпечує надходження необхідної вікової фізіологічної кількості йоду до організму у вигляді калію йодиду в точній дозі задля нормального біосинтезу гормонів ЩЗ [11].

Призначення препаратів L-тироксину хворим на ЦД1 показано при прогресуючому збільшенні ТТГ у динаміці, наявності антитиреоїдних автоантитіл і змін морфометричної картини щитоподібної залози; наявності генетичної та аутоімунної патології (АІТ, целиакія та інші); порушенні перебігу соматостатевого розвитку; несприятливому прогнозі перебігу ДНЗ у підлітковому віці. Початкова доза левотироксину залежить від функціонального стану ЩЗ і віку пацієнтів [12].

Слід зазначити, що неможливість досягнення нормалізації тиреоїдного статусу може бути обумовлена порушенням умов зберігання пігулок, недотриманням вимог до застосування левотироксину і труднощами щоденного дозування препарату в разі необхідності поділу пігулок на частини. У той же час завдяки технології Snap Tab, яку використовують при виготовленні таблеток L-Тироксину Берлін Хемі, забезпечується стабільна повторюваність дози, а блистер алюміній/алюміній забезпечує захист від сонячного світла, вологи й кисню. Даний препарат не містить лактози, має п'ять дозувань [13]. Усе це сприяє стабільному щоденному дозуванню препарату і досягненню еутиреоїдного стану.

Усі підлітки, які знаходились на обстеженні й лікуванні в ендокринологічному відділенні ДУ «ІОЗДП НАМН» протягом довоєнних років, отримали рекомендації щодо лікування тиреопатій, яке зазвичай продовжували в амбулаторних умовах. Однак після по-

чатку повномасштабної війни в Україні 24 лютого 2022 року динамічне спостереження за пацієнтами значно ускладнилося. Дехто з пацієнтів продовжує спілкуватися з ендокринологом в онлайн-режимі й виконувати рекомендації лікаря. Проте значна кількість хворих на ЦД1 припинили проведення рекомендованого лікування тиреопатії і/або не мали змоги контролювати стан тиреоїдної системи.

Восени 2022 року була відкрита клініка ДУ «ІОЗДП НАМН» і з'явилась можливість проводити комплексне обстеження й лікування пацієнтів із ЦД1 в умовах ендокринологічного відділення та визначити стан тиреоїдної системи в динаміці спостереження (рис. 1).

Результати обстеження підлітків із ЦД1, які знаходяться в несприятливих умовах війни в Україні, свідчать про зміни в структурі тиреопатій через зменшення частки ДНЗ, збільшення частоти АІТ і виявлення кіст ЩЗ. Слід зазначити, що зменшення частоти ДНЗ відбувалось переважно серед пацієнтів віком 9–13 років, які отримували препарати КЙ із профілактичною та лікувальною метою. Щодо збільшення частоти АІТ, то зазначена тенденція була зареєстрована в усіх вікових групах. Так, у кожного 4-го підлітка 9–13 років і кожного 5-го — 14–18 років було діагностовано АІТ.

Індивідуальний аналіз показників тиреоїдного статусу підлітків із ЦД1 дозволив встановити, що серед хворих, які під час війни продовжували проводити вторинну профілактику і лікування тиреопатій під контролем лікаря тривалий час, зареєстровано зменшення частоти пацієнтів з ознаками гіпотиреозу різ-

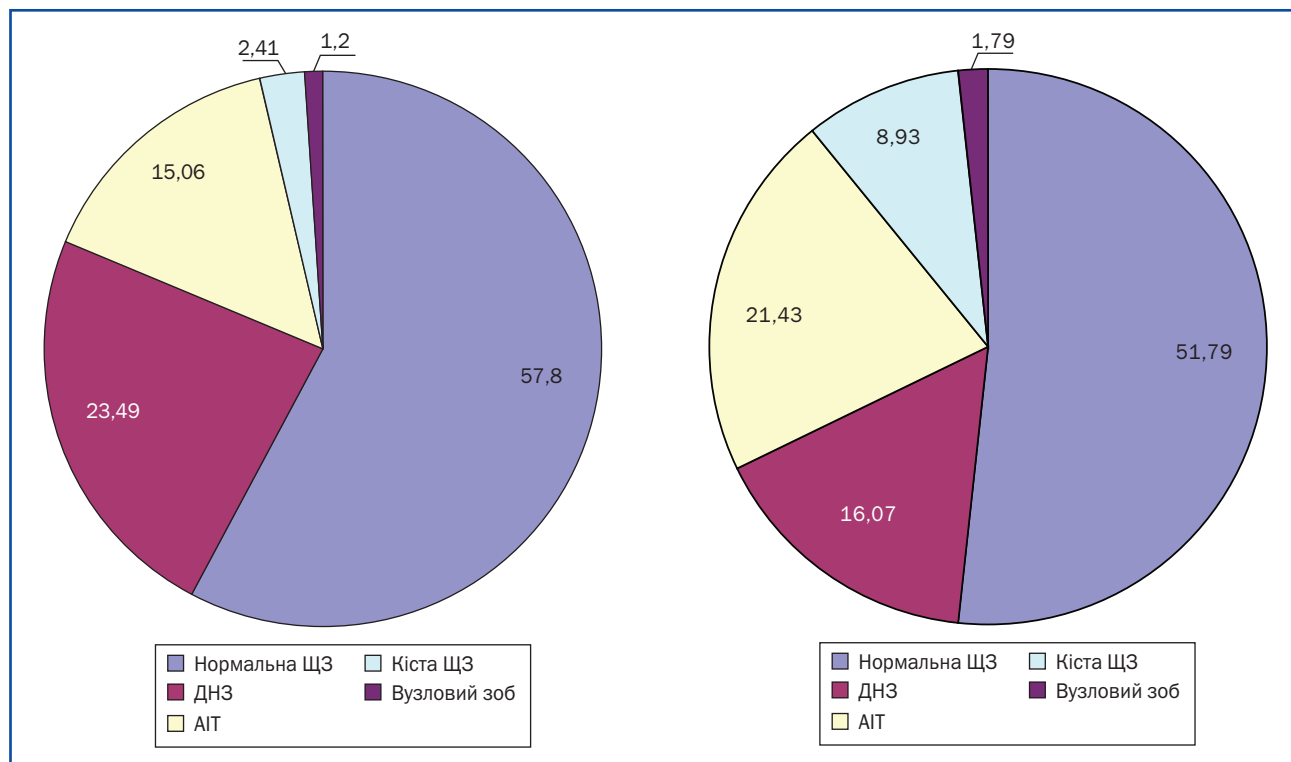


Рисунок 1. Структура тиреопатій у підлітків із ЦД1 у динаміці спостереження (до 24.02.2022 і після 01.10.2022)

ного ступеня. Серед них вірогідно збільшилась кількість пацієнтів у стані еутиреозу. За умов припинення лікування зберігалися ознаки тиреоїдної дисфункції та гіпотиреозу.

Після обстеження, за умов виключення АІТ, усім пацієнтам, у яких була досягнута нормалізація показників тиреоїдного профілю, з метою запобігання рецидиву формування тиреоїдної дисфункції було рекомендовано проведення вторинної профілактики Йодомавроном® 200 тривалий час. Пацієнти, хворі на ЦД1 з АІТ та ознаками тиреоїдної недостатності, продовжували отримувати препарат L-Тироксин Берлін-Хемі в адекватній дозі.

Висновки

1. Найчастішою коморбідною патологією ЩЗ у дітей і підлітків із ЦД1 є ДНЗ та АІТ.

2. Розроблена у 2007 році технологія профілактики й лікування тиреопатій у пацієнтів із ЦД1 сприяла зменшенню частоти тиреопатій серед підлітків, які були обстежені в довоєнні роки (2019–2021 рр.).

3. В умовах війни в Україні зареєстровано збільшення частоти АІТ і кіст ЩЗ серед підлітків із ЦД1.

4. Дотримання рекомендацій щодо профілактики й лікування тиреоїдної дисфункції сприяє позитивній динаміці в стані тиреоїдної системи навіть у несприятливих умовах воєнного часу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Робота виконана в рамках планової наукової теми ДУ «ІОЗДП НАМН» — «Дослідити особливості перебігу хронічних неінфекційних захворювань у підлітків в умовах війни і

повоєнного часу та удосконалити систему їхньої медико-психологічної реабілітації» (номер державної реєстрації 0120U104920).

Список літератури

1. Tsigos C, Chrousos GP. *J Psychosom Res.* 2002;4(53):865–871.
2. Nadolnik LI. *Biomedical Chemistry.* 2010;4(56):443–456.
3. Hughes JW, Riddlesworth TD, DiMeglio LA et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4931–4937. doi: 10.1210/je.2016-2478.
4. Budrejko OA. *Probl Endocr Pathol.* 2007;1:39–46.
5. МОЗ України. *Стандарти медичної допомоги «Цукровий діабет у дітей»:* Наказ МОЗ України № 413 від 28.02.2023.
6. *Child Endocrinology: Protocols on medical assistance to children for the specialty.* Kyiv, 2006: 94 p.
7. Турчина С.И., Начетова Т.А., Кашкалда Д.А. *Современная педиатрия.* 2016;76(5):113–116. <https://doi.org/10.15574/SP.2016.76.113>.
8. Костенко Т.П. *Український журнал дитячої ендокринології.* 2022;43–44(3–4):21–26. <https://doi.org/10.30978/UJPE2022-3-4-21>.
9. Турчина С.И., Косовцова Г.В., Костенко Т.П. та ін. *Український журнал дитячої ендокринології.* 2023;47–48(3–4):4–13. <https://doi.org/10.30978/UJPE 2023-3-4-4>.
10. Turchina SI, Kostenko TP, Nikitina LD et al. *Probl Endocr Pathol.* 2023;80(2):50–56. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2023.2.06>.
11. *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: A guide for programme managers.* World Health Organization. 2007: 180 p. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595827eng.pdf>, accessed 13 Oct 2016.
12. Biondi B, Wartofsky L. *Endocrine Reviews.* 2014;35(3):433–512. <https://doi.org/10.1210/er.2013-1083>.
13. *Інструкція для медичного застосування препарату L-ТИРОКСИН 50/75/100/125/150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.*

Отримано/Received 11.05.2024

Рецензовано/Revised 13.06.2024

Прийнято до друку/Accepted 20.06.2024 ■

Information about authors

Svetlana Turchina, MD, DSc, PhD, Senior Researcher, Head of the Department of endocrine pathology and puberty, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: svetlanaturchina00@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0744-1242>

Larysa Nikitina, PhD in medicine, Senior Researcher at the Department of endocrine pathology and puberty, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: shra-nikitin@i.ua; <https://orcid.org/0000-0003-0352-1824>

Tetiana Kostenko, PhD in medicine, Senior Researcher at the Department of endocrine pathology and puberty, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: tpkosten7@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0668-0225>

Svitlana Chumak, PhD in medicine, Senior Researcher at the Department of endocrine pathology and puberty, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: aspera.chas@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6532-3797>

Yuliya Volkova, PhD in Biology, Head of the Laboratory of Hormonal-metabolic and Immunological Research, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: yuv.volkova2018@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9625-941X>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The work was carried out as part of the planned scientific topic of the State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" — "To study the features of the course of chronic non-infectious diseases in adolescents during wartime and post-war period and to improve the system of their medical and psychological rehabilitation" (state registration No. 0120U104920).

S.I. Turchyna, L.D. Nikitina, T.P. Kostenko, S.O. Chumak, Y. Volkova

State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Frequency of comorbid thyroid pathology in adolescents with type 1 diabetes, who exposed to adverse war conditions in Ukraine

Abstract. Background. The purpose is to study the state of the thyroid system in adolescents with diabetes mellitus type 1 (DM1), who are in the unfavorable conditions of the war in Ukraine. **Materials and methods.** In the dynamics of observation, 9–16-year-old

patients with DM1 were examined: 114 — before the full-scale war in Ukraine (until February 24, 2022) and 76 were re-examined after the beginning of the war in Ukraine (after October 1, 2022). Serum levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), free fractions of

thyroid hormones (fT_4 and fT_3) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay and their ratios (fT_3/fT_4 and TSH/fT_4) were calculated. Thyroid peroxidase antibodies were evaluated. Thyroid ultrasound was performed. Examination results were combined into an electronic data bank and mathematically processed with the help of SPSS Statistics 17.0, Microsoft Excel 2007. Critical level of significance for statistical testing of the hypothesis was equal to 0.05. **Results.** The results of examining adolescents with DM1 in dynamics indicate changes in the structure of thyropathies under the influence of adverse war conditions in Ukraine. There was a decrease in the percentage of diffuse non-toxic goiter, increased frequency of autoimmune thyroiditis and thyroid cysts. A decrease in the frequency of diffuse non-toxic goiter occurred mainly among patients aged 9–13 years, who constantly received potassium iodide drugs for preventive and therapeutic purposes. The frequency of autoimmune thyroiditis increased significantly in all age groups. In case of continued treatment for comorbid thyropathy in the conditions of war, there was a decrease in the number of patients with

signs of hypothyroidism of various degrees and an increase of those with euthyroidism. Under discontinuation of treatment, signs of thyroid dysfunction and hypothyroidism persisted. The effectiveness of potassium iodide drugs (Jodomarin® 100 or Jodomarin® 200) and levothyroxine (L-Thyroxin Berlin-Chemie) for the prevention and treatment of thyroid pathology in patients with DM1 during the war in Ukraine has been proven. **Conclusions.** In the adverse conditions of the war in Ukraine, an increase in the frequency of autoimmune thyroiditis and thyroid cysts among adolescents with DM1 was registered. Provided that the recommendations for the prevention and treatment of thyroid pathology with the use of potassium iodide drugs and levothyroxine are followed, there are positive dynamics in the state of the thyroid system even in wartime conditions. Prevention and correction of thyroid dysfunction is a mandatory component of the rehabilitation program for children and adolescents with DM1.

Keywords: type 1 diabetes; adolescents; thyroid pathology; war in Ukraine



Програма оптимізації виявлення дефіциту гормону росту у дітей та підвищення комплаєнтності до замісної терапії

Резюме. Актуальність. Поширеність низькорослості в дитячій популяції висока, становить 1–5 % і є різноманітною за етіологією. Перспективи остаточного росту дитини багато в чому залежать від ефективності системи діагностики та підвищення комплаєнтності до терапії. **Мета:** поліпшення діагностики дефіциту гормону росту (ДГР) у дітей та підвищення комплаєнтності до терапії рекомбінантним гормоном росту людини (рГРл) на основі інформації про регіональну поширеність захворювання та бар'єри формування комплаєнсу. **Матеріали та методи.** Дослідження виконані на базі КНП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» ООР в 2012–2020 рр. До когорти увійшли 94 дитини з ДГР. Поширеність визначалася як відношення числа всіх виявлених випадків ДГР за цей період до чисельності дитячої популяції у перерахунку на 100 тис. дитячого населення. Комплаєнтність визначалася за даними шкали прихильності до терапії MMAS (Morisky Medication Adherence Scale). Статистична обробка результатів проведена з використанням методів *t*-test та *ксі*-квадрат (значення $p < 0,05$ вважалися статистично значущими). **Результати.** Оцінка поширеності ДГР, рівня комплаєнтності та частоти безперервності рГРл-терапії у дітей в Одеському регіоні на кінець 2014 року виявила неповноту регіональної діагностики захворювання (м. Одеса — 1 : 11 200; Одеська область — 1 : 10 800), а також недостатньо високу частоту прийнятної прихильності (57,4 %) та безперервності терапії (76,9 %). Ці дані були основою розробки регіональної програми оптимізації виявлення та ведення ДГР у дітей, яка включала організаційні та медико-соціальні заходи. На кінець 2020 р. показник поширеності ДГР у м. Одесі становив 1 : 4300, а на Одещині — 1 : 5100. Частота прийнятної комплаєнтності до терапії рГРл зростає до 80,0 %, а безперервності терапії — до 91,1 %. **Висновки.** Регіональна програма оптимізації виявлення та ведення ДГР у дітей поліпшує діагностику захворювання, підвищує комплаєнтність та частоту безперервності рГРл-терапії. Висока прихильність має біоетичний вимір, оскільки відбиває добре партнерство між лікарем, дитиною, батьками та демонструє повагу до автономії пацієнта.

Ключові слова: діти; дефіцит гормону росту; медико-соціальні проблеми; замісна терапія; комплаєнс

Вступ

Хоча низькорослість є найчастішою причиною направлення до дитячих ендокринологічних установ, відносна частота окремих варіантів затримки зростання варіює в різних популяціях [1]. Об'єктивна проблема полягає в тому, що, становлячи приблизно 1–2,5–5 % дитячої популяції, низькорослість асоційована з більш ніж 400 генетичними та ендокринологічними захворюваннями [2]. Пізніше звернення по медичну допомогу

вкрай обмежує перспективи остаточного росту дитини [3]. Проведення регіональних епідеміологічних досліджень сприяє своєчасній оцінці реальної гостроти проблеми та розробці ефективної системи виявлення та моніторингу низькорослих дітей, зокрема з дефіцитом гормону росту (ДГР) [4, 5].

Мета дослідження: поліпшення діагностики дефіциту гормону росту у дітей та підвищення комплаєнтності до терапії рекомбінантним гормоном росту

людини (рГРл) на основі інформації про регіональну поширеність захворювання та бар'єри формування комплаєнсу.

Матеріали та методи

Дослідження проведено з 2012 по 2020 р. на базі КНП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» ООР, контингент включав 94 дитини із ДГР. Моніторинг здійснювався відповідно до принципів Гельсінської декларації з отриманням інформованої згоди. Діагноз ДГР ґрунтувався на клінічних, антропометричних, біохімічних, радіологічних, гормональних показниках (пік гормону росту у провокаційному тестуванні < 10 нг/мл) та даних кісткового віку [6]. Поширеність розраховувалася як відношення числа всіх виявлених випадків ДГР до чисельності дитячої популяції у перерахунку на 100 тис. дітей. Розрахунки базувалися на даних про кількість випадків ДГР у дітей станом на кінець 2012 р. (t = 0) та, при постійному включенні нових пацієнтів, на кінець 2014 р. (t = 2 роки), на кінець 2016 р. (t = 4 роки), на кінець 2018 р. (t = 6 років) і на кінець 2020 р. (t = 8 років). Комплаєнтність визначалася за результатами шкали прихильності до терапії MMAS (Morisky Medication Adherence Scale) [7]. За даними MMAS, прихильність до терапії вважалася високою, якщо дитина отримувала 8 балів, тоді як оцінка 6,0–7,9 та < 6 балів кваліфікувалася як середня та низька прихильність відповідно. «Програма оптимізації виявлення та ведення ДГР у дітей в Одеській області» включала організаційні та медико-соціальні заходи та була розроблена спільно з Управлінням охорони здоров'я Одеської обласної державної адміністрації. Статистична обробка кількісних змінних ($M \pm m$ та %; 95% ДІ) проводилася з використанням методів t-test та ксі-квадрат. Значення $p < 0,05$ вважалися статистично значущими [8].

Результати

Проведено вивчення періодичної поширеності ДГР у дітей Одеського регіону у період 2012–2020 років. На кінець 2014 р. (t = 2 роки) до когорти було включено 43 дитини з ДГР; показник періодичної поширеності захворювання у м. Одесі становив 1 : 11 200, а в Одеській області — 1 : 10 800. Порівняння цих даних із показниками поширеності ДГР в Україні та за кордоном виявило неповноту регіональної діагностики ДГР. Так, у 2016 р., за даними МОЗ України, поширеність ДГР становила 1 : 8700 дитячого населення. Загально-визнаною міжнародною оцінкою поширеності ДГР є 1 : 4000–1 : 10 000 [9].

Неповне виявлення ДГР та інших видів низькоростості дітей послужило основою для аналізу регіональних причин гіподіагностики. Було встановлено недостатню увагу до проблем низькоростості у цілому. Загалом причинну основу становила незавершеність процесів реформування системи надання допомоги дитячому населенню в Україні. Серед сімейних лікарів без спеціальної педіатричної підготовки виявлялася недостатня націленість на своєчасне виявлення та фіксацію у медичній документації показників фізичного,

зокрема ростового розвитку. Недостатня переконаність у необхідності рутинного використання ауксологічних технологій з документальною фіксацією центильних та сигмальних відхилень у стаціонарних та амбулаторних хворих не дозволяє своєчасно направити дитину на консультацію до педіатра та ендокринолога. Наслідком стає гіподіагностика патологічних станів та хронічних захворювань, які можуть призвести до затримки росту. Повсякденна медична практика була не повною мірою орієнтована на вимірювання росту як базового індикатора загального стану здоров'я порівняно з вимірюванням маси тіла. Очевидно, регіональна медико-соціальна система виявилася більшою мірою зосереджена на рутинних варіантах білково-енергетичної недостатності, ніж показниках ростового і нервово-психічного розвитку. Причини регіональної гіподіагностики також включали недосконалість епідеміологічного моніторингу дитячої низькоростості, недостатнє оновлення стандартів фізичного розвитку дітей, неповноту впровадження стандартів ведення низькорослих дітей. За результатами вибіркового анкетування встановлено низький рівень поінформованості та медичної обізнаності населення щодо причин низького росту та можливостей його своєчасної корекції.

Ідентифікація регіональних медико-соціальних проблем стала основою підготовки «Програми оптимізації виявлення та ведення ДГР у дітей в Одеській області». Вона передбачала організаційно-методичні та медико-соціальні рішення щодо вдосконалення методології оцінки фізичного розвитку та лікувально-діагностичної роботи. Програма включала положення міжнародних стандартів ведення дітей з ДГР, заходи безперервного професійного розвитку педіатрів та сімейних лікарів та передбачала інформаційну підтримку батьків з питань гармонійності розвитку дітей та формування здорового способу життя.

У процесі реалізації комплексної програми виявлення ДГР суттєво зросло (табл. 1), причому збільшення кількості дітей із діагностованим ДГР відбулося за значно меншого приросту загальної чисельності дитячого населення Одеської області (рис. 1). На кінець 2020 р. (t = 8 років) показник періодичної поширеності ДГР в Одесі становив 1 : 4300, а в Одеській області — 1 : 5100. Ці результати виявилися порівнянними з даними Євросоюзу, США, Австралії [10].

Одним із напрямів удосконалення менеджменту була оцінка прихильності дітей з ДГР до терапії рГРл. Рівень комплаєнсу дітей із ДГР за даними шкали MMAS на початку дослідження наведений у табл. 2. Комплаєнтними до рГРл-терапії вважалися діти з прийнятною прихильністю, що мали високий і середній рівень комплаєнсу. Некомплаєнтними вважалися пацієнти з непринятною прихильністю, що мали низький рівень комплаєнсу або він був повністю відсутній. Переривання терапії визначалося як припинення ін'єкцій рГРл більше ніж на 1 міс. під час проведення курсу. Встановлено, що прийнятна прихильність (комплаєнтність) була лише у 57,4 % дітей з ДГР; 95% ДІ 46,6–68,2. З огляду на недостатню частоту прийнятної прихильності та безперервності терапії була вивче-

на асоціація прихильності з дією деяких факторів, які можуть бути бар'єрами/перешкодами проведеного лікування. Виявлено зв'язок неприйнятної прихильності (некомплаєнтності) з низкою соціально-демографічних факторів, як-от: низький дохід сім'ї ($p = 0,03$), часте перебування дитини за межами дому ($p = 0,03$), нестача/недоступність препарату ($p = 0,04$).

З неприйнятною прихильністю пов'язані такі когнітивно-емоційні чинники, як забування призначень ($p = 0,04$), страх ін'єкцій ($p = 0,02$), втома від лікування ($p = 0,05$). Серед медичних факторів, пов'язаних з неприйнятною прихильністю, виявлено дефекти навчання дітей та батьків ($p = 0,005$), використання шприца з голкою порівняно з ін'єкційною ручкою ($p = 0,05$). Встановлено кореляцію між інтенсивністю постін'єкційного болю та фактом некомплаєнтності дітей до 7 років і старше 7 років ($r = 0,34$, $p < 0,05$ та $r = 0,31$, $p < 0,05$ відповідно).

Поєднаний характер бар'єрів формування прихильності до рГРл-терапії визначив комплексність заходів щодо підтримки комплаєнсу у дітей із ДГР. Статистично значущі та потенційно усувні бар'єрні фактори були враховані під час розробки «Програми оптимізації виявлення та ведення ДГР у дітей в Одеській області». Ідентифікація та елімінація усувних бар'єрів у дитини з неприйнятною прихильністю до замісної терапії проводилася на основі індивідуальної стратегії підтримки комплаєнсу. За недоступності рГРл сім'ям з низьким соціально-економічним рівнем надавалася можлива допомога у вирішенні соціально-побутових проблем. Діти включалися до Національної програми із забезпечення пацієнтів препаратами гормону росту, також проводився відбір до когорти дітей із ДГР для клінічних досліджень, затверджених Державним експертним центром МОЗ України. Розроблялися програми індивідуальних та колективних тренінгів для дитини та батьків. Проводилася екстрена та поточна сімейна психологічна підтримка. Роз'яснювалися ризики відсутності

терапії у зв'язку зі знаходженням дитини за межами дому, обговорювалися різні способи нагадування про необхідність введення препарату. При скаргах на стомленість від тривалої терапії, у випадках дискомфорту та страху ін'єкцій з батьками та дітьми обговорювалися позитивні наслідки прийнятної прихильності. Приверталася увага до негативних наслідків неприйнятної прихильності у вигляді низького кінцевого росту та ймовірності серцево-судинних ускладнень. Враховувалася роль у формуванні некомплаєнтності таких факторів, як менший освітній рівень батьків та практика введення препарату іншою особою. Батькам та дітям вказувалося на безпеку рГРл-терапії та невисоку частоту ускладнень. Обговорювалися бар'єри комплаєнтності, які мали статистичну значимість в інших наукових працях. Так, приводом для дискусії ставали незадоволеність результатами терапії, негативне ставлення до дитини в сім'ї та школі, відсутність контакту з медперсоналом, проблеми тривалої терапії, побічні



Рисунок 1. Порівняльний приріст чисельності дитячого населення в Одеській області та кількості дітей з ДГР за 2014–2020 рр.

Таблиця 1. Періодична поширеність ДГР в Одесі та Одеській області (на 100 000 дитячого населення; 95% ДІ)

Рік (t), число дітей	Одеса	Одеська область
Кінець 2014 р. (t = 2 роки; n = 43)	8,91 (8,69 ÷ 9,11)	9,25 (9,02 ÷ 9,45)
Кінець 2016 р. (t = 4 роки; n = 62)	16,28 (15,87 ÷ 16,64)	13,54 (13,20 ÷ 13,84)
Кінець 2018 р. (t = 6 років; n = 79)	21,25 (20,72 ÷ 21,72)	16,16 (15,77 ÷ 16,52)
Кінець 2020 р. (t = 8 років; n = 92)	23,17 (24,43 ÷ 23,75)	19,67 (18,19 ÷ 20,16)

Таблиця 2. Частота прийнятної та неприйнятної прихильності до рГРл-терапії за даними шкали MMAS, n; % (95% ДІ)

Рівень комплаєнса	Прийнятна прихильність		Неприйнятна прихильність	
	Висока	Середня	Низька	Відсутня
Частота	13; 16,6 (8,4 ÷ 24,8)	33; 40,8 (23,1 ÷ 43,7)	34; 42,6 (31,8 ÷ 53,4)	0; 0,0

Примітки: n — абсолютна кількість дітей; % — відносна кількість дітей; 95% ДІ — 95% довірчі інтервали.

Таблиця 3. Вплив програми підтримки прихильності до терапії рГРл на рівень комплаєнтності дітей із ДГР за даними шкали MMAS

Прихильність (частота)	Вихідний рівень n; % (95% ДІ)	Після програми n; % (95% ДІ)	χ^2	P
Хороша	13; 16,2 (8,1 ÷ 24,3)	24; 30,0 (20,0 ÷ 40,0)	4,26	0,04
Середня	33; 41,2 (30,4 ÷ 52,0)	40; 50,0 (39,0 ÷ 61,0)	1,24	0,26
Низька	34; 42,6 (23,6 ÷ 44,4)	16; 20,0 (11,2 ÷ 28,8)	9,44	0,002

Примітки: n — абсолютна кількість дітей; % — відносна кількість дітей; 95% ДІ — 95% довірчі інтервали; $p \leq 0,05$ вважається статистично значущим.

ефекти та супутні захворювання. Програма сприяла ранньому виявленню ризику некомплаєнтності та своєчасному розпізнаванню неприйнятної прихильності до терапії рГРл. Результатом реалізації індивідуальної стратегії підтримки комплаєнтності до терапії рГРл стало зменшення кількості некомплаєнтних дітей: 20,0 % порівняно з 42,6 % ($p < 0,04$) до імплементації програми (табл. 3).

Обговорення

Результатом імплементації «Програми оптимізації виявлення та ведення ДГР у дітей в Одеській області» стало суттєве збільшення числа виявлених випадків ДГР, яке на кінець 2020 р. становило 94 дитини порівняно з 43 дітьми на момент початку імплементації програми у 2014 р. Прийнято вважати, що міжнародна поширеність ДГР серед дітей коливається від 1 : 3500 до 1 : 30 000, а з урахуванням стертих фенотипів навіть 1 : 2000 [11]. Розбіжності між різними країнами світу в епідеміологічній оцінці загальної захворюваності та поширеності ДГР у дітей можна пояснити в одних випадках особливостями регіональної структури захворюваності, обмеженістю діагностичних можливостей системи медичної допомоги, а в інших — відмінностями за умов діагностики ДГР. Останні можуть бути надмірно ліберальними або надмірно суворими щодо порогових пікових концентрацій ГР у стимуляційних тестах або при інтерпретації значень інших показників.

Відомості про комплаєнтність дітей з ДГР нечисленні та суперечливі. В Україні дослідження прихильності дітей із ДГР до замісної терапії раніше не проводились і регіональні бар'єри формування прихильності невідомі. Актуальність формування прихильності до терапії визначена відносно невисокою комплаєнтністю до терапії дітей із ДГР. У зв'язку з цим становив інтерес моніторинг прихильності до замісної терапії дітей з ДГР в Одеській області за даними шкали MMAS, ростових показників та біохімічних критеріїв (зменшення рівня ІФР-1 у сироватці крові нижче за 2 SDS).

При розробці «Програми оптимізації виявлення та ведення ДГР у дітей в Одеській області» були ідентифіковані та враховані регіональні медичні, когнітивно-емоційні та соціально-демографічні бар'єри формування комплаєнтності до терапії рГРл. Інтерпретація результатів проводилася на основі принципів стратегії протидії некомплаєнтності на ранніх стадіях її виникнення [12]. Програма була спрямована на медико-соціальну, психологічну та інформаційну підтримку дітей та батьків з метою створення умов і мотивації до

проведення терапії. Індивідуальна стратегія підтримки комплаєнтності сприяла своєчасному виявленню бар'єрів та запобіганню неприйнятній прихильності до терапії рГРл. Результатом імплементації програми стало збільшення частоти прийнятної (хорошої та середньої) комплаєнтності до терапії рГРл, яка становила 80,0 % (95% ДІ 71,2 ÷ 88,8) порівняно з вихідними даними — 57,4 % (95% ДІ 46,6 ÷ 68,2), $p = 0,002$.

У включених до дослідження дітей вихідна безперервність замісної рГРл-терапії становила 76,9 %; 95% ДІ 67,7 ÷ 86,1. Реалізація програми підтримки комплаєнтності збільшила частоту безперервності терапії до 91,1 %; 95% ДІ 84,9 ÷ 97,3, $p = 0,01$. Зв'язок безперервності замісної терапії та рівня комплаєнтності свідчить про спільність бар'єрів. У процесі імплементації програми було визначено біоетичний вимір проблеми комплаєнтності: висока прихильність свідчить про добре партнерство між лікарем, дитиною, батьками та демонструє повагу до автономії пацієнта.

Обмеженням роботи є відсутність порівняльних даних про особливості формування комплаєнсу в інших групах низькорослих дітей, яким показана терапія рГРл.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці індивідуальної стратегії ведення низькорослих дітей з метою отримання повного обсягу замісної терапії на основі виявлення персональних бар'єрів комплаєнтності.

Висновки

Регіональна програма оптимізації виявлення та ведення ДГР у дітей поліпшує діагностику захворювання і підвищує комплаєнтність та частоту безперервності рГРл-терапії. Висока прихильність має біоетичний вимір, оскільки свідчить про добре партнерство між лікарем, дитиною, батьками та демонструє повагу до автономії пацієнта.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Jain M, Sabe AY. Dwarfism. In: StatPearls. StatPearls Publishing, 2023.
2. Rani D, Shrestha R, Kanchan T, Krishan K. Short Stature. In: StatPearls. StatPearls Publishing, 2023.
3. John M, Koledova E, Kumar KP, et al. Challenges in the Diagnosis and Management of Growth Hormone Deficiency in India. Int J

Endocrinol. 2016;2016:2967578. Published online 2016 Oct 27. doi: 10.1155/2016/2967578.

4. Ар'єв М.Л., Бірюков В.С., Сеньківська Л.І. Клінічне значення геоінформаційних систем в діагностиці дефіциту гормону росту у дітей. *Проблеми ендокринної патології.* 2021. 75 (1). 15-20. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2021.1.02>.

5. Aryayev ML, Senkivska LI, Lowe John B. The Clinical and Epidemiological Peculiarities of Short Stature during childhood in the Odessa Region (Ukraine). *J Pediatr Care.* 2018;2(2):117.

6. Patel R., Bajpai A. Evaluation of Short Stature in Children and Adolescents. *Indian Journal of Pediatrics.* 2021;88(12):1196-1202. <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03880-9>.

7. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10(5):348-354. doi: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x.

8. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research.* Chapman and Hall, London, 2018; p. 611.

9. Murray PG, Dattani MT, Clayton PE. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Arch Dis Child.* 2016 Jan;101(1):96-100. doi: 10.1136/archdischild-2014-307228. Epub 2015 Jul 7. PMID: 26153506.

10. Silva N, Bullinger M, Sommer R, et al. Children's psychosocial functioning and parents' quality of life in paediatric short stature: The mediating role of caregiving stress. *Clin Psychol Psychother.* 2018 Jan;25(1):e107-e118. doi: 10.1002/cpp.2146. Epub 2017 Sep 27.

11. Kirk J. Indications for growth hormone therapy in children. *Arch Dis Child.* 2012;97(1):63-68. doi: 10.1136/adc.2010.186205.

12. Haverkamp F, Gasteyger C. A review of biopsychosocial strategies to prevent and overcome early-recognized poor adherence in growth hormone therapy of children. *J Med Econ.* 2011;14(4):448-457. doi: 10.3111/13696998.2011.590829.

Отримано/Received 06.04.2024

Рецензовано/Revised 15.04.2024

Прийнято до друку/Accepted 26.04.2024 ■

Information about authors

Mykola Aryayev, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: aryayev.nl@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3181-7518>

Liudmyla Senkivska, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: eyrena20@gmail.com; phone: +380 (67) 959-03-34; <https://orcid.org/0000-0003-0098-9317>

Y.D. Senkivska, Department of Pediatrics, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: pediatrics@onmedu.edu.ua

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

M.L. Aryayev, L.I. Senkivska, Y.D. Senkivska
Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Program to optimise detecting growth hormone deficiency in children and increase adherence to replacement therapy

Abstract. Background. The significance of this study lies in the fact that short stature is highly prevalent among children, affecting 1–5 % of the population and having diverse causes. The child's growth potential in the long term is largely depends on the effectiveness of the diagnostic system and the level of adherence to the prescribed therapy. The purpose was to improve the diagnosis of growth hormone deficiency (GHD) in children and adherence to recombinant human growth hormone (rhGH) therapy based on information about the regional prevalence of the disease and barriers to adherence. **Materials and methods.** A follow-up study was conducted from 2012 to 2020 at the Odessa Regional Children's Hospital. The cohort included 94 children with GHD. The prevalence was determined by calculating the ratio of the number of all detected GHD cases to the children population per 100,000. Adherence was measured using the Morisky Medication Adherence Scale. The statistical processing of the results was done using t-test and chi-square methods, and p-values less than 0.05 were considered statistically significant. **Results.** An assessment of GHD prevalence, the level of adherence and the frequency of continuity of rhGH therapy in

children in the Odessa region at the end of 2014 revealed the incompleteness of regional diagnosis of the disease (in Odessa, 1 : 11,200; in the Odessa region, 1 : 10,800), as well as a low level of acceptable adherence (in 57.4 %) and insufficient frequency of continuity of therapy (in 76.9 %). These data formed the basis of the regional program for optimizing the identification and management of GHD in children, which included organizational, medical and social measures. By the end of 2020, the prevalence of GHD in Odessa was 1 : 4,300, and in the Odessa region, 1 : 5,100. The rate of acceptable adherence to rhGH therapy increased to 80.0 %, and frequency of continuity of therapy to 91.1 %. **Conclusions.** The regional program designed to improve the detection and management of GHD in children has been found to improve the diagnosis of the disease, increase adherence to rhGH therapy, and the frequency of continuity of treatment. High adherence to treatment is a bioethical issue because it signifies a good partnership between physicians, children, and parents and indicates respect for patient autonomy.

Keywords: children; growth hormone deficiency; medical and social problems; replacement therapy; adherence



Фактори постембріонального онтогенезу: зв'язок з ефективністю хіміопротифілактики туберкульозу в дітей

Резюме. *Актуальність.* Дитячий організм як функціональна система формується починаючи з внутрішньо-утробного періоду. Тому аналіз навіть віддалених у часі ситуацій дозволяє виявити фактори, які впливають на функціонування дитячого організму в теперішньому часі і, можливо, на ефективність хіміопротифілактики туберкульозу в дітей. *Матеріали та методи.* Для вивчення наявності зв'язку між факторами постембріонального онтогенезу й ефективністю хіміопротифілактики туберкульозу в дітей був проведений їх аналіз у 300 дітей віком від 0 до 17 років, у яких діагностовано ранній період туберкульозної інфекції і яким проводився 3-місячний курс хіміопротифілактики ізоніазидом. Як критерій ефективності хіміопротифілактики використовували динаміку чутливості шкіри до туберкуліну за пробою Манту з 2 ТО. За ефективністю хіміопротифілактики обстежуваних розподілили на дві групи: групу з ефективною хіміопротифілактикою ($n = 200$), у якій розміри папули після закінчення курсу зменшилися на 4 мм і більше, і групу з неефективною хіміопротифілактикою, у якій чутливість шкіри до туберкуліну наростала чи залишалася на колишньому рівні або величина папули зменшилася на 3 мм і менше. *Результати.* Проведений аналіз виявив, що в групі з неефективною протифілактикою порівняно з альтернативною групою суттєво частіше відзначалися: недовготривале (до 4 місяців) грудне вигодування ($p < 0,001$); перенесені дитиною у минулому гострий бронхіт ($p < 0,001$), гострий обструктивний бронхіт ($p < 0,001$). Крім того, для цієї групи характерними виявилися: наявність тубконтакту ($p < 0,001$), а також тубконтакту з хворим на туберкульоз з підтвердженим бактеріовиділенням ($p < 0,001$); вік дитини до 6 років ($p < 0,001$), кількість (дві і більше) супутньої патології ($p < 0,001$), наявність однократної вакцинації БЦЖ ($p < 0,001$), а також проведення протифілактики взимку ($p < 0,05$). *Висновки.* Між багатьма факторами постембріонального онтогенезу і ефективністю хіміопротифілактики в дітей встановлені істотні зв'язки, що дозволяє використовувати їх з прогностичною метою. Найбільш тісний зв'язок з ефективністю протифілактики в дітей мали: наявність тубконтакту ($\phi = 1,08$; $p < 0,001$), особливо з хворим з підтвердженим бактеріовиділенням ($\phi = 1,72$; $p < 0,001$), а також кількість супутньої патології у дитини ($\phi = 0,70$; $p < 0,001$) та прояви алергії ($\phi = 0,67$; $p < 0,001$).

Ключові слова: ранній період первинної туберкульозної інфекції; ефективність хіміопротифілактики; діти

Вступ

Дитячий організм як функціональна система формується починаючи з внутрішньоутробного періоду. Тому аналіз навіть віддалених у часі ситуацій дозволяє виявити фактори, які впливають на функціонування дитячого організму в теперішньому часі. Теорія ембріонального походження вивчає критичний вплив

внутрішньоутробного розвитку на соматичне й психічне здоров'я людини (Ward A., 2014; Романів О.П., Надь Б.Я., 2017). Встановлено, що формування імунітетичної пам'яті під впливом вірусів ще в дитинстві є основою часткової резистентності протягом усього подальшого життя (Gostic K.M. et al., 2019). Тому цілком імовірний вплив факторів постембріонального онтоге-

незу на ефективність хіміопротекції туберкульозу в дітей.

Мета роботи: визначити наявність і характер зв'язку між факторами постембріонального онтогенезу й ефективністю хіміопротекції туберкульозу в дітей.

Матеріали та методи

Для вивчення зв'язку факторів постембріонального онтогенезу з ефективністю хіміопротекції туберкульозу був проведений їх аналіз у 300 дітей віком від 0 до 17 років з вираженими туберкульозними реакціями, яким проводився 3-місячний курс хіміопротекції ізоніазидом. Як критерій ефективності хіміопротекції використовували динаміку чутливості шкіри до туберкуліну ППД-Л за пробою Манту з 2 ТО. За ефективністю хіміопротекції обстежуваних розподілили на дві групи: першу становили діти ($n = 200$), у яких розміри папули після закінчення курсу зменшилися на 4 мм і більше (ефективна хіміопротекція), а другу — 100 дітей, у яких чутливість шкіри до туберкуліну після закінчення курсу наростала чи залишалася на колишньому рівні або папула зменшилася на 3 мм і менше (неефективна хіміопротекція).

Статистичний аналіз здійснювався за допомогою методу кутового перетворення Фішера (Гублер Е.В., 1978).

Результати та обговорення

Аналіз факторів постембріонального онтогенезу в групах (табл. 1) виявив вірогідні відмінності за деякими з них. Так, у групі з неефективною протекцією порівняно з альтернативною групою суттєво частіше відзначалися: недовготривале (до 4 місяців) грудне вигодування ($p < 0,001$); перенесені дитиною в минулому гострі респіраторні інфекції ($p < 0,05$), гострий бронхіт ($p < 0,001$), гострий обструктивний бронхіт ($p < 0,001$), гострий отит ($p < 0,05$), гострий синусит ($p < 0,05$), вітряна віспа ($p < 0,001$), а також наявність проявів алергії ($p < 0,001$). Окрім того, для цієї групи характерними виявилися: вік дитини до 6 років ($p < 0,001$), кількість супутньої патології (дві і більше; $p < 0,001$), наявність однократної вакцинації БЦЖ ($p < 0,001$), а також проведення хіміопротекції взимку ($p < 0,05$).

Вплив такого показника, як кількість супутньої патології, пов'язаний з порушенням резистентності й імунітету організму дитини при хронічних захворюваннях. Цей факт є загальновідомим у педіатрії. Значущість віку дитини при проведенні хіміопротекції пов'язана з тим, що патологічні процеси в дітей раннього віку перебігають тяжче і мають тенденцію до генералізації. Фізотерапевтична практика також підтверджує це. У цьому плані вакцинація БЦЖ дозволяє дитячому організму дещо більш успішно протистояти туберкульозній інфекції. Особливо це проявляється після ревакцинації.

Важко пояснити вплив сезонності на ефективність хіміопротекції. Привертає увагу, що перехідні сезони (весна, осінь) є сприятливими для проведення хіміопротекції. Відомо, що в ці сезони підвищується

геомагнітний фон, який може потенціювати дію препаратів. Так, нами (Лобченко О.І., Зосимов А.М., 1984) в експерименті було доведено, що розчинення стрептоміцину дистильованою водою, омагніченою постійним магнітним полем 200 Е, підвищує ефективність лікування експериментального туберкульозу. Ми цей феномен пояснюємо збільшенням під впливом магнітного поля проникності біомембран, у зв'язку з чим підвищується пікова концентрація антибіотика в крові. Це було підтверджено нами (О.І. Лобченко, А. Зосимов), коли на одному з етапів дослідження експериментального туберкульозу тваринам (хом'якам) було помилково введено стрептоміцин у дозі, що значно перевищувала оптимальну. При застосуванні такої дози в групі порівняння (стрептоміцин розчинявся дистильованою водою; $n = 10$) через 10–30 хв загинули дві тварини, у дослідній групі (стрептоміцин розчинявся дистильованою водою, омагніченою постійним магнітним полем 200 Е) загинули всі десять тварин. Різниця між числом загиблих тварин (хом'яків) у групах високо- і низько-магнітної ($p < 0,01$). Отже, варіації геомагнітного поля, змінюючи властивості води всередині організму, можливо, здатні змінювати метаболізм процесів, у том числі лікарських препаратів.

Важливим питанням є ступінь зв'язку ознак, що вивчаються, з ефективністю хіміопротекції. Для його визначення використали середнє арифметичне значення критерію Фішера (ϕ). Встановлено, що за силою зв'язку всі результативні ознаки можна розподілити на 4 кластери, а саме: з високим, помірним, слабким і дуже слабким ступенем зв'язку. У перший кластер увійшли: характер тубконтакту ($\phi = 1,72$) і його наявність ($\phi = 1,08$). Помірний зв'язок мали ознаки, що характеризують імунологічний стан дитини, а саме: кількість супутньої патології ($\phi = 0,70$), прояви алергії ($\phi = 0,67$), перенесений у минулому гострий обструктивний бронхіт ($\phi = 0,54$) і кратність вакцинації БЦЖ ($\phi = 0,53$). Слабий зв'язок був характерний для перенесеного в минулому гострого бронхіту ($\phi = 0,49$), вітряної віспи ($\phi = 0,40$) і віку дитини ($\phi = 0,40$). Кластер з дуже слабким зв'язком: сезонність проведення хіміопротекції ($\phi = 0,31$), перенесені в минулому гострий синусит ($\phi = 0,31$) і гострий отит ($\phi = 0,29$), тривалість грудного вигодування ($\phi = 0,30$).

Висновки

Між багатьма факторами постембріонального онтогенезу й ефективністю хіміопротекції туберкульозу в дітей встановлені істотні зв'язки, що дозволяє використовувати їх з прогностичною ціллю.

Найбільш тісний зв'язок з ефективністю хіміопротекції туберкульозу в дітей мали: наявність тубконтакту ($\phi = 1,08$; $p < 0,001$), особливо з хворим з підтвердженим бактеріовиділенням ($\phi = 1,72$; $p < 0,001$), а також кількість супутньої патології в дитини ($\phi = 0,70$; $p < 0,001$) і прояви алергії ($\phi = 0,67$; $p < 0,001$).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Таблиця 1. Частота факторів постембріонального онтогенезу в групах

Фактор	Градація фактора	Ефективна профілактика		Неефективна профілактика		p
		Абс.	%	Абс.	%	
Тривалість грудного вигодування (міс.)	4	54	27	50	50	< 0,001
	5–10	32	16	24	24	> 0,05
	11	114	57	26	26	< 0,001
Вакцинація	За віком	132	66	60	60	> 0,05
	Неповна	68	34	40	40	> 0,05
Перенесені пневмонії	Так	52	26	34	34	> 0,05
	Ні	148	74	66	66	> 0,05
Перенесені гострі респіраторні інфекції	Так	160	80	88	88	> 0,05
	Ні	40	20	12	12	> 0,05
Перенесений гострий бронхіт	Так	36	18	40	40	< 0,001
	Ні	164	82	60	60	< 0,001
Перенесений гострий обструктивний бронхіт	Так	4	2	16	16	< 0,001
	Ні	196	98	84	84	< 0,001
Перенесений гострий отит	Так	4	2	8	8	< 0,05
	Ні	196	98	92	92	< 0,05
Перенесений гострий тонзиліт	Так	8	4	4	4	> 0,05
	Ні	192	96	96	96	> 0,05
Перенесений гострий синусит	Так	1	0,5	5	5	< 0,05
	Ні	199	99,5	95	95	< 0,05
Перенесена вітряна віспа	Так	23	11,5	27	27	< 0,001
	Ні	177	88,5	73	73	< 0,001
Прояви алергії	Так	16	8	34	34	< 0,001
	Ні	184	92	66	66	< 0,001
Вік дитини, років	< 6	24	12	40	40	< 0,001
	> 7	176	88	60	60	< 0,001
Кількість супутніх захворювань	< 2	146	73	39	39	< 0,001
	> 3	54	27	61	61	< 0,001
Кратність вакцинації БЦЖ	1	102	51	76	76	< 0,001
	2 або 3	98	49	24	24	< 0,001
Сезонність проведення хіміопротекції	Весна	44	22	10	10	< 0,05
	Літо	48	24	30	30	< 0,05
	Осінь	40	20	8	8	< 0,05
	Зима	68	34	52	52	< 0,05
Наявність тубконтакту	Встановлено	50	25	55	55	< 0,001
	Не встановлено	150	75	45	45	< 0,001
Характер тубконтакту	Підтверджений бактеріовиділенням	17	28,3	39	70,1	< 0,001
	Не підтверджений бактеріовиділенням	43	71,7	16	29,9	< 0,001

Внесок авторів. Бодня К.І. — запропонувала тему, окреслила проблему, сформулювала спектр цілей, завдань і гіпотезу, займалася написанням статті; Зосімов А.М. — виклав експериментальну частину до-

слідження, займався написанням статті; Асоян І.М., Кондратюк В.В., Навет Т.І., Ходош Е.М., Макаренко В.Д. — здійснювали систематизацію даних і виконували рутинну роботу.

Список літератури

1. Ward A. *Tractals from the womb: A journey through pre and perinatal psychotherapy*. Create Space Independent Publishing Platform, 2014. 230 p.
2. Романів О.П., Надь Б.Я. Перинатальний період як особливий етап становлення особливостей психічного здоров'я особистості. Україна. Здоров'я нації. 2017;3(44):212-214.
3. Gostic K, Bridge R, Bredly S et al. *Childhood immune imprinting to influenza A shapes birth geor-specific risk during seasonal H1N2*

epidemics. PLoS Pathog. Dec. 19. 2019. DOI: 10.13/journal.pat.1008119.

4. Гублер Е.В. *Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов*. Ленинград: Медицина, 1978. 294 с.

Отримано/Received 05.04.2024

Рецензовано/Revised 14.04.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.04.2024 ■

Information about authors

Kateryna Bodnia, MD, DSc, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Infectious and Pediatric Infectious Diseases, Parasitology, Phthiology and Pulmonology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: bodnyamed@gmail.com; phone: +380 (50) 343-73-43, +380 (67) 956-75-78; <https://orcid.org/0000-0002-5413-5969>

Anatoliy Zosimov, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Infectious and Pediatric Infectious Diseases, Parasitology, Phthiology and Pulmonology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: am.zosimov@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-8745-2939>

Irina Asoyan, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Infectious and Pediatric Infectious Diseases, Parasitology, Phthiology and Pulmonology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: im.asoian@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-0266-0411>

Vadym Kondratyuk, PhD in Medicine, Assistant at the Department of Infectious and Pediatric Infectious Diseases, Parasitology, Phthiology and Pulmonology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: im.asoian@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0000-2155-1846>

Tetyana Navet, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Infectious and Pediatric Infectious Diseases, Parasitology, Phthiology and Pulmonology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ti.naviet@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0001-2372-1084>

Eduard Khodosh, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Infectious and Pediatric Infectious Diseases, Parasitology, Phthiology and Pulmonology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: gen.khodosh@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0572-4932>

Valentyna Makarenko, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Infectious and Pediatric Infectious Diseases, Parasitology, Phthiology and Pulmonology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vd.makarenko@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-8667-270X>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. K.I. Bodnia — developed the idea of the topic, outlined the problem, formulated a range of goals, tasks and hypotheses, was engaged in writing the article; A.M. Zosimov — the experimental part of the research was presented, was engaged in writing the article; I.M. Asoyan, V.V. Kondratyuk, T.I. Navet, E.M. Khodosh, V.D. Makarenko — systematized data and performed routine work.

K.I. Bodnia, A.M. Zosimov, I.M. Asoyan, V.V. Kondratyuk, T.I. Navet, E.M. Khodosh, V.D. Makarenko
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Factors of postembryonic ontogeny: relationship with the effectiveness of tuberculosis chemoprophylaxis in children

Abstract. Background. A child's body as a functional system is formed starting from the fetal period. Therefore, analysis of even distant in time situations allows to identify factors that affect the functioning of the child's body in the present time and, possibly, the effectiveness of chemoprophylaxis in children. **Materials and methods.** To study the presence of a correlation between factors of postembryonic ontogeny and the effectiveness of chemoprophylaxis of tuberculosis in children, an analysis was carried out of 300 patients aged 0 to 17 years in the early period of primary tuberculosis infection, who underwent a 3-month course of chemoprophylaxis with isoniazid. The dynamics of skin sensitivity according to the Mantoux test with 2 tuberculin units was used as a criterion for the effectiveness of chemoprophylaxis. Depending on the latter, the examinees were divided into two groups: a group with effective chemoprophylaxis (n = 200), in which the size of a wheal after the end of the course decreased by 4 mm or more, and a group with ineffective chemoprophylaxis, in which skin sensitivity to tuberculin increased or remained at the previous level or decreased in the size of a wheal by 3 mm or less. **Results.** The analysis showed that in the group with ineffective chemoprophylaxis compared to the alternative group,

the following occurred significantly more often: short-term (up to 4 months) breast feeding, a history of acute bronchitis (p < 0.001) in a child, acute obstructive bronchitis. In addition, the following were characteristic of this group: the presence of tuberculosis contact (p < 0.001), tuberculosis contact with a patient with confirmed bacterial excretion (p < 0.001), age of child under 6 years (p < 0.001), the number (two and more) of concomitant pathologies (p < 0.001), a single BCG vaccination (p < 0.001), as well as the winter seasonality of chemoprophylaxis (p < 0.05). **Conclusions.** Significant correlations have been found between many factors of postembryonic ontogeny and the effectiveness of tuberculosis chemoprophylaxis in children, which allows them to be used for prognostic purposes. The closest connections with the effectiveness of chemoprophylaxis of tuberculosis in children was revealed for the presence of tuberculosis contact ($\varphi = 1.08$; p < 0.001), especially with a patient with confirmed bacterial excretion ($\varphi = 1.72$; p < 0.001), as well as the number of concomitant pathologies in a child ($\varphi = 0.70$; p < 0.001) and manifestations of allergy ($\varphi = 0.67$; p < 0.001).

Keywords: early period of primary tuberculosis infection; effectiveness of tuberculosis chemoprophylaxis; children

РЕАБІЛІТАЦІЯ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТІВ І ТРАВМ

НЕВРОЛОГІЧНА КЛІНІКА "АКСІМЕД"



АКСІМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

ВУЛ. ТУМАНЯНА, 3 • AKSIMED.UA
(044) 390-00-55

20 РОКІВ
ДОСВІДУ



САМОПІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

ізота рекомендована для щоденного споживання



ізота

**ТВОЯ ВОДА, ЯКЩО
ТУРБУЄ ПЕЧІЯ**

ЮРІЯ·ФАРМ

Реклама напою безалкогольного з вмістом соди для спеціального призначення "Ізота". Не є лікарським засобом. ТУ У 10.8-30109129-033:2023





Дитину турбує печія: сучасні погляди на проблему і можливості немедикаментозної підтримки

Резюме. *Актуальність* дослідження пов'язана зі значним поширенням диспептичних симптомів у дітей. У середньому кожна третя-четверта дитина з такими симптомами скаржиться на печію, що є частою причиною звернення до лікаря. Для педіатричної категорії пацієнтів залишаються важливими не тільки своєчасна діагностика та ефективне лікування патологічних станів, пов'язаних з печією, але й обізнаність батьків наших пацієнтів і самих дітей про можливості надання адекватної першої допомоги, безпечне й ефективне використання дієвих немедикаментозних засобів. **Мета дослідження:** вивчити клінічну ефективність використання напою спеціального призначення ІЗОТА для першої допомоги й попереднього лікування дітей з печією при неерозивній гастроєзофагеальній рефлюксії хворобі (НЕРХ), функціональній диспепсії (ФД) і поєднанні цих станів (оверлап НЕРХ і ФД). **Матеріали та методи.** Дизайн: одноцентрове відкрите пілотне клінічне дослідження. Під спостереженням перебували 54 дитини віком 7–18 років з печією та іншими диспептичними скаргами. Дослідження включало 2 етапи. Діагноз верифікували за допомогою анкетування (опитувальники GERDQ і QOLRAD) і використання фіброгастроскопії, ендоскопічної рН-метрії. Результати фіксували в розробленій індивідуальній карті пацієнта і статистично обробляли. **Результати** дослідження, подані у відповідному розділі, свідчать про високу ефективність використання напою ІЗОТА для ліквідації печії та зменшення інших диспептичних симптомів, а також про вірогідне поліпшення психоемоційного стану, загального самопочуття і якості життя пацієнтів. **Висновки.** Отримані результати дозволяють рекомендувати слабогазований гідрокарбонатомісний напій спеціального призначення, розроблений в Україні, для тривалого використання лікувальним курсом чи за потребою, а також профілактично для запобігання виникненню печії та інших диспептичних симптомів у дітей з огляду на високий профіль ефективності, безпечності й доброї переносимості.

Ключові слова: діти; печія; функціональна диспепсія; гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба; гідрокарбонатний напій

Вступ

Диспептичні симптоми в дітей є значно поширеними і стають частою причиною звернення як до лікаря першого контакту (сімейного лікаря, педіатра), так і до гастроентеролога. У середньому кожна третя-четверта дитина з такими симптомами скаржиться на печію [1, 2].

Печія — неприємне відчуття печіння у верхній частині живота або за грудиною різної інтенсивності, яке поширюється знизу вгору від мечоподібного відростка

до шиї. Не є самостійним захворюванням, а виникає як симптом тій чи іншій хвороби травного тракту. Відчуття печіння буває різної інтенсивності й тривалості, часом виснажує як дорослого, так і дитину, змушує відволікатися і значно знижує якість життя.

Результати численних досліджень, проведених у різних країнах, переважно серед дорослого населення, переконливо свідчать, що печія — один з найпоширеніших симптомів [3]. Наприклад, в США її що-

дня відчувають 7–12 %, щотижня — 17,8 %, а хоча б 1 раз на місяць — 40–50 % населення [4] (Исаков В.А. и соавт., 2008). Економічний негативний ефект печії в США зумовлений витратами на медикаменти, які перевищують 10 млрд дол. на рік, а зниження працездатності завдає збитків на > 75 млрд дол. на рік [6]. При цьому лише кожна друга людина із частими симптомами звертається по медичну допомогу і лише одній з п'яти проводять ендоскопічне дослідження. Не краща ситуація у розвинутих країнах Європи, де печію як основну причину звернення по медичну допомогу реєструють у > 22,7 % хворих [7, 8]. Так, у Великій Британії частота щотижневої печії становить 10,3 %, Фінляндії — 14,8 %, Італії — 7,7 %, Іспанії — 9,8 %, Швеції — 16,7 %, Туреччині — 10,0 %, Ізраїлі — 9,3 %. За останніми даними, поширеність періодичної печії серед населення Греції визначена на рівні 52,0 % [7–9]. Поодинокі регіональні дослідження не дають чіткого уявлення про поширеність печії в Україні, але деякі результати свідчать, що частота цього симптому в організованій популяції дорослих людей становить приблизно 30,0 % [10, 11].

Поява симптому печії завжди має характерні риси: у верхній частині живота виникає відчуття печіння, яке піднімається догори, до горла. При цьому в дитини часто починає посилено виділятися слина, може виникати кислий присмак у роті, гіркота.

Існує поняття фізіологічної та патологічної печії. У першому випадку проблема виникає в здорових людей і особливих заходів вживати не треба (неприємне відчуття виникає після переїдання, вживання кислих, копчених і насичених спеціями продуктів; епізоди виникають не частіше ніж раз на тиждень; тривають до години й минають самі собою). В іншому випадку обов'язково потрібні допомога лікаря-педіатра і консультація дитячого гастроентеролога.

Симптоми патологічної печії:

- з'являється регулярно, частіше, ніж два рази на тиждень;
- печіння з'являється вночі та вранці натще;
- епізод триває понад 5 хвилин;
- сумарно за добу тривалість печії становить понад 90 хвилин;

— печіння супроводжується болем за грудиною, виникають неприємні відчуття з боку серця;

— з печією відбувається відрижка, зригування кислим;

— відзначається дисфагія (проблеми під час ковтання), біль під час їди;

— одночасно порушується робота кишечника (пучить живіт, болить, з'являються запори або діарея).

Відчуття печії виникає через гастроєзофагеальний рефлюкс. Простіше кажучи, кислий вміст шлунка піднімається догори, у стравохід, і подразнює його слизову оболонку, завдає хімічного опіку, згодом провокує запалення, ерозії. Найбільш поширені причини, здатні спричинити печію: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ); гіперацидний гастрит і пептична виразка; порушення перистальтики кишечника, шлунка, жовчовивідних шляхів; стресові ситуації; діафрагмальні грижі; у жінок — вагітність; куріння і зловживання алкоголем; зайва вага; прийом деяких лікарських засобів, що посилюють шлункову секрецію; механічні травми стравоходу під час ковтання твердої, щільної їжі або сторонніх предметів; розлади, унаслідок яких тривало порушується моторика стравоходу і виникає ахалазія кардії [12, 13].

Перш за все необхідно чітко розрізнити патологічні гастроєзофагеальні рефлюкси (ГЕР) з рН < 4 і фізіологічні — нечисленні й нетривалі кислі рефлюкси, які є нормальним явищем у здорової людини. Основні відмінності між цими станами подані в табл. 1.

Згідно із сучасними уявленнями про патогенез печії, в основі цього симптому лежить подразнення чутливих рецепторів слизової оболонки дистального відділу стравоходу, що виникає внаслідок дифузії H^+ через розширені міжклітинні проміжки слизової оболонки. Основними рецептурними структурами, здатними реагувати на присутність H^+ у слизовій оболонці стравоходу, є кислочутливі іонні канали (acid-sensing ion channels — ASIC), які активуються позаклітинними протонами, а також ванілоїдні рецептори 1-го типу (transient receptor potential vanilloid 1 — TRPV1) і пуринергічні рецептори P2X і P2Y. З часом патологічний процес поглиблюється через зниження порогу больової чутливості рецепторного апарату, а також гіперактива-

Таблиця 1. Критерії фізіологічного і патологічного ГЕР

Критерій	Нормальний гастроєзофагеальний рефлюкс	Патологічний гастроєзофагеальний рефлюкс
Коли виникає рефлюкс	Після прийому їжі, дуже рідко вночі	Не лише після прийому їжі, але і вдень і вночі
Тривалість одного епізоду рефлюксу	Кілька секунд	≥ 5 хв
Частота і тривалість рефлюксів протягом доби	Невисока частота і мала тривалість	> 50 епізодів рефлюксу, сумарна тривалість ≥ 90 хв
Тривалість рН < 4	Не перевищує 60 хв (5 % від 24 год)	> 1–2 год
Дискомфортні клінічні симптоми	Немає	Є — печія, регургітація, ретростернальний біль
Пошкодження слизової оболонки стравоходу	Немає	Є
Порушення кліренсу стравоходу	Немає	Є

цію нейронів, розташованих у центральній нервовій системі, зокрема на рівні спинного мозку. У патогенезі печії встановлено також роль вагусних еферентних шляхів у сприйнятті механічного розтягування стінки стравоходу [12, 14, 15]. Характер печії суттєво залежить від складу стравохідного рефлюксату. Наявність у ньому, крім кислоти й газу, компонентів жовчі збільшує вираженість ураження слизової оболонки стравоходу й зумовлює тяжкі форми езофагіту [2, 16].

Водночас печія може виникати й без патологічних рефлюксів при нормальній макро- і мікроструктурі слизової оболонки стравоходу. У цих випадках суттєве значення має гіперчутливість хеморецепторів стравоходу, яка формується безпосередньо під впливом рефлюксату або опосередковано — під впливом медіаторів запалення. Печію можуть формувати порушення функції аферентних нервів на рівні спінального дорсального шляху і структур головного мозку, що часто супроводжується вісцеральною гіпералгезією [17, 18].

Найчастіше печія в дитячому віці є проявом гастро-езофагеальної рефлюксної хвороби і функціональних розладів гастродуоденальної зони, а саме функціональної диспепсії (ФД), ситуації, при якій використовується термін «функціональна печія» (ФП). Звісно, печія може турбувати дітей, особливо підлітків, і при різних ерозивно-виразкових патологічних станах гастродуоденальної зони та стравоходу, що є серйозною проблемою [2, 19, 20].

Найбільш вивченою і зрозумілою для практичного лікаря є ситуація, коли печія є симптомом ГЕРХ. Механізми її розвитку на сьогодні вивчені досить досконально. Основні з них подані на рис. 1 (Кочуєва М.Н., 2015).

У більшості пацієнтів з ГЕРХ печія виникає на тлі патологічних кислих рефлюксів з $\text{pH} < 4$. Кислотний вміст шлунка з різних причин потрапляє в стравохід, спричиняє зниження pH стравоходу $< 4,0$ на ≥ 1 год протягом доби і врешті призводить до ураження слизової оболонки стравоходу у вигляді запалення, ерозій і виразок. Для неерозивної форми ГЕРХ (НЕРХ) більш

характерні слабокислі або газові рефлюкси [3, 14]. Верифікувати ГЕРХ у її класичному варіанті нескладно за допомогою анкетування осіб з печією. У більшості випадків ретельний збір клінічних даних має більшу діагностичну чутливість, ніж фіброезофагогастро-оденоскопія (ФЕГДС) або внутрішньостравохідний рН-моніторинг та імпедансометрія. Так, діагноз ГЕРХ вважають реальним, якщо печія виникає у пацієнта ≥ 2 рази на тиждень протягом 6 міс. і негативно впливає на якість його життя [21, 22].

Часто печія є проявом функціональних гастроінтестинальних розладів, у дітей це перш за все функціональна диспепсія з функціональною печією, іноді — рефлюксна гіперчутливість (РГ) стравоходу. Клінічні ознаки цих функціональних захворювань мають широкий діапазон, їх характеристики ґрунтовно висвітлені в Римських критеріях функціональних захворювань останнього перегляду (IV, 2016) [12, 19, 21]. Діагноз ФП встановлюється, якщо у хворого протягом останніх 3 міс. при загальній тривалості не менше 6 міс. не рідше ніж 2 рази на тиждень виявляють такі ознаки:

- печіння, дискомфорт або біль за грудиною;
- відсутність зменшення вираженості симптомів, незважаючи на оптимальну дозу і режим застосування ПП;
- відсутність зв'язку виникнення симптомів з патологічними або фізіологічними рефлюксами (при проведенні рН-метрії);
- нормальну ендоскопічну картину слизової оболонки стравоходу і відсутність її структурних порушень, характерних для еозинофільного езофагіту (гістологічне дослідження);
- відсутність захворювань стравоходу, пов'язаних з порушенням його моторики й перистальтики (ахалазія кардії, дифузний езофагоспазм, розлади моторики за типом «відбійного молотка», гіперкінезія грудного відділу стравоходу, гіпокінезія тощо).

Гастро-езофагеальний рефлюкс — це фізіологічний процес, який зазвичай трапляється в здорових немовлят і дітей після прийому їжі. На відміну від цього

ГЕРХ виникає, коли ефект ГЕР призводить до появи досить серйозних симптомів, що потребують медичного лікування. Парадоксальність ситуації полягає в тому, що, з одного боку, ГЕРХ — чи не єдине захворювання, яке діагностують за типовими скаргами пацієнта (печія, кисла відрижка), з другого — відсутність уніфікованої шкали оцінки скарг не дозволяє переконливо зіставити дані, отримані в різних дослідженнях. До того ж скарги хворого на ГЕРХ відзначаються вираженою варіабельністю, зумовленою віковими особливостями, супутніми захворюваннями, харчовими звичками, прийомом медикаментів, стресом та іншими факторами. Діагноз ГЕРХ може бути запідозрений лікарем



Рисунок 1. Патолофізіологія ГЕРХ

будь-якої спеціальності на підставі виявлення в пацієнта клінічних проявів ГЕРХ або ГЕР. Діагноз ГЕРХ має ґрунтуватися на оцінці скарг пацієнта (бажано використовувати опитувальник у старших дітей), тривалості симптомів, анамнезу захворювання і не потребує проведення будь-яких діагностичних тестів у дітей з коротким анамнезом захворювання. За необхідності можуть бути призначені інструментальні методи дослідження (рентгенографічне, ендоскопічне, рН-метрія, імпедансометрія тощо) за наявності відповідних симптомів [22, 23].

Сучасні рекомендації щодо менеджменту дітей з ГЕРХ на засадах доказової медицини детально наведені в Стандарті медичної допомоги «Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба у дітей» (Наказ МОЗ України № 1178 від 29.06.2023) [20]. Лікування ГЕРХ у дітей призначається на підставі встановленого діагнозу ГЕРХ і передбачає застосування немедикаментозних і медикаментозних методів. Лікування в умовах стаціонару здійснюється за наявності ускладнень або рефрактерній ГЕРХ. Основою терапії ГЕРХ є застосування засобів, дія яких спрямована: на підвищення антирефлюксної функції нижньостравохідного сфінктера; зменшення кількості епізодів ГЕР; захист слизової оболонки стравоходу від пошкоджувальної дії рефлюксату; регуляцію процесів кислотоутворення; лікування езофагіту; поліпшення стравохідного кліренсу [2, 20, 24]. Призначення антацидних лікарських засобів і кислотосупресивної терапії здійснюється за показаннями з урахуванням віку пацієнта і співвідношення користі/шкоди лікування. У дітей зі стійкою печією, загрудинним болем або болем в епігастрії, з рефлюкс-езофагітом, підтвердженим за допомогою ендоскопії, рекомендована 4-тижнева кислотосупресивна терапія. Дітям з НЕРХ і ГЕРХ із рефлюкс-езофагітом І ступеня тяжкості терапію рекомендовано розпочинати з антацидів і/або альгінатів протягом 2–3 тижнів. Дітям, у яких діагностовано ГЕРХ із рефлюкс-езофагітом 2, 3, 4-го ступенів тяжкості, призначають блокатори H₂-гістамінорецепторів або інгібітори протонної помпи (ППП). Застосовувати медикаментозну терапію при лікуванні ГЕРХ у дітей необхідно одночасно з програмою модифікації способу життя. Не рекомендовано застосування метоклопраміду, домперидону й еритроміцину для лікування ГЕР і ГЕРХ без консультації фахівців. Пацієнтам і/або батькам або іншим законним представникам пацієнта надаються рекомендації щодо способу життя, режиму харчування і фізичних навантажень.

Зазвичай пацієнт з печією звертається по допомогу до лікаря первинної ланки. Модифікація способу життя має бути першим кроком у лікуванні, вона повинна включати такі заходи, як: зменшення маси тіла, відмова від паління, вживання алкогольних і слабоалкогольних напоїв, енерготоніків, виключення з раціону підсолоджених газованих напоїв зі штучними барвниками, продуктів, що зменшують тонус нижнього стравохідного сфінктера (жири, кава, шоколад, цитрусові тощо) і значно стимулюють шлункову секрецію, уникання пізнього харчування тощо [1, 10, 20]. Стосовно

медикаментозної терапії пальму першості утримують ППП, які мають найбільш виражену кислотознижувальну активність і клінічну ефективність [10, 20, 25]. Деякі дослідники віддають перевагу антацидам і альгінатам і вважають за доцільне рекомендувати їх на етапі первинної медичної допомоги необстеженим пацієнтам з легкими проявами печії, а також як засіб комбінованої терапії ГЕРХ. Однак питання корекції печії значно ускладнюється при виявленні функціональних розладів — ФП і РГ, тому що потребує індивідуального підбору терапевтичних заходів, а в деяких випадках — узгодженої взаємодії лікарів інших спеціальностей. Ефективних методів лікування таких пацієнтів поки що не існує. Рекомендують застосовувати трициклічні антидепресанти або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, що небажано в педіатричній практиці. У поодиноких джерелах повідомляють про позитивний лікувальний ефект від застосування прокінетиків і ребаміпіду [13, 14, 26]. Пошук ефективних медикаментозних засобів лікування печії в пацієнтів з ФП і РГ триває.

Але в повсякденному житті наші пацієнти зазвичай проходять тривалий шлях від виникнення перших диспептичних симптомів до тривалої надокучливої печії, що значно погіршує психоемоційний і фізичний стан дитини, загалом якість життя. Часто звертаються до лікаря після самостійних малоєфективних спроб подолати проблему самотужки. Наш досвід свідчить, що як батьки, так і самі діти-пацієнти частіше за все використовують так звані народні методи: молоко, розчин харчової соди, мінеральну воду, фітозасоби, іноді ситуативно використовують антациди чи альгінати. Однак важливими для педіатричної категорії пацієнтів залишаються не тільки своєчасна діагностика й ефективне лікування патологічних станів, пов'язаних з печією, але і обізнаність батьків наших пацієнтів і самих дітей про можливості надання адекватної першої допомоги, безпечно й ефективно застосування дієвих немедикаментозних засобів як для самостійного використання, так і для комплексного лікування при вже встановленому діагнозі.

Альтернативною можливістю нейтралізації надлишку соляної кислоти, що є причиною печії при рефлюксі, яка також відповідає зростаючій потребі пацієнтів у нетрадиційній медицині, є споживання гідрокарбонатної мінеральної води (мінімальний вміст гідрокарбонату 1300 мг/л). Наші німецькі колеги А.-М. Бір, Р. Уебельгак, У. Поль провели ґрунтовне відкрите одноцентрове непорівняльне клінічне пілотне дослідження серед дорослих пацієнтів стосовно ефективності й переносимості гідрокарбонатної води при печії [27]. Отримані авторами результати свідчать про ефективність гідрокарбонатної мінеральної води, яка проявляється в зменшенні частоти і ступеня тяжкості печії, що поліпшує якість життя. Вода має відмінну переносимість і є безпечною для використання [27, 28].

Відомо, що під час буферної реакції аніон гідрокарбонату зв'язує протони шлункової кислоти подібно до фармакологічних антацидів ($H^+ + HCO_3^- \rightarrow H_2O + CO_2$). Крім того, ефект розведення забезпечуєть-

ся об'ємом рідини, у якій розчинені аніони HCO_3^- . У дослідженні функціональної диспепсії спостерігалися позитивні результати застосування різних вод, що містять гідрокарбонат [27, 29].

Крім того, гідрокарбонатна мінеральна вода зміцнює природні захисні механізми слизової оболонки шлунка, поліпшуючи секрецію слизу і кровообіг. Нарешті, обговорювався вплив гідрокарбонату на гомеостаз ентоерогормонів, що сприяє секреції секретину і холецистокініну й інгібуванню секреції гастрину, при цьому загальна рівновага зміщується у бік інгібування кислоти [10, 27].

З такою метою широко застосовуються лікувальні властивості природних мінеральних вод з лужним компонентом, що забезпечується вмістом гідрокарбонатів («Поляна Квасова», «Лужанська», «Боржомі» та інші). Але макро- і мікроелементний склад джерельних вод нестійкий і може різнитися в кожній порції, а також має супутні ефекти, які не завжди є бажаними, особливо при тривалому використанні. Саме тому ми звернули увагу на новий продукт, що нещодавно з'явився на фармринку України, — напій слабогазований гідрокарбонатомісний спеціального призначення ІЗОТА і провели власну апробацію та відповідне відкрите пілотне клінічне дослідження.

Мета дослідження: вивчити клінічну ефективність використання напою спеціального призначення ІЗОТА для першої допомоги та попереднього лікування дітей з печією при неерозивній гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі, функціональній диспепсії та поєднанні цих станів (оверлап НЕРХ і ФД).

Матеріали та методи

Дослідження проводили в м. Харкові в межах клінічної бази кафедри педіатрії № 3 та неонатології ХНМУ (завідувач — проф. О.Ю. Белоусова). Під спостереженням перебували 54 дитини віком 7–18 років, які звертались по консультацію лікаря первинної ланки амбулаторно з приводу печії та інших диспептичних скарг, а згодом — для подальшого обстеження і встановлення діагнозу до дитячого гастроентеролога в умовах стаціонару. Дослідження включало 2 етапи. На першому етапі при первинному зверненні оцінювали ефективність «швидкої допомоги» напоєм спеціального призначення ІЗОТА дітям саме під час огляду й збору анамнезу: за наявності печії пропонували випити повільними ковтками 150–200 мл слабогазованого напою кімнатної температури й оцінити подальшу динаміку (протягом 15 хвилин). Анкетування за допомогою опитувальника GERDQ (адапований для дітей шкільного віку) використовували для встановлення попереднього діагнозу ГЕРХ (усім пацієнтам було запропоновано заповнити друкований екземпляр опи-

тувальника GERDQ, що складається з трьох блоків питань). ГЕРХ за результатами опитувальника діагностували при сумі балів ≥ 8 . У подальшому на етапі стаціонарного обстеження для верифікації патології стравоходу, шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК) усім пацієнтам виконували ендоскопічне дослідження (ФЕГДС) гнучким оптиволоконним гастроскопом Olympus P10 з одночасним визначенням показників рН у стравоході, тілі й антральному відділі шлунка за допомогою системи для ендоскопічної реєстрації внутрішньопорожнинного рН ІКЖ-1. У всіх обстежених дітей оцінювався стан слизової оболонки стравоходу і наявність або відсутність моторних порушень (ГЕР і ДГР) при різних варіантах слизової оболонки шлунка і ДПК. Для 2-го етапу відібрали 30 пацієнтів 10–18 років, яким після інструментального обстеження встановили діагноз неерозивної ГЕРХ, функціональної диспепсії чи поєднання цих станів (оверлап НЕРХ і ФД) — критерії включення. Критерії виключення — наявність ерозивно-виразкових змін стравоходу, шлунка та ДПК, виявлених при ФЕГДС. Пацієнтам рекомендували (схема призначення) курсове використання напою ІЗОТА з метою симптоматичного лікування протягом 10 днів по 150–200 мл 3–4 рази на день за 30–40 хвилин до або через годину після прийому їжі (у середньому до 1000 мл/добу). Пацієнти вели щоденник на основі опитувальника GERDQ (за основними симптомами/скаргами) й оцінювали загальне самопочуття і якість життя за адаптованим опитувальником QOLRAD (опитувальник оцінки якості життя при рефлюксній хворобі та диспепсії). Динаміку скарг та основних симптомів оцінювали в балах (відсутність — 0 балів, значне зменшення — 1 бал, незначне зменшення — 2 бали). На цей період рекомендували уникати прийому медикаментозних препаратів (антациди/альгірати).

Результати та обговорення

На першому етапі при споживанні гідрокарбонатного напою як «швидкої допомоги» за наявності печії майже в усіх пацієнтів уже при первинному обстеженні вдалося припинити небажаний симптом протягом 5–15 хвилин, про що свідчать результати, подані в табл. 2. Причому майже в половини симптом зникав уже через 5 хвилин.

Крім того, більшість дітей відзначили приємний смак/відсутність зайвого смаку (96,3 %), напій «легко п'ється» (92,6 %), не викликає надмірної та неприємної відрижки (88,9 %), втамовує спрагу (74,1 %), викликає приємне заспокоєння (70,1 %) і бажання в подальшому користуватися цим продуктом. На нашу думку, саме оптимальний компонентний склад напою дозволив створити збалансований продукт як за сма-

Таблиця 2. Динаміка симптому печії при разовому (однократному) використанні спеціалізованого напою ІЗОТА, n (%)

Наявність печії при зверненні	Наявність печії через 5 хв після прийому напою ІЗОТА	Наявність печії через 10 хв після прийому напою ІЗОТА	Наявність печії через 15 хв після прийому напою ІЗОТА
54 (100)	26 (48,1)	8 (14,8)	2 (3,7)

ковими властивостями, так і за терапевтичним ефектом. Так, уміст гідрокарбонатів (HCO_3^-) до 1800 мг/л є оптимальним щодо ефективної облужнюючої дії і при цьому не спричиняє синдрому рикошету, допомагає збалансувати рівень кислотності та разом з іонами хлориду натрію та кальцію регулює виділення шлункового соку і ферментів, їх оптимальний вміст і функціональні властивості. Калієва складова гармонізує мінеральний баланс, виводячи надлишок солей з організму, а іони магнію не тільки поліпшують роботу кишечника, посилюючи перистальтику, але й посилюють цитопротекцію слизової оболонки, а також сприяють зниженню рівня тривожності, дратливості, порушень сну та інших психоемоційних розладів.

На другому етапі спостереження після інструментальної верифікації діагнозу всім пацієнтам ($n = 30$) рекомендували дотримуватися здорового способу життя, правильного режиму харчування з обмеженням використання продуктів і страв, що викликають появу рефлюксу і печії, та оцінювали динаміку їхніх скарг і симптомів після десятиденного курсу використання слабогазованого гідрокарбонатомісного напою спеціального призначення, враховуючи дані щоденників і повторних опитувальників. Основні показники динамічного спостереження наведені в табл. 3.

Усі пацієнти добре переносили прийом мінеральної води, побічних реакцій, що вимагали відміни гідрокарбонатомісного напою або зменшення дози, не було відзначено.

Значне зменшення печії більшість пацієнтів (90 %) відстежували вже на 4–5-й день лікування, зникнення — на 10-й день. Про зникнення печії говорили за відсутності цієї скарги протягом понад 3 днів. Більшість із них відзначили поліпшення вже в перші дні прийому напою спеціального призначення ІЗОТА. До кінця курсу лікування печія повністю зникла у 18

(60 %) дітей, значно зменшилася вираженість і кількість епізодів печії в 9 (30 %) хворих. У 3 хворих, у яких кількість епізодів печії дещо зменшилася, але супроводжувалась ще й гіркотою у роті та відрижкою кислим, знадобилося епізодичне (разове) використання антацидів чи альгінатів.

Позитивну динаміку регресу печії та інших диспептичних скарг відображали аналіз бальної оцінки (від максимальних 3 балів до лікування до 0–1 бала після 10-денного курсу корекції) даних показників і результати повторного заповнення опитувальників. Відзначалась пряма кореляція регресу печії, відрижки, постпрандіального абдомінального болю і важкості в епігастрії з регресом відчуття тривожності, підвищеної дратливості й порушення сну. Саме ці показники, згідно з опитувальником, вірогідно частіше ($p < 0,05$) погіршували якість життя наших пацієнтів.

У всіх хворих відзначалась позитивна динаміка решти скарг, які були пред'явлені до лікування (табл. 3). Як видно з даних, наведених у таблиці, до кінця курсу лікування відзначалося значне зменшення — до 1 бала — у 4 (18,2 %) хворих, а в більшості — зникнення скарг на абдомінальний постпрандіальний біль (16 дітей — 72,7 %), відчуття дискомфорту в епігастрії (16 дітей — 76,2 %). У половини хворих відзначалась нормалізація випорожнень і зникнення запорів. Відрижка мала місце у 27 (90 %) хворих, з них виражена (3 бали) — у третини пацієнтів. Після лікування відрижка повністю зникла у 20 (74,1 %) хворих, у 6 (22,2 %) періодично мала місце, проте інтенсивність цього синдрому була менш вираженою (1 бал).

Важливим аспектом об'єктивізації оцінки дії слабогазованого гідрокарбонатомісного напою спеціального призначення ІЗОТА була динаміка показників кислотності шлункового соку. Показники в динаміці (через 24–48 годин після припинення лікування) оці-

Таблиця 3. Динаміка основних скарг і симптомів у хворих з НЕРХ і ФД, n (%)

Скарги та симптоми (n = 30)	До лікування (3 бали)	Після лікування		
		Зникли (0 балів)	Значно зменшились (1 бал)	Залишились/незначно зменшились (2 бали)
Печія	30 (100)	18 (60)	9 (30)	3 (10)
Відрижка	27 (90)	20 (74,1)	6 (22,2)	1 (3,7)
Кислий присмак чи гіркота в роті	15 (50)	10 (66,7)	3 (20)	2 (13,3)
Дискомфорт, відчуття важкості в епігастрії, ранне насичення	21 (70)	16 (76,2)	5 (23,8)	–
Абдомінальний постпрандіальний біль	22 (73,3)	16 (72,7)	4 (18,2)	2 (9,1)
Схильність до запору	18 (60)	9 (50 %)	9 (50)	–
Швидка втомлюваність, зниження працездатності, порушення сну	27 (90)	13 (48,1)	9 (33,3)	5 (18,5)
Відчуття тривожності, підвищена дратливість	30 (100)	17 (56,7)	10 (33,3)	3 (10)

нювались у 18 (60 %) пацієнтів, рН шлункового соку до лікування становив $1,21 \pm 0,04$, після лікування — $1,84 \pm 0,04$, що є статистично вірогідним ($p < 0,001$). Отримані попередні результати свідчать про позитивну динаміку рівня кислотності шлункового вмісту в бік нормалізації рН, що сприятиме зменшенню ушкоджуючої дії рефлюксату і зменшенню або усуненню скарг, передусім печії.

Особливо яскраво всі пацієнти оцінювали позитивні зміни свого загального самопочуття, психоемоційного стану і загалом відзначали поліпшення якості життя. Симптоми, що характеризують порушення загального стану (стомлюваність, слабкість, дратливість тощо), були ліквідовані до кінця курсу лікування в 13 (48,1 %) хворих, у 10 (33,3 %) вони значно зменшилися (1 бал), у 5 (18,5 %) змінилися незначно (2 бали) і в 3 (10 %) — не змінилися. Вочевидь, в останніх на якість життя впливали не лише симптоми, пов'язані безпосередньо з GERX або ФД, але й інші несприятливі фактори, у першу чергу війна. Саме ці 3 пацієнти мали нав'язливу печію та інші симптоми й потребували використання медикаментозних препаратів (антациди чи альгірати), а в подальшому — і призначення кислотосупресивних препаратів (ІПП). Але переважна більшість (27 дітей — 90 %) пацієнтів під час курсового тривалого використання слабогазованого гідрокарбонатомісного напою спеціального призначення не потребували додаткового використання медикаментозних препаратів і отримали рекомендації щодо подальшого використання напою ІЗОТА з огляду на його безпечність, добру переносимість і достатньо високу ефективність щодо заявлених властивостей.

Висновки

1. Печія та інші диспептичні симптоми є дуже поширеними і стають частою причиною звернення як до лікаря першого контакту (сімейного лікаря, педіатра), так і до гастроентеролога. У середньому кожна третя-четверта дитина з такими симптомами скаржиться на печію.

2. Частіше за все печія в дітей і підлітків є проявом GERX, функціональних гастроінтестинальних розладів (функціональної диспепсії) чи їх поєднання (оверлап GERX і ФД). Сучасні протоколи лікування цих станів передбачають призначення різних груп медикаментозних препаратів (кислотосупресори, антациди/альгірати, прокінетики, антидепресанти та інші), але тривале і часте їх використання може викликати побічні дії, погану переносимість, нерідко призводить до появи рефрактерних форм і потребує оптимального індивідуалізованого використання і пошуку безпечної та швидкої альтернативи при появі й поверненні симптомів.

3. Такою альтернативою, за результатами попереднього пілотного клінічного дослідження, може стати слабогазований гідрокарбонатомісний напій спеціального призначення, розроблений в Україні та адаптований для осіб, які періодично відчувають неприємні симптоми, пов'язані з печією, для повсякденного прийому. Цей продукт має оптимально

збалансований склад не тільки за лужновмісними компонентами, але й за основними життєво необхідними мінералами, що дозволяє безпечно використовувати його в дітей з 6 місяців (має постійний склад у кожній пляшці).

4. За результатами проведеного дослідження рекомендуємо використовувати напій ІЗОТА в дітей різного віку при появі не тільки печії, але й інших диспептичних симптомів, що є проявом будь-якого рефлюксу (при GERX, функціональній диспепсії/функціональній печії та інших станах) як для «швидкої допомоги», так і для курсового використання (альтернативна немедикаментозна підтримка) при легких проявах GERX і функціональних розладах. Даний продукт спеціального призначення вірогідно не тільки показав високу ефективність, безпечність і добру переносимість у дітей щодо регресу диспептичних скарг і больової симптоматики, але і позитивно вплинув на психоемоційну сферу, загальне самопочуття і загалом на оцінку поліпшення якості життя пацієнтів.

5. Враховуючи результати даного дослідження, що попередньо свідчать про ефективність, безпечність і добру переносимість слабогазованого гідрокарбонатомісного напою спеціального призначення, можемо рекомендувати ІЗОТА для тривалого використання лікувальним курсом чи за потребою, а також профілактично для запобігання виникненню печії та інших диспептичних симптомів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Белоусова О.Ю. — концепція дослідження; Павленко Н.В. — дизайн дослідження, аналіз результатів, написання тексту; Волошин К.В. — збирання матеріалів, виконання дослідження; Солдовниченко І.Г. — аналіз отриманих даних; Бабаджанян О.М. — збирання й обробка матеріалів; Шутова О.В. — обробка матеріалів і робота з літературою; Волошина Л.Г. — збирання й обробка матеріалів; Ганзій О.Б. — обробка результатів, формування списку літератури.

Список літератури

1. Несіна І.М. Оцінка якості життя дітей з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. *Здоров'я дитини*. 2017. № 12. С. 580-584. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.12.5.2017.109274>.
2. Pavlenko N, Solodovnichenko I, Shutova O, Babadzhanyan O, Voloshyna L, Hanzii O. Modern trends in the formation of comorbid pathology of the esophagus and gastroduodenal zone in children. *Scientific Collection "InterConf"*. 2023;37(171):293-302. <https://doi.org/10.51582/interconf.19-20.09.2023.023>.
3. Осадчук А.М., Давидкин И.Л., Гриценко Т.А. и др. Синдром изжоги. Актуальные вопросы патогенеза, дифференциальной диагностики и лечения. *Совр. пробл. науки и образов.* 2017. № 5. <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26974>.
4. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF et al; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2018;135(4):1383-1391.

5. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6): 871-880.
6. Dent J, Vakil N, Jones R et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. *Gut*. 2010;59:714-721. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2009.200063>.
7. Martinucci I, Natilli M, Lorenzoni V et al. Gastroesophageal reflux symptoms among Italian university students: epidemiology and dietary correlates using automatically recorded transactions. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):116.
8. Chirila I, Morariu I, Barboi O, Drug V. The role of diet in the overlap between gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia. *Turk J Gastroenterol*. 2016;27:73-80. doi: 10.5152/tjg.2015.150238.
9. Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, Lagergren J. Lifestyle intervention in gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(2):175-182.
10. Мосійчук Л.М., Петішко О.П., Васильєва І.О. Диференційна діагностика та лікування печії у практиці сімейного лікаря. *Укр. мед. часопис*. 2019. № 4(132). Т. 1. С. 1-5. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.132.160771.
11. Зайченко Г.В., Равшанов Т.Б. Симптоматическое лечение изжоги: что нового? (взгляд клинического фармаколога). *Укр. мед. часопис*. 2016. № 1(111). С. 73-75. <https://www.umj.com.ua/article/92557>.
12. Симоненков В.И., Тихонов С.В., Лищук Н.Б. Симптом изжоги в свете Римских критериев IV. *Реф. мед. журн*. 2017. № 10. С. 691-696.
13. Domingues G, Moraes-Filho JPP, Fass R. Refractory heartburn: a challenging problem in clinical practice. *Dig Dis Sci*. 2018;63(3):577-582.
14. Кочуева М.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: к вопросу о повышении эффективности терапии. *Укр. мед. часопис*. 2015. № (107). С. 59-62. <https://www.umj.com.ua/article/87483>.
15. Savarino E, Bredenoord AJ, Fox M et al.; International Working Group for Disorders of Gastrointestinal Motility and Function. Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2017;14(11): 665-676.
16. DaJeuon I, Blythe K, Sarah C et al. Gastroesophageal reflux disease in children and young people: diagnosis and management. *NICE*. 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng1>.
17. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351-1362.
18. Yamasaki T, Fass R. Reflux hypersensitivity: a new functional esophageal disorder. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(4):495-503.
19. Singendonk M, Tabbers M, Benninga M, Langendam M. Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease: Systematic Review on Prognosis and Prognostic Factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66:239-243. doi: 10.1097/MPG.0000000000001697.
20. Наказ МОЗ України від 29.06.2023 № 1179 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба у дітей». https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi.
21. Павленко Н.В., Волошин К.В., Слободянюк О.Л., Волошина Л.Г., Ганзій О.Б. Використання опитувальника GERDQ як метод скринінг-діагностики в дітей із захворюваннями органів гастродуоденальної зони. *Здоров'я дитини*. 2018. Т. 13. Додаток 1. Тем. випуск «Дитяча гастроентерологія та нутриціологія». С. 85-89. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.13.0.2018.131182>.
22. Chen SC-C. Questionnaire for Child Gastro-esophageal Reflux Disease. *Pediatrics & Neonatology*. 2014;55(6):419-420. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2014.05.001>.
23. Butt I, Kasmin F. Esophageal pH Monitoring. 2023 Feb 6. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan—*. PMID: 31971729.
24. Fass R, Zerbib F, Gyawali PC et al. AGA Clinical Practice Update on Functional Heartburn: Expert Review. *Gastroenterology*, 2020 Feb 1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.034>.
25. Mermelstein J, Chait MA, Chait MM. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clin. Exp. Gastroenterol.*, 2018;11:119-134.
26. Savarino E, Marabotto E, Bodini G et al. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *Minerva Gastroenterol. Dietol*. 2017;63(3):175-183.
27. Beer AM, Uebelhack R, Pohl U. Efficacy and tolerability of hydrogen carbonate-rich water for heartburn. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016;7(1):171-180. <http://www.wjgnet.com/2150-5330/full/v7/i1/171.htm>. DOI: <http://dx.doi.org/10.4291/wjgp.v7.i1.171>.
28. Labenz J et al. Heartburn relief with bicarbonate-rich mineral water: results of the randomised, placebo-controlled phase-III trial STOMACH STILL. *BMJ Open Gastroenterol*. 2023 Feb;10(1):e001048. doi: 10.1136/bmjgast-2022-001048. PMID: 36849190; PMCID: PMC9972411.
29. Smith H. Heartburn, gastro-oesophageal reflux disease and non-erosive reflux disease. *S Afr Pharm. J*. 2017;84(3):24-27.

Отримано/Received 04.05.2024

Рецензовано/Revised 09.06.2024

Прийнято до друку/Accepted 20.06.2024 ■

Information about authors

Belousova O.Yu., MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: olga.yu.belousova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4983-1713>

Pavlenko N.V., PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: pavlenko.nat.v@gmail.com, nv.pavlenko@knu.edu.ua

Voloshyn K.V., V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Solodovichenko I.G., PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Babadzhanian O.M., PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Shutova O.V., PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Voloshyna L.G., PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Hanzii O.B., PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. O.Yu. Belousova — research concept; N.V. Pavlenko — research design, analysis of results, writing the text; K.V. Voloshyn — collection of materials, conducting research; I.G. Solodovichenko — analysis of the obtained data; O.M. Babadzhanian, L.G. Voloshyna — collection and processing of materials; O.V. Shutova — processing of materials, work with literature; O.B. Hanzii — processing of results, creating a reference list.

O.Yu. Belousova¹, N.V. Pavlenko¹, K.V. Voloshyn², I.G. Solodovnichenko¹, O.M. Babadzhanian¹, O.V. Shutova¹, L.G. Voloshyna¹, O.B. Hanzii¹

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

A child is worried about heartburn: modern views on the problem and possibilities of non-pharmacological support

Abstract. Background. The relevance is associated with a significant spread of dyspeptic symptoms in children. On average, every third-fourth child with such symptoms complains of heartburn, which is a frequent reason for consulting a doctor. For the pediatric category of patients, not only the timely diagnosis and effective treatment of pathological conditions associated with heartburn are important, but also the awareness of the parents of our patients and the children themselves about the possibilities of providing adequate first aid, safe and effective use of effective non-medicinal means. The purpose: to study the clinical effectiveness of using the special drink ISOTA for the first aid and preliminary treatment of children with heartburn in non-erosive reflux disease, functional dyspepsia and a combination of these conditions (overlap of non-erosive gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia). **Materials and methods.** Design: a single-center, open-label, pilot clinical trial. Fifty-four children aged 7–18 years with heartburn and other dyspeptic complaints were under observation. The study

included 2 stages. The diagnosis was verified by means of surveys (GERDQ and QOLRAD questionnaires) and the use of fibrogastroscopy, endoscopic pH-metry. The results were recorded in the developed individual patient card and statistically processed. **Results.** Results of the study presented in the corresponding section testify to the high effectiveness of using ISOTA to eliminate heartburn and reduce other dyspeptic symptoms, as well as to a reliable improvement in the psychoemotional state, general well-being and quality of life of patients. **Conclusions.** The obtained results make it possible to recommend a slightly carbonated hydrocarbonate-containing special drink developed in Ukraine for a long-term use in a treatment course or as needed, and prophylactically to prevent heartburn and other dyspeptic symptoms in children, taking into account the high profile of effectiveness, safety and good tolerability.

Keywords: children; heartburn; functional dyspepsia; gastroesophageal reflux disease; carbonated drink



Моніторинг рівня задоволеності якістю підготовки з педіатрії здобувачів освіти за спеціальністю 222 «Медицина» факультету підготовки іноземних громадян Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Резюме. *Актуальність.* Моніторинг рівня задоволеності здобувачами вищої освіти за спеціальністю 222 «Медицина» щодо їх підготовки з педіатрії й опанування необхідних компетенцій є важливим маркером, що дозволяє своєчасно проводити оцінку якості надання освітніх послуг, вдосконалювати та розширювати їх спектр відповідно до потреб студентів. *Метою* дослідження є аналіз рівня задоволеності якістю підготовки студентів з педіатрії та визначення шляхів удосконалення викладання педіатричних дисциплін студентам-іноземцям 6-го року навчання за спеціальністю 222 «Медицина» на кафедрі педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця за результатами анонімного опитування. *Матеріали та методи.* Опитування проводилося за допомогою анкети Google Forms, яка містить словесні або числові 4–5-бальні шкали за Лайкертом. *Результати.* Практично всі студенти були в цілому задоволені отриманими знаннями з педіатричних дисциплін, які вони вивчали на кафедрі педіатрії № 2 з 2-го по 6-й курс, з особливим наголосом щодо підготовки на випускному курсі. Лише третина (34,7 %) респондентів загалом відмітили, що організація та проведення навчання в онлайн-форматі не погіршили якість знань і практичних навичок з педіатрії. Особливу зацікавленість респондентів викликали такі розділи педіатрії, як кардіологія, ревматологія, пульмонологія та неонатологія. Недостатній рівень задоволеності здобувачів вищої освіти своїм рівнем знань з пропедевтики педіатрії, патології дітей раннього віку та дитячої кардіології вимагає відповідної корекції навчального плану — збільшення кількості навчальних годин за цими розділами педіатрії та більш ефективного використання освітнього ресурсу самостійної роботи. *Висновки.* Моніторинг рівня задоволеності є ефективним методом комунікації зі здобувачами вищої медичної освіти, спрямованим на виявлення проблем і поліпшення результативності навчання й удосконалення навчального процесу студентів-іноземців, які в цілому позитивно оцінили результати свого п'ятирічного навчання з педіатричних дисциплін на кафедрі педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Ключові слова: *якість підготовки; студенти-іноземці; рівень задоволеності; опитування; педіатричні дисципліни*

Вступ

На сучасному етапі розвитку медичної освіти в Україні, незважаючи на російську агресію, що триває, підготовка спеціалістів із числа іноземних громадян залишається важливим напрямком діяльності кожного закладу вищої медичної освіти в відновленні кадро-

вих ресурсів охорони здоров'я. Адже у більшості країн світу, як і в Україні, в умовах сучасних викликів спостерігається нестача медичного персоналу, зокрема у сфері педіатрії та сімейної медицини [1, 2]. Не менш важливим у цих умовах є забезпечення якості підготовки майбутніх лікарів на додипломному та після-

дипломному етапі, зокрема з питань медицини дитинства [3, 4].

Нині викладання іноземним студентам англійською мовою є одним з індикаторів якості освіти кожного закладу вищої медичної освіти, сприяє додатковим надходженням коштів до бюджету університету, стимулює підвищення фахового рівня викладачів та інтегрує навчальний процес у міжнародний освітній простір.

В умовах пандемії та російської агресії одним із засобів збереження й забезпечення повноцінного навчального процесу у вищій медичній освіті стали дистанційні, симуляційні та цифрові технології, що дозволило більшості викладачів медичних вишів змінити методологію й ідеологію викладання клінічних дисциплін [5–8]. Це підвищило ефективність навчання, зацікавленість студентів, мотивуючи їх до розвитку необхідних компонентів професійної компетентності майбутніх лікарів [9, 10].

Отже, моніторинг рівня задоволеності здобувачів вищої освіти за спеціальністю 222 «Медицина» щодо їх підготовки з педіатрії й опанування необхідних компетенцій є важливим маркером, що дозволяє своєчасно проводити оцінку якості надання освітніх послуг, вдосконалювати та розширювати їх спектр відповідно до потреб студентів [11, 12].

Мета дослідження: проаналізувати рівень задоволеності студентів щодо підготовки з педіатрії та визначити шляхи вдосконалення викладання педіатрії студентам факультету підготовки іноземних громадян (далі — ФПІГ) 6-го року навчання за спеціальністю 222 «Медицина» на кафедрі педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (далі — НМУ) за результатами анонімного опитування.

Матеріали та методи

По завершенню вивчення навчальної дисципліни «Педіатрія» кафедрою педіатрії № 2 НМУ імені О.О. Богомольця проведено анонімне опитування випускників факультету підготовки іноземних громадян за спеціальністю 222 «Медицина» щодо оцінювання рівня задоволеності здобутими на кафедрі знаннями та компетенціями з навчальної дисципліни «Педіатрія» з 2-го по 6-й курс навчання.

Випускникам пропонувалося висловити свої думки про їх майбутню професійну діяльність, найскладніші та найцікавіші розділи педіатрії, організацію самостійної роботи, рівень контролю знань і його прозорості, ефективність форм навчання, зокрема при підготовці до державної атестації. Опитування проводилося за допомогою анкети Google Forms, яка містить словесні або числові 4–5-бальні шкали за Лайкертом.

Результати та обговорення

Педіатрія є однією з найскладніших навчальних дисциплін у процесі додипломної та післядипломної освіти лікарів, що вимагає зосередженої підготовки з питань медицини дитинства здобувачів вищої освіти, відповідного методичного забезпечення навчального процесу на профільних кафедрах та їх кадрового забезпечення креативними й підготовленими викладачами [13–15].

Зазначене було підтверджене результатами опитування випускників НМУ із числа іноземних громадян.

Практично всі студенти ФПІГ НМУ задоволені отриманою освітою з педіатричних дисциплін, які вони вивчали на кафедрі педіатрії № 2 НМУ з 2-го по 6-й курс. «Так» відповіли 91,1 % студентів, «радіше так» — 8,9 %, тобто майже 100 % схвально оцінили рівень знань, здобутих на нашій кафедрі. При цьому важливо визначити, який саме розділ програми дисципліни «Педіатрія» був найцікавішим у процесі навчання для іноземних студентів. Як і в попередні роки, ним виявився завершальний модуль з педіатрії на 6-му курсі.

Це, вочевидь, пов'язано з проблемно-орієнтованим напрямком навчання, тематикою, спрямованою на проведення диференційної діагностики найбільш поширених захворювань у дітей, участю у вирішенні реальних клінічних ситуацій під час занять на випускному курсі, що значно мотивує студентів до самостійного вивчення матеріалу.

Значну увагу іноземні студенти приділяють розгляду причин формування конфліктних ситуацій у клінічній практиці педіатра та підходів до їх ефективного вирішення, а також ролі конфіденційності й колегіальності [16].

З початком повномасштабного вторгнення РФ в Україну викладачі та студенти постали перед новими викликами й обмеженнями, які значно ускладнили організацію процесу навчання, особливо для студентів ФПІГ. Проте отриманий під час вимушених локдаунів, зумовлених пандемією COVID-19, досвід дистанційного формату навчання, який потім був трансформований у змішану форму, допоміг швидко й ефективно адаптувати навчальний процес до нових реалій, що підтверджується результатами анкетування. Так, третина студентів-іноземців вважають, що онлайн-формат не погіршив їх підготовку з педіатричних дисциплін (рис. 1).

Отже, на нашу думку, така форма організації навчання є цілком виправданою і дозволяє університету не втрачати контингент ФПІГ.

Мотивація до навчання — одна з основних парадигм сучасної вищої медичної освіти. Вона повинна мати дуалістичний характер як з боку студента, так і з боку викладача [17, 18].

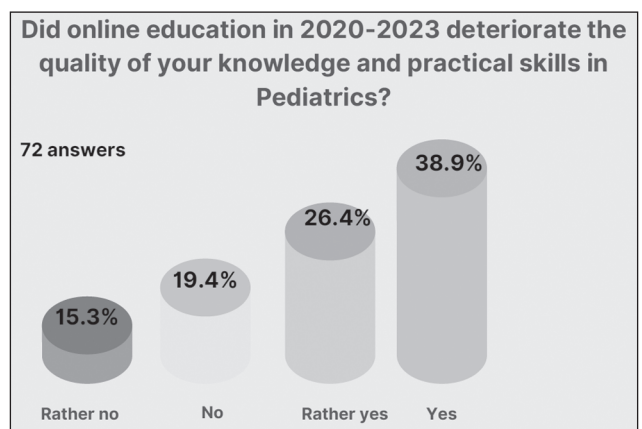


Рисунок 1. Оцінка онлайн-форми навчання

За результатами оцінки проведеного анкетування, більшість студентів ФПІГ виявилися мотивованими у навчанні та виборі майбутньої професії, оскільки більшість визначилися щодо продовження навчання в інтернатурі та бачать себе у медицині. Так, 84,8 % опитаних планують у подальшому стати лікарями та продовжити навчання в інтернатурі, що на 17,4 % більше, ніж у 2022–2023 навчальному році. Лише 7,2 % випускників не хотіли пов'язувати своє майбутнє з медичною професією з різних причин (рис. 2). За лікарським фахом «Загальна практика — сімейна медицина» планують працювати лише 56,5 % випускників, що вказує на питання престижності цього лікарського фаху.

Аналізуючи результати опитування, слід відзначити позитивну динаміку щодо бажання здобувачів освіти отримати у майбутньому спеціалізацію з педіатрії. Так, 50 % респондентів вказали, що планують пов'язати своє лікарське майбутнє з наданням медичної допомоги дітям (рис. 3). Це свідчить про зацікавленість випускників у цьому розділі медицини та надихає нас на подальше вдосконалення навчального процесу.

Основне завдання сучасної вищої освіти полягає у формуванні особистості фахівця, здатного до саморозвитку, самоосвіти, інноваційної діяльності. Самостійна робота студентів є однією з найважливіших складових освітнього процесу в закладах вищої медичної освіти

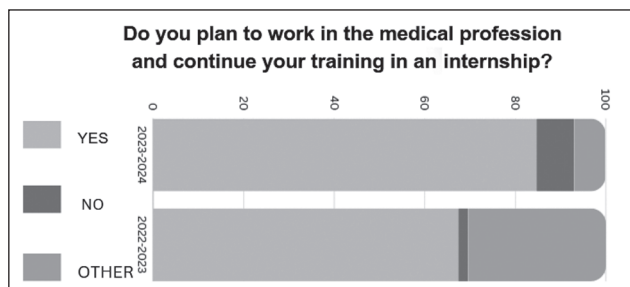


Рисунок 2. Рівень мотивації щодо подальшого навчання в інтернатурі

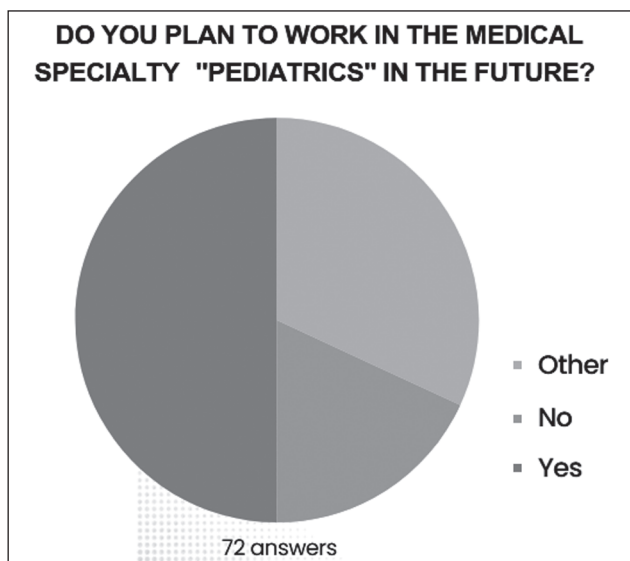


Рисунок 3. Рівень зацікавленості в роботі за фахом «Педіатрія»

[19, 20]. Більше ніж 91 % студентів висловилися, що самостійна робота у навчальному процесі з дисципліни «Педіатрія» була корисною для них. Одним із найважливіших завдань анкетування було проаналізувати ставлення до різних форм самостійної роботи студентів як виду навчальної діяльності. Перевагу здобувачі освіти ФПІГ віддали самостійному вивченню позааудиторних тем програми та написанню навчальної історії хвороби (41,3 і 32,6 % відповідно). Таку форму самостійної роботи студентів, як самостійна курація хворих, до пріоритетних віднесли 26,1 % респондентів, що вочевидь пов'язано з мовним бар'єром і труднощами її організації в сучасних умовах.

Останнім часом у структурі освітніх програм, унаслідок зміщення методичного вектора організації навчального процесу в бік самостійної роботи студента, впровадження новітніх навчальних технологій, форм і засобів, кількість годин, відведених на таку традиційну форму навчання, як читання лекцій, скорочується. Звісно, лекція нині не основне джерело інформації для студента, проте вона залишається методологічною й організаційною основою вивчення навчальних дисциплін, що забезпечує підготовку кваліфікованих лікарів, компетентних і відповідальних фахівців, здатних до ефективної роботи на рівні світових стандартів [21].

Отже, цікавим, на нашу думку, є той факт, що більше ніж 90 % студентів-іноземців вважають доцільним та корисним наявність лекцій у навчальному процесі з дисципліни «Педіатрія».

Традиційним питанням анкетування на нашій кафедрі залишається визначення найцікавіших розділів педіатрії для здобувачів освіти [13]. Результати опитування продемонстрували, що іноземні студенти віддали перевагу дитячій кардіології та ревматології (рис. 4). Серед лідерів залишилися також дитяча пульмонологія і неонатологія. Порівняно з попередніми роками зростає зацікавленість у вивченні дитячої гематології та невідкладних станів у дітей.

Такий розподіл, найімовірніше, пов'язаний із поліпшенням в організації викладання цих розділів, в опануванні яких у попередні роки студенти відмічали труднощі. Це свідчить про позитивний досвід використання аналізу анкетування здобувачів освіти щодо поліпшення організації навчання.

Велику увагу при викладанні дисципліни на 6-му курсі ми приділяємо саме питанням неонатології, що знаходить відгук серед результатів анкетування: розділ «Неонатологія» більшість випускників щорічно визначають як один із найцікавіших. Це вказує на ефективність та креативність викладання його на нашій кафедрі досвідченими неонатологами.

У НМУ імені О.О. Богомольця станція щодо надання початкової й реанімаційної допомоги новонародженій дитині входить до складу екзаменаційних станцій на іспиті OSCE-2 для вітчизняних та іноземних студентів зі спеціальностей 222 «Медицина» і 228 «Педіатрія» та вимагає високого рівня знань [22, 23].

Практичні заняття відбуваються на клінічній базі кафедри — у пологовому будинку № 6 м. Києва, де студенти мають можливість ознайомитись із сучасними

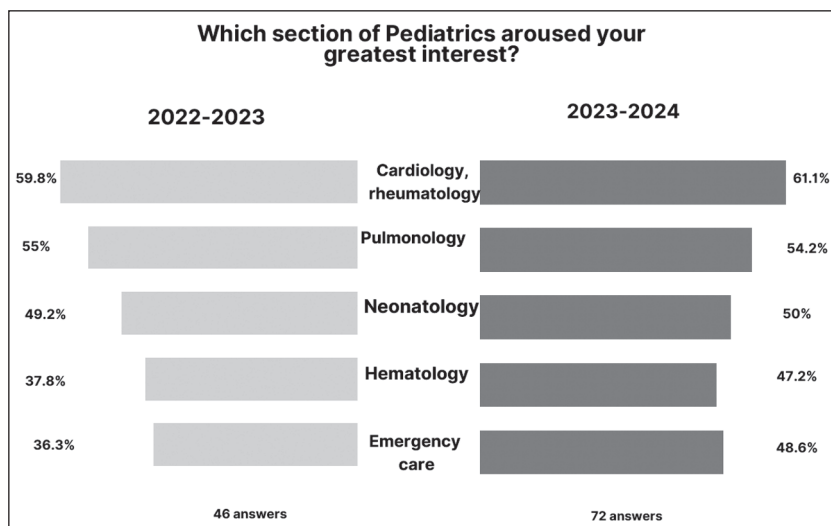


Рисунок 4. Динаміка рівня зацікавленості за розділами педіатрії

трендами в організації медичної допомоги новонародженим, методами дослідження й моніторингу новонароджених, зокрема передчасно народжених, курирувати новонароджених для написання навчальної історії хвороби на 5-му курсі, спостерігати цікаві клінічні кейси під наглядом викладача [24]. Студенти мають змогу опанувати практичні навички з початкової та реанімаційної допомоги новонародженій дитині у симуляційному кабінеті, які потім успішно демонструють під час складання ОСП(К)І-2. Цьому також сприяє створений викладачами кафедри та розміщений на сайті однойменний навчальний фільм англійською мовою (<https://www.youtube.com/watch?v=BvA-DiaAvpQ>).

Попри високу зацікавленість у вивченні дитячої кардіології та ревматології для 36,1 % цей розділ виявився складним для засвоєння. Серед інших розділів, що викликали труднощі під час їх вивчення, студенти-іноземці назвали пропедевтику педіатрії та патологію дітей раннього віку — 27,8 і 23,6 % відповідно. На нашу думку, це може бути пов'язано зі скороченням годин, відведених на вивчення пропедевтичної педіатрії на 3-му курсі, та виключенням деяких тем із програми

4-го курсу, що саме розкривають питання патології дітей раннього віку.

Одним із пріоритетних напрямків зацікавлення студентів у вивченні завершального модуля з педіатрії на 6-му курсі є акцентування на питаннях надання невідкладної допомоги дітям при критичних станах.

Питання диференційної діагностики та невідкладної допомоги при гострих порушеннях ритму серця у дітей — одні з найскладніших, шороку випускники вказують її як таку, що викликає труднощі при засвоєнні. Однією з причин цього, на наш погляд, є вилучення з програми 4-го курсу попередніх років однойменної лекції. Однак саме результат моніторингу рівня задоволеності дозволив викладачам приділити в поточному навчальному

році більше уваги цій темі, що знизило відсоток випускників, у яких були труднощі з її засвоєнням, з 46,3 до 38,9 %. Позитивна динаміка спостерігалася у подоланні труднощів при опануванні надання невідкладної допомоги при асфіксії новонароджених, гострих алергічних станах, респіраторній недостатності. Відсоток студентів, у яких виникали складнощі під час вивчення таких тем, як гостра ниркова та печінкова недостатність, залишається майже незмінним. Проте привертає увагу те, що погіршилося засвоєння теми надання невідкладної допомоги при діабетичних комах.

Незалежно від причин недостатнього збереження знань з попереднього курсу, в обмежених рамках навчальних годин, нам слід приділити особливу увагу питанням удосконалення знань з цієї теми (наприклад, збільшення кількості тестових завдань у тренувальному «КРОК-2», змістити акцент завдань в робочому зошиті з теми «Цукровий діабет у дітей» саме на надання невідкладної допомоги при комах).

Однією зі складових частин атестації здобувачів ступеня вищої освіти «магістр» за спеціальністю 222 «Медицина» галузі знань 22 «Охорона здоров'я» є ін-

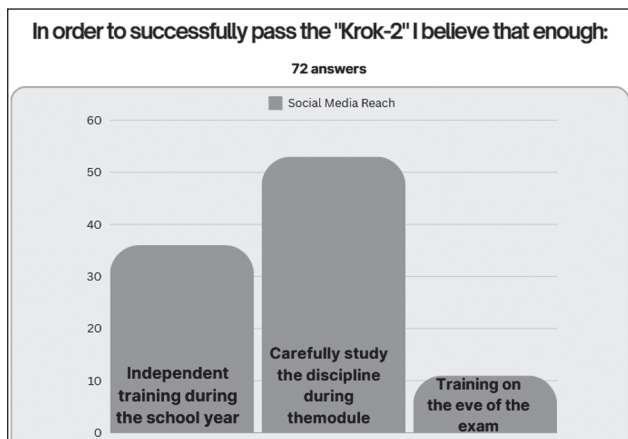


Рисунок 5. Думка випускників щодо підготовки до іспиту «КРОК-2»

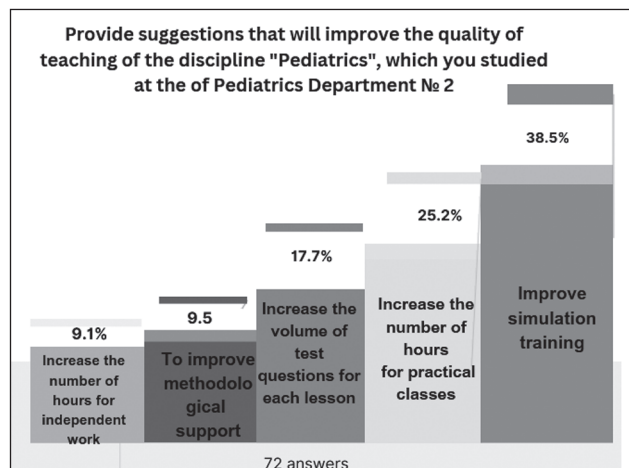


Рисунок 6. Пропозиції студентів щодо поліпшення освоєння педіатрії

тегрований тестовий іспит «КРОК-2». Тому варто було проаналізувати, яка форма підготовки, на думку студентів, найбільш ефективно впливає на успішне складання цього іспиту.

За результатами опитування, як і попереднього навчального року, студенти надали перевагу систематичному ретельному здобуванню знань і компетенцій під час всього періоду вивчення дисципліни (рис. 5).

Дуже важливим для нас був feedback-аналіз від випускників щодо заходів з удосконалення організації викладання дисципліни «Педіатрія» (рис. 6). Виявили потребу студентів у збільшенні кількості занять в симуляційних класах, навчальних годин, що відводяться на вивчення дисципліни, банку тестових клінічних завдань на платформі НМУ «Лікар», що ставить перед кафедрою й університетом нові завдання.

Висновки

1. Моніторинг рівня задоволеності є ефективним методом комунікації зі здобувачами вищої медичної освіти, спрямованим на виявлення проблем та поліпшення результативності навчання й удосконалення навчального процесу зі студентами-іноземцями, які у цілому позитивно оцінили результати свого п'ятирічного навчання з педіатричних дисциплін на кафедрі педіатрії № 2 НМУ.

2. У студентів-іноземців висока мотивація щодо продовження навчання в інтернатурі для набуття певного лікарського фаху. Оскільки половина опитаних випускників ФПІГ планують зв'язати своє лікарське майбутнє з наданням медичної допомоги дітям, це вимагає відповідної роботи викладачів, спрямованої на підвищення рівня здобуття компетенцій і навичок з педіатрії майбутніми лікарями.

3. Недостатній рівень задоволеності здобувачів вищої освіти своїм рівнем знань з пропедевтики педіатрії, патології дітей раннього віку та дитячої кардіології потребує відповідної корекції навчального плану з метою збільшення кількості навчальних годин за цими розділами педіатрії та ефективнішого використання освітнього ресурсу самостійної роботи.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Фінансування дослідження проводилося коштом НДР кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Код державної реєстрації 0119 U 100944.

Внесок авторів. Грищенко Н.В. — концепція та дизайн, збір матеріалу, написання тексту, редагування; Ковальчук О.Л. — концепція та дизайн, аналіз матеріалу, написання тексту.

Список літератури

1. Volosovets O.P., Vyhovska O.V., Kryvopustov S.P., Mozyska O.V., Yemets O.V., Volosovets A.O., Wojciech Feleszko. Problems of providing medical care to children of Ukraine as a result of russian aggression. *Child's Health*. 2023;18(3):9-13. doi: 10.22141/2224-0551.18.3.2023.1578.

2. Волосовець О.П., Заболотько В.М., Волосовець А.О. Кадрове забезпечення галузі охорони здоров'я в Україні та світі: сучасні виклики. *Українські медичні вісті*. 2020;13(1(84)):21-26. doi: 10.32471/utv.2709-6432.84.57.

3. Volosovets O.P., Lurin I.A., Naumenko O.M., Volosovets A.O., Kryvopustov S.P. Current challenges for the health care system due to the lack of medical staff and the continuous professional development of doctors. *Wiadomo ci Lekarskie*. 2022;LXXV(5):1135-1138. Doi: 10.36740/WLek202205115.

4. Абатуров О.Є., Агафонова О.О. Досвід дистанційного викладання педіатрії студентам четвертого курсу у медичних вишах України в умовах пандемії COVID-19. *Здоров'я дитини*. 2020;15(3):200-203. doi: 10.22141/2224-0551.15.3.2020.204556.

5. Гончарь М.О., Чайченко Т.В., Омельченко О.В., Мацієвська Н.К. Досвід практичної підготовки здобувачів вищої медичної освіти в умовах дистанційної та змішаної форми викладання на кафедрі педіатрії №1 та неонатології ХНМУ. *Практична підготовка здобувачів вищої освіти. ХНМУ*. 2021;152-154. Режим доступу: <https://repo.kntu.edu.ua/handle/123456789/29400>.

6. Волосовець О.П., Уліщенко В.В., Каруліна Ю.В., Ємець О.В., Кривоустов С.П., Волосовець Т.М. та ін. Проблемні питання запровадження якісного безперервного професійного розвитку лікарів. *Медична освіта*. 2022;1:74-80. doi: 10.11603/те.2414-5998.2022.1.12947.

7. Волосовець О.П., Виговська О.В., Кривоустов С.П., Кузьменко А.Я., Логінова І.О. та ін. Дистанційне навчання як інформаційно-комунікативна технологія додипломної підготовки лікарів з педіатрії в умовах сучасних викликів. *Медична освіта*. 2020;3:9-12. doi: 10.11603/те.2414-5998.2020.3.11435.

8. Бойчук Т.М., Геруш І.В., Ходоровський В.М., Колоскова О.К., Марусик У.І. Використання симуляційних технологій в оптимізації практичної підготовки студентів у Буковинському державному медичному університеті. *Медична освіта*. 2019;3(д):41-44. doi: 10.11603/те.2414-5998.2019.3.10121.

9. Волосовець О.П., Виговська О.В., Уліщенко В.В., Бекетова Г.В., Кривоустов С.П., Кузьменко А.Я. та ін. Воркшоп як сучасна інноваційна технологія підготовки дитячих та сімейних лікарів. *Медична освіта*. 2021;2:6-9. doi: 10.11603/те.2414-5998.2021.2.12397.

10. Kuchyn Iu.L., Vlasenko O.M., Melnyk V.S., Stuchynska N.V., Kucherenko I.I., Mykytenko P.V. Simulation training and virtual patients as a component of classroom training of future doctors under COVID-19 conditions. *Wiad Lek*. 2022;75(5pt1):1118-1123. doi: 10.36740/WLek202205112. PMID: 35758488.

11. Кучин Ю.Л., Власенко О.М., Кучеренко І.І., Микитенко П.В. Комп'ютерне тестування в системі моніторингу успішності майбутніх магістрів М(Ф)ЗВО. *ФМО*. 2022;35:41-49. doi: 10.31110/2413-1571-2022-035-3-006.

12. Волосовець О.П., Науменко О.М., Цимбалюк Р.С., Кривоустов С.П., Грищенко Н.В. та ін. Досвід підготовки та атестації з педіатричних дисциплін здобувачів освіти за спеціальністю 222 «Медицина». *Здоров'я дитини*. 2023;18(6):446-452. doi: 10.22141/2224-0551.18.6.2023.1632.

13. Волосовець О.П., Уліщенко В.В., Грищенко Н.В., Ковальчук О.Л., Купкіна А.В., Каруліна Ю.В., Ємець О.В., Хоменко В.Є., Салтанова С.Д. Напрямок удосконалення викладання педіатрії у закладах вищої освіти. *Медична освіта*. 2023;1:22-28. doi: 10.11603/те.2414-5998.2023.1.13822.

14. Волосовець О.П., Кривоустов С.П., Січкорізі О.Є., Абатуров О.Є. та ін. Педіатрична освіта України у XXI сторіччі: су-

часні виклики та проблеми майбутнього. *Медична освіта*. 2019; 3(84)д.:63-70.

15. Бекетова Г.В., Волосовець О.П., Горячева І.П., Солдатова О.В., Салтанова С.Д. Сучасні підходи до підготовки педіатра та оцінки його професійної компетентності: вітчизняний та американський досвід. *Здоров'я дитини*. 2024;19(3):156-161 doi: 10.22141/2224-0551.19.3.2024.1695.

16. Бекетова Г.В., Волосовець О.П., Горячева І.П., Солдатова О.В., Назар О.В. Етичні стандарти в педіатрії: хто такий «хороший педіатр»? *Здоров'я дитини*. 2023;18(4):63-69. doi: 10.22141/2224-0551.18.4.2023.1604.

17. Мишина Н.В., Лыченко С.І., Єфанова А.О. Динаміка показників навчальної мотивації студентів медичного ВНЗ на різних етапах навчання. *Здоров'я дитини*. 2021;14(2):96-102. doi: 10.22141/2224-0551.14.2.2019.165545.

18. Беш Л.В., Дмитришин Б.Я., Беш О.М., Яскевич О.І., Мацюра О.І. Сучасні можливості підвищення мотивації студентів до навчання. *Львівський клінічний вісник*. 2017;17:60-64. doi: 10.25040/lkv2017.01.060.

19. Сазанович Л.В., Орел-Халік Ю.В., Скрипник Ю.С. Організація самостійної роботи студентів медичних ЗВО. *Запоріжжя: ЗДМУ*, 2020. 122 с.

20. Крючко Т.О., Кушнерева Т.В., Хариман В.П. Організація самостійної роботи студента-медика. *Актуальні проблеми сучасної вищої медичної освіти в Україні*. УМСА. 2019;120-121. Режим доступу: <http://repository.pdmu.edu.ua/>.

21. Цвіренко С.М., Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Жук Л.А. Місце лекцій в сучасній вищій медичній освіті. *Полтава: УМСА*, 2021. 278-279. Режим доступу: <http://repository.pdmu.edu.ua/>.

22. Волосовець О.П., Логінова І.О., Кривоустов С.П., Мозирська О.В., Черній О.Ф., Шевцова Т.І., Гелескул Л.М. Досвід створення вибіркової дисципліни «Основи неонатології» для підготовки магістрів зі спеціальностей 222 «Медицина» та 228 «Педіатрія». *Медична освіта*. 2023;1:15-21. doi: 10.11603/m.2414-5998.2023.1.13819.

23. Волосовець О.П., Кривоустов С.П., Починок Т.В., Логінова І.О., Шевцова Т.І., Слюсар Н.А., Корх Л.М. Модель екзаменаційної педіатричної станції «Початкова та реанімаційна допомога новонародженій дитині» як компоненти об'єктивного структурованого практичного (клінічного) іспиту здобувачів ступеня вищої освіти магістр за спеціальністю 222 «Медицина» галузі. *Медична освіта*. 2022;1:43-47. doi: 10.11603/m.2414-5998.2022.1.12940.

24. Волосовець О.П., Цемашко С.В., Логінова І.О., Кривоустов С.П., Шевцова Т.І., Лыль О.В., Черній О.Ф., Гелескул Л.М., Голік О.В. Аналіз показників народжуваності, неонатальної захворюваності та смертності під час пандемії COVID-19 і воєнного стану в Україні. *Здоров'я дитини*. 2023;18(4):7-12. doi: 10.22141/2224-0551.18.4.2023.1595.

Отримано/Received 08.04.2024

Рецензовано/Revised 17.04.2024

Прийнято до друку/Accepted 28.04.2024 ■

Information about authors

Nataliia Gryshchenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: natgrishchenko5@gmail.com; phone: +380 (50) 534-01-15; <https://orcid.org/0000-0003-4814-3919>

Olga Kovalchuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Pediatrics2@nmu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1393-0090>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Funding information. The study was carried out with the funds of the Scientific Research Work of the Pediatrics Department № 2 of the Bogomolets National Medical University. State registration code 0119 U 100944.

Authors' contribution. *N.V. Gryshchenko* — concept and design, collection of material, writing, editing; *O.L. Kovalchuk* — concept and design, material analysis, text writing.

N.V. Gryshchenko, O.L. Kovalchuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Monitoring the level of satisfaction with the quality of training in pediatrics of undergraduates on the specialty 222 “Medicine” of the Faculty for Training of Foreign Citizens of the Bogomolets National Medical University

Abstract. Background. Monitoring the level of satisfaction of undergraduates on the specialty 222 “Medicine” concerning their training in pediatrics and the level of mastering the necessary competencies is an important marker that allows timely assessment of the quality of the educational services provision, as well as the improvement and expansion of their range in relation to the students' needs. **Objective:** to analyze the satisfaction level of the students' training in pediatrics and to determine ways of improving the teaching of pediatric disciplines to the 6th year foreign students on the specialty 222 “Medicine” at the Department of Pediatrics 2 of the Bogomolets National Medical University based on the anonymous survey results. **Materials and methods.** The survey was conducted using 4–5-point Likert scale questionnaire in Google Form. **Results.** Practically all students were basically satisfied with the knowledge obtained in pediatric disciplines they studied at the Department of Pediatrics 2 from the 2nd to the 6th years, with a special emphasis on preparation during the graduation year. Only one third (34.7 %) of respondents in general noted that the organization

and delivery of an online training did not deteriorate the quality of knowledge and practical skills in pediatrics. The respondents were particularly interested in sections of pediatrics such as cardiology, rheumatology, pulmonology and neonatology. The insufficient satisfaction of higher education seekers with level of their knowledge in propaedeutics of pediatrics, pathology of young children and pediatric cardiology requires a corresponding correction of the curriculum — an increase in the number of academic hours in these sections of pediatrics and more effective use of the self-directed independent learning. **Conclusions.** Monitoring the satisfaction level is an effective method of communication with medical undergraduates aimed at identifying problems and improving the effectiveness of training and educational process for foreign students, who in general positively evaluated the results of their five-year study of pediatric disciplines at the Department of Pediatrics 2 of the Bogomolets National Medical University.

Keywords: quality of training; foreign students; satisfaction level; survey; pediatric disciplines

УДК 616.21-022.7-036.8-053.2

Марушко Ю.В.¹, Марушко Т.В.², Дмитришин О.А.¹, Бовкун О.А.¹, Іовіца Т.В.¹,
Дмитришин Б.Я.¹

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Особливості стану здоров'я дітей після перенесених гострих респіраторних вірусних інфекцій: погляд на проблему, шляхи вирішення

Резюме. Актуальність. Стаття присвячена огляду літературних даних щодо особливостей змін стану здоров'я дітей після перенесених ГРВІ різної етіології та розвитку поствірусного астеничного синдрому, що супроводжується фізичними, когнітивними, емоційно-психологічними симптомами, які суттєво погіршують якість життя дітей після ГРВІ. **Мета дослідження:** узагальнити дані літератури щодо особливостей, механізмів розвитку змін стану здоров'я дітей після перенесених ГРВІ та методів корекції цих порушень, зокрема шляхом призначення засобів фітотерапії. **Матеріали та методи.** Використано бібліографічний та інформаційно-аналітичний методи дослідження. Проведено теоретичний аналіз наукових даних пошукових баз PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar, British Medical Journal за останні 10 років за запитом щодо можливості використання, ефективності, безпечності та властивостей материнки звичайної, чебрецю повзучого, троянди, липи дрібнолистої, гібіскусу сабдаріффи, календули лікарської, смородини чорної — фітоскладових препаратів Гепакідс. **Результати.** Згідно з даними огляду літератури, частота поствірусного астеничного синдрому у дітей становить 36,8 %, при цьому в клінічній картині домінують когнітивно-емоційні зміни (84 %), порушення сну (74 %), зниження апетиту (64 %) та головні болі (52 %). Персистенція цих проявів перешкоджає адекватному відновленню адаптаційних можливостей організму дитини і боротьбі з гіпоксією, ацидозом, метаболічними розладами внаслідок ГРВІ і поствірусного астеничного синдрому, що обумовлює актуальність пошуку відповідних методів корекції з етіопатогенетичною (інгібування оксидативного стресу, зменшення проявів ацидозу і гіпоксії, відновлення стану печінки), імунорегуляторною (поліпшення стану імунної системи) та симптоматичною (поліпшення апетиту) дією. Аналіз наукових даних щодо властивостей фітоскладових препаратів Гепакідс дозволив впевнитися в можливості використання цього засобу з метою корекції клінічних проявів поствірусного астеничного синдрому у дітей та відновлення їх стану здоров'я після перенесених ГРВІ. **Висновки.** Сироп Гепакідс може бути рекомендований для відновлення стану здоров'я дітей після перенесених ГРВІ, грипу, COVID-19, аденовірусної інфекції та дітям з клінічними проявами поствірусного астеничного синдрому завдяки спеціально підбраному фітоскладу, що забезпечує антиоксидантну, протизапальну, протівірусну дію, позитивний вплив на стан шлунково-кишкового тракту, нервову та імунну систему. **Ключові слова:** поствірусний астеничний синдром; ГРВІ; фітотерапія; діти; огляд

Вступ

Загальновідомим та науково визнаним є факт, що стан здоров'я дитячого населення України поступово погіршується, що було визначено протягом останніх років. Зокрема, згідно зі статистичними даними, поширеність і захворюваність на дитячі хвороби за остан-

ні 22 роки зросла на 41 і 36 % відповідно, при цьому домінуючою у структурі поширеності і захворюваності є респіраторна патологія [1].

Перш за все це пов'язано зі значною частотою гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ), грипу, коронавірусної хвороби, викликаного вірусом SARS-

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Марушко Юрій Володимирович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: iurii.marushko@gmail.com

For correspondence: Yuriy Marushko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: iurii.marushko@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

CoV-2 (COVID-19). За даними Міністерства охорони здоров'я України, тільки протягом останнього епідемічного сезону 2023–2024 рр. на ГРВІ, грип та COVID-19 переохворіли понад 4,5 млн українців, серед них більша частина (близько 60 %) — діти [2].

Сучасними особливостями перебігу ГРВІ, грипу та COVID-19 у дітей є розвиток поствірусних змін стану здоров'я — поствірусного астеничного синдрому і пост-COVID-19 (у випадку після перенесеного COVID-19) [3]. Крім цих етіологічних чинників, тригерними факторами розвитку поствірусного астеничного синдрому є віруси Епштейна — Барр, простого герпесу 1/2-го типу, герпесу 6-го типу, Коксаки, гепатиту С, цитомегаловіруси, ентеровіруси [4].

Загалом астенія — це універсальний захисний або компенсаторний механізм, який розвивається у відповідь на дію різних факторів (нейрогуморальних, психосоціальних, метаболічних, інфекційних, імунних тощо) на тлі виснаження енергетичних ресурсів організму. У випадку поствірусного астеничного синдрому це відбувається у відповідь на запальний процес, інтоксикацію, лихоманку, персистенцію вірусу у тканинах. Як наслідок, з'являються відповідні клінічні прояви астенії, що значно обтяжують щоденне функціонування дитини, погіршують її якість життя і впливають на процеси реконвалесценції організму після перенесеного інфекційного захворювання [3].

Згідно з даними огляду літератури, систематичного огляду відомо, що загальна частота поствірусного астеничного синдрому у дітей становить 36,8 %, при цьому після перенесеного грипу — від 10 до 30 %, після Епштейна — Барр вірусної інфекції (інфекційного мононуклеозу) — 46,6 %, після ГРВІ, викликаних респіраторно-синцитіальним вірусом, риновірусом, — від 16 до 48,4 % [5].

Щодо COVID-19, то відповідні астеничні прояви в такому випадку описуються терміном «пост-COVID-19», що означає стан після COVID-19, який виникає у молодих людей з підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 в анамнезі, з принаймні одним стійким фізичним симптомом протягом мінімум 12 тижнів після первинного тестування, який не можна пояснити альтернативним діагнозом, та тривалістю цих клінічних проявів щонайменше 2 місяці [6, 7].

Згідно з даними огляду літератури, частота пост-COVID-19 у дітей є варіабельною і становить від 0,4 [8] до 66,5 % [9] із середнім значенням поширеності 25 % [10]. За нашими даними, частота пост-COVID-19 у дітей шкільного віку становить 38,3 % [11].

Таким чином, відповідно до статистично-наукових даних можна відмітити, що останніми роками спостерігається збільшення частоти поствірусного астеничного синдрому у дітей, що описує негативну тенденцію змін стану здоров'я дитячого населення і обумовлює актуальність аналізу та пошуку шляхів вирішення цієї проблеми [5].

Мета дослідження: узагальнити дані літератури щодо особливостей, механізмів розвитку змін стану здоров'я дітей після перенесених ГРВІ та методів корекції цих порушень, зокрема шляхом призначення засобів фітотерапії.

Матеріали та методи

Використано бібліографічний та інформаційно-аналітичний методи дослідження. Було проведено теоретичний аналіз наукових даних пошукових баз PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar, British Medical Journal за останні 10 років за запитом щодо можливості використання, ефективності, безпечності та властивостей материнки звичайної (*Origanum vulgare L.*), чебрецю повзучого (*Thymus serpyllum L.*), троянди (*Rosa L.*), липи дрібнолистої (*Tilia cordata Mill.*), гібіскусу сабдаріффи (*Hibiscus sabdariffa L.*), календули лікарської (*Calendula officinalis*), смородини чорної (*Ribes nigrum L.*) — фітоскладових препарату Гепакідс.

Результати та обговорення

Можливими причинами зростання поширеності поствірусного астеничного синдрому серед дітей, особливо шкільного віку, є збільшення сприйнятливості імунної системи і дитячого організму до різних збудників ГРВІ внаслідок соматичних (зростання частоти хронічної патології, що служить несприятливим преморбідним фоном), психологічних (загальна гіперстресова ситуація, пов'язана з війною, страх за життя, майбутнє), соціально-економічних (несприятливі умови проживання дитини в родині, неповні сім'ї, нерациональне харчування, часто незадовільні санітарно-гігієнічні умови навчання, навчальне перенавантаження), екологічних (забруднене довкілля) причин [12, 13].

Описані вище етіологічні чинники зумовлюють зниження адаптаційних можливостей організму дитини, що в комбінації із запальним процесом, викликаним ГРВІ, призводить до їх напруження і порушення процесів реконвалесценції організму після захворювання [14].

Загальний інтоксикаційний синдром та лихоманка, що супроводжують клінічну картину ГРВІ, запускають патогенетичний механізм поствірусного астеничного синдрому — дисфункцію ретикулярної формації, що регулює активність кори й підкіркових структур і є енергетичним центром центральної нервової системи (ЦНС). Внаслідок цього механізму аеробний шлях окиснення глюкози змінюється на анаеробний, зменшується рівень синтезу аденозинтрифосфату (АТФ), креатинфосфату в клітинах, що, у свою чергу, призводить до порушення процесів утворення та використання енергії. Синтезується висока концентрація нікотинамідаденіндинуклеотиду (НАДН), яка інгібує цитратний цикл та піруватдегідрогеназу. Як наслідок, розвивається ацидоз і гіпоксія, що призводить до депресії ферментів гліколізу, зниження утилізації лактату та активації ланок оксидативного стресу в клітинах. Відбувається зниження активності мітохондрій, підвищення катаболізму білка, розвивається гіперамоніємія, порушення регуляції вироблення й використання енергетичних ресурсів на клітинному рівні. Описані метаболічні розлади та гіпоксія тканин посилюються через автоінтоксикацію продуктами метаболізму і екогенний токсикоз [3, 13, 15].

На фоні знижених адаптаційних можливостей організму описані вище патологічні процеси тривають певний час, що обумовлює зміни в тканинах центральної і вегетативної нервової системи [16]. У свою чергу, це призводить до порушення роботи двонаправленої мережі зв'язку між центральною нервовою системою і шлунково-кишковим трактом (ШКТ), відомої як кишково-мозкова вісь (gut-brain axis). Функціональна активність цього зв'язку передбачає інтеграцію функцій ШКТ (включно з імунною активністю або кишковою проникністю) з емоційними та когнітивними центрами мозку, його симптоматичну реакцію у відповідь на дисфункцію мозку, індуковану стресом, що пояснює розвиток відповідних клінічних проявів, у тому числі пов'язаних з функціональним станом ШКТ [17].

Поствірусний астеничний синдром проявляється переважно у вигляді емоційно-афекторних, когнітивних і поведінкових змін. У клінічній картині виділяють чотири основні групи симптомів:

1. Фізичні: м'язова слабкість; підвищена стомлюваність; швидке виснаження після мінімальних зусиль; нудота; зниження апетиту; біль у животі.

2. Когнітивні: розлад уваги, здатності до концентрації, засвоєння інформації; погіршення пам'яті.

3. Емоційно-психологічні: емоційна лабільність, дратівливість, часта зміна настрою; мотиваційні розлади, відсутність впевненості в собі; нездатність розслабитися.

4. Розлади сну [3, 18].

Вираженість і тривалість поствірусного астеничного синдрому обумовлена тяжкістю загального інтоксикаційного синдрому, рівнем лихоманки і її тривалістю при ГРВІ, ступенем залучення ЦНС у патологічний процес, наявністю бактеріальних ускладнень, віком пацієнтів та їхнім преморбідним фоном [3].

Щодо частоти різних проявів поствірусного астеничного синдрому у дітей, то, згідно з даними українських дослідників, найчастіше в клінічній картині астеничних проявів домінують когнітивно-емоційні зміни (84 %), порушення сну (74 %), зниження апетиту (64 %) та головні болі (52 %) [15].

Таким чином, при поствірусному астеничному синдромі діти тривало страждають від надмірного відчуття втоми аж до виснаження, психологічного безсилля, сонливості або безсоння, порушення харчування внаслідок стійкої відсутності апетиту, нудоти. У свою чергу, персистенція цих проявів перешкоджає адекватному відновленню адаптаційних можливостей організму і боротьбі з гіпоксією, ацидозом, метаболічними розладами внаслідок ГРВІ і поствірусного астеничного синдрому [19].

Наприклад, надмірна м'язова слабкість і втома, що відчуває дитина, перешкоджають фізичній активності, прогулянкам, можливостям навчатися; розлади сну призводять до стійкого зниження працездатності; когнітивно-поведінкові зміни впливають на рівень спілкування з родиною, друзями, однокласниками і погіршують якість життя; зниження чи відсутність апетиту призводить до значного обмеження харчового раціону, а саме повноцінне харчування є одним із компонентів поствірусної реабілітації, що має на меті відновлення

запасів вітамінів, амінокислот, макро-, мікроелементів, складних вуглеводів [3, 20].

Важливо відмітити і особливості поствірусного астеничного синдрому у дітей, які перенесли інші види ГРВІ, що супроводжувалися не лише респіраторними, а і кишковими проявами (аденовірусна інфекція), а також гострі кишкові інфекції вірусної етіології (ротавірусна, норовірусна, ентеровірусна інфекція). Прояви гастроентериту (нудота, блювання, діарея, біль у животі) в гострому періоді цих хвороб призводять до порушення функціонування ШКТ на етапі реконвалесценції, і це пов'язано як із залишковими явищами нудоти, зниженого апетиту, абдомінального болю, що в тому числі є проявами астеничного синдрому, так і з негативним впливом патогенезу цих вірусних інфекцій на функціональний стан печінки [21, 22].

Так, згідно з даними огляду літератури, аденовірусна, ротавірусна інфекції здатні індукувати цитоліз печінки, що проявляється підвищенням рівня сироваткових трансаміназ та ймовірністю розвитку гепатиту. Зокрема, повідомляється, що частота підвищення аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ) у дітей з ротавірусною інфекцією становить від 11,5 до 72 % і від 21 до 88,5 % відповідно, а в 15,4 % випадків розвивається гепатит [23]. Результати дослідження, що вивчало рівні печінкових трансаміназ у дітей з аденовірусною інфекцією, показали, що значення трансаміназ вище за норму визначалися у 21,5 % дітей, серед них у 4,9 % дітей спостерігалось підвищення лише АЛТ, у 75,1 % — підвищення лише АСТ, а у 20 % спостерігалось збільшення обох трансаміназ [24].

У цьому контексті важливими є гепатопротекторні властивості призначених лікувальних заходів дітям-реконвалесцентам після таких інфекцій.

Варто відмітити і вплив на стан печінки лікарських засобів, що використовуються для лікування ГРВІ, зокрема антипіретичних засобів — ібупрофену та парацетамолу. Незважаючи на високий профіль безпеки і доказову дію цих засобів у терапії лихоманки, певний негативний вплив на функціональний стан печінки має місце, особливо при застосуванні комбінації цих засобів [25, 26]. І хоча за умов дотримання правил дозування та кратності застосування побічна дія у вигляді токсичного ураження печінки є малоімовірною і абсолютний ризик гепатотоксичності дуже низький, певний вплив на ферментну систему печінки (цитохром Р450) ймовірний, що доцільно брати до уваги при призначенні відповідних лікувальних заходів, спрямованих на відновлення стану здоров'я дітей після перенесених ГРВІ [27, 28].

Описане стосується і негативного впливу антибактеріальних препаратів (пеніцилінів, макролідів) на функціональний стан печінки за умови їх прийому дитиною при розвитку бактеріальних ускладнень ГРВІ (отит, синусит, бронхіт, пневмонія). Ферментні системи печінки беруть активну участь у детоксикації та кон'югації молекул антибіотика і його підготовки до екскреції нирками, тому відновлення стану печінки після прийому антибактеріальних засобів також є важливим напрямом подальших лікувальних заходів [29, 30].

Вказане вище обумовлює актуальність пошуку методів корекції поствірусного астеничного синдрому у дітей з метою поліпшення їх стану здоров'я після перенесених ГРВІ, грипу, COVID-19, аденовірусної інфекції, зокрема з розвитком бактеріальних ускладнень [31].

Загалом у стратегії лікування цього патологічного стану виділяють такі базові напрями: етіопатогенетичний, загальнозміцнюючий (імунорегуляторний) і симптоматичний. У цілому лікувальні заходи повинні бути спрямовані на оптимізацію режиму навчання і відпочинку, виконання тонізуючих фізичних навантажень (кардіонавантаження та динамічні фізичні вправи), обмеження часу перебування дитини з гаджетами упродовж доби. Важливим аспектом є раціональне харчування, збалансоване за білками, жирами та вуглеводами, оптимальне забезпечення організму дитини мікронутрієнтами, що є складним завданням з огляду на високу частоту проблем з апетитом у дітей з поствірусним астеничним синдромом [15].

Саме тому оптимальним методом терапії поствірусного астеничного синдрому є використання лікарських засобів з комплексною дією: етіопатогенетичною (інгібування оксидативного стресу, зменшення проявів ацидозу і гіпоксії, відновлення функціонального і структурного стану печінки), імунорегуляторною (поліпшення стану імунної системи, що впливає на рівень адаптаційних можливостей організму) та симптоматичною (наприклад, поліпшення апетиту). Крім цього, для використання в педіатричній практиці важливим є не лише доведена ефективність таких засобів, а й їх високий профіль безпеки [3].

У такому аспекті доцільно звернути увагу на натуропатичні методи лікування поствірусного астеничного синдрому, а саме фітотерапію.

Фітотерапія — це галузь медицини, яка використовує цілющі властивості рослин для лікування різних патологічних станів або для зміцнення стану здоров'я. Традиційне використання фітотерапії, як правило, передбачає збереження оригінального складу рослини і раціональне використання її компонентів у лікувальних цілях [32].

Біологічно активні речовини рослинного походження представлені алкалоїдами, глікозидами, дубильними речовинами, ефірними оліями й іншими хімічними сполуками, що містяться в різних частинах рослини. Вони більш природно, ніж синтетичні молекули, включаються в метаболічні процеси організму, що обумовлює їх кращу переносимість, мінімізує ризик розвитку побічної дії і ускладнень. Загалом фітопрепарати характеризуються м'якою терапевтичною дією, комплексним впливом на різні ланки патологічного процесу, низькою токсичністю і можливістю тривалого прийому [33].

Крім цього, виділяють і низку наступних переваг фітотерапії порівняно з іншими методами лікування:

- фізіологічність — утилізація природних речовин не потребує напруження ферментних систем організму;
- біологічна спорідненість, що еволюційно склалася, між активними речовинами рослин і фізіологічно активними речовинами організму, а також сумісність

рослинної сировини і препаратів з неї із синтетичними лікарськими засобами;

- полівалентність (різностороння спрямованість дії) рослин, можливість одночасного лікування основного й супутнього захворювання, вплив на клінічні прояви і різні ланки патогенезу (підтримка гомеостазу і корекція метаболізму);

— загальний оздоровлюючий ефект більшості лікарських рослин, що діють комплексно й стимулюють захисні сили організму (імунomodуюча дія);

- натуральність і екологічність — обумовлює можливість тривалого й безпечного їх застосування;

— ефективність тривалої терапії фітопрепаратами хронічних захворювань, а також майже необмежене застосування в педіатрії, геронтології і з мінімізованим ризиком побічних дій;

- доступність і економічна привабливість, зокрема завдяки щорічно поновлюваній природній сировині [3, 34].

Безпечність сучасних засобів фітотерапії обумовлена передовими фармацевтичними технологіями, завдяки яким виготовляють комплексні фітопрепарати, які містять необхідну кількість дозованої діючої речовини, отриманої із сировини, вирощеної в екологічно чистих умовах, а багатоконпонентність забезпечує зручну комбінацію різних унікальних властивостей лікарських трав, одночасно спрямованих на різні ланки лікування, з можливістю потенціювання дії одна одної [35].

Сучасну фітотерапію можна розглядати як процес усвідомленого використання природних біологічно активних речовин з метою мобілізації механізмів саморегуляції організму, відновлення його структурних і функціональних порушень, пристосування до змін довкілля, підвищення опірності до шкідливих факторів [3, 36].

З метою корекції етіопатогенетичних змін та клінічних проявів поствірусного астеничного синдрому у дітей доцільно застосовувати багатоконпонентний фітозасіб, дієтичну добавку Гепакідс, що містить натуральні складові з антиоксидатною, протизапальною, гепатопротекторною, імунomodуючою дією і відповідає всім вимогам до сучасного фітотерапевтичного препарату.

Гепакідс, сироп для перорального застосування, — спеціально розроблений фітокомплекс на основі екстрактів материнки звичайної (*Origanum vulgare L.*), чебрецю повзучого (*Thymus serpyllum L.*), троянди (*Rosa L.*), липи дрібнолистої (*Tilia cordata Mill.*), гібіску сабдаріффи (*Hibiscus sabdariffa L.*), календули лікарської (*Calendula officinalis*), смородини чорної (*Ribes nigrum L.*), що сприяє підвищенню функціональної ефективності організму, нормалізації його адаптаційних можливостей, усуненню проявів оксидантного стресу, ацидозу і гіпоксії, підвищенню апетиту, поліпшенню травлення, нормалізації ферментативної, видільної, метаболічної, дезінтоксикаційної, гемостатичної функцій печінки, імунomodуляції і може бути призначений з метою корекції клінічних проявів поствірусного астеничного синдрому у дітей різного віку та відновлення їх стану здоров'я після перенесених ГРВІ [37].

Зокрема, екстракт материнки звичайної (*Origanum vulgare L.*) має властивість утворювати хімічні комплекси з іонами металів та вільними радикалами, а також пригнічувати секрецію прозапальних цитокінів і знижувати експресію запальних генів, що забезпечує виражені антиоксидантні і протизапальні властивості, які необхідні для патогенетичного впливу на прояви поствірусного астеничного синдрому. Крім цього, повідомляється про антибактеріальну, протигрибкову, протипаразитарну, протипухлинну дію материнки звичайної, сприятливий вплив на лікування проблем шкіри, а також антигіперглікемічний ефект і дію проти хвороби Альцгеймера, які були підтверджені в багатьох дослідженнях *in vivo* та *in vitro* [38].

Варто відмітити і позитивний вплив материнки звичайної на стан шлунково-кишкового тракту. Наприклад, результати дослідження, що вивчали динаміку клінічних проявів дисбіозу, асоційованого з метаболічним синдромом у дорослих (діарея, абдомінальний біль, метеоризм), показали статистично вірогідне зменшення частоти цих симптомів після 10-денного застосування ефірної олії материнки звичайної [39]. Доведений і позитивний вплив прийому ефірної олії *Origanum vulgare L.* на зміни ліпідного профілю крові — вірогідне збільшення вмісту ліпопротеїнів високої щільності у дорослих спортсменів, що визначалося через 14 днів після прийому материнки звичайної порівняно з результатами до терапії [40].

Спазмолітичні властивості материнки звичайної є підґрунтям до її застосування при захворюваннях підшлункової залози, жовчного міхура та жовчонивідних шляхів [34], а здатність фенольних сполук *Origanum vulgare L.* взаємодіяти із проникністю цитоплазматичної клітинної мембрани обумовлює протигельмінтні властивості, зокрема проти цист *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*, *Trypanosoma cruzi*, *Echinococcus granulosus* [38, 41, 42].

Описані вище характеристики материнки звичайної доцільно застосовувати з метою корекції шлунково-кишкових симптомів у дітей з поствірусним астеничним синдромом, як-от зниження апетиту, нудота, біль у животі.

Вказані властивості реалізуються за рахунок ненасичених вуглеводнів — терпенів, які містяться в материнці звичайній, — це тимол, ліналоол, *p*-цимен, γ -терпінен і карвакрол. Ці терпени є складовими ефірних олій і інших лікарських рослин, зокрема чебрецю повзучого (*Thymus serpyllum L.*), що обумовлює схожі властивості материнки звичайної та чебрецю повзучого — антиоксидантні, протизапальні, протимікробні, протиракові, антигельмінтні [43, 44].

Повідомляється і про синергічний ефект при їх спільному використанні. Зокрема, результати дослідження щодо вивчення впливу суміші ефірних олій материнки звичайної та чебрецю проти 20 різних штамів *Helicobacter pylori* різного походження та різних рівнів стійкості до протимікробних лікарських засобів показали ефективність їх застосування і рівень ерадикації 93 % у досліджуваній когорті пацієнтів [45].

Деякі терпени ефірних олій *Origanum vulgare L.* і *Thymus serpyllum L.* мають і противірусні властивості. Так, в експерименті *in vitro* було доведено активність ліналоолу — спирту класу терпеноїдів проти ДНК-вірусів (віруси герпесу, аденовіруси, вірус гепатиту В) та РНК-вірусів (віруси Коксакі, ентеровіруси, грипу А/WS/33) [46], а в одному із досліджень, проведеному в 2021 році, *in silico* було досліджено дію тимолу та карвакролу проти фосфопротеїну нуклеокапсиду вірусу COVID-19 [47].

Карвакрол — один із основних фенольних монотерпеноїдів, що міститься в ефірних оліях материнки звичайної та чебрецю повзучого і забезпечує виражену антиоксидантну та протизапальну властивість [48]. Так, в ході виконання рандомізованого подвійного сліпого клінічного дослідження впливу карвакролу на клінічні прояви, маркери окисного стресу і рівень цитокінів у сироватці крові у пацієнтів з бронхіальною астмою (БА) середнього ступеня тяжкості було доведено, що респіраторні прояви БА значно зменшилися після одно- та двомісячного курсу лікування карвакролом порівняно зі значеннями до терапії ($p < 0,05$, $p < 0,001$ відповідно). Також визначалася динаміка поліпшення показників спірометрії, зниження рівня маркерів окисного стресу, прозапальних цитокінів [49].

Крім вищевказаного, чебрець повзучий характеризується тонізуючими, заспокійливими, імуностимулюючими властивостями, що також обґрунтовує доцільність його застосування у дітей з порушеннями сну, надмірною втомлюваністю, розладами емоційної сфери як проявами поствірусного астеничного синдрому [50].

Екстракт троянди (*Rosa L.*), що також входить до складу сиропу Гепакідс, характеризується протизапальними, антиоксидантними, протимікробними, анагетичними, нейропротективними, гіпоглікемічними властивостями [51]. Основними інгредієнтами ефірної олії троянди, що відповідають за таку фармакологічну дію, є гераніол і цитронелол [52].

Згідно з даними огляду літератури, систематичних оглядів і метааналізів, що проводили систематизацію даних рандомізованих клінічних досліджень щодо вивчення впливу застосування екстрактів, ефірних олій троянди на рівень тривожності, стресу і депресивних проявів у дорослих, встановлено, що застосування *Rosa L.* у будь-якій формі вірогідно значно зменшувало стан тривоги, вираженість депресивних проявів та рівень стресу ($p < 0,001$) [53]. Також публікуються дані щодо незначного ефекту полегшення головного болю, мігрені, менструального болю, поліпшення якості сну як результату застосування екстрактів та ефірних олій троянди у вигляді інгаляцій та перорального прийому [54–56].

Анагетичні властивості ефірних олій троянди були підтверджені і в рандомізованому клінічному дослідженні щодо вивчення ефекту ароматерапії *Rosa L.* на вираженість післяопераційного болю у дітей. Описано, що ароматерапія з трояндою може застосовуватися при післяопераційному болю у дітей разом з іншими поширеними методами лікування без будь-яких значних по-

бічних ефектів [57]. Публікуються дані щодо ефективного впливу перорального прийому екстракту *Rosa L.* і на моторні функції кишечника, зокрема прояви функціонального запору у дітей старше від 1 року [58].

Ці властивості троянди обґрунтовують доцільність її застосування дітям з розладами емоційно-когнітивної сфери як проявами поствірусного астеничного синдрому.

Щодо застосування екстракту липи дрібнолистої (*Tilia cordata Mill.*) у фітотерапії патологічних проявів поствірусного астеничного синдрому, то дані огляду літератури свідчать, що флавоноїди, дубильні речовини, вітамін С, каротиноїди, що містяться в суцвіттях і листі липи, мають низку корисних властивостей:

- позитивно впливають на функціональний стан центральної нервової системи (заспокійлива, знеболююча дії);

- знижують окиснювальне пошкодження та модуляцію ГАМКергічної і серотонінергічної систем (протисудомна дія);

- мають виражені антиоксидантні властивості, здатність до вільнорадикального очищення (антиоксидантна, антиноцицептивна, анксиолітична і седативна дія);

- беруть участь у інгібуванні синтезу нейтрофілами цитокінів, активних форм кисню та вивільнення інтерлейкіну-8, фактора некрозу пухлини α (протизапальна дія);

- позитивно впливають на стан мікробіоти кишечника, сприяють збільшенню чисельності корисного мікробіому, не викликаючи дисбактеріозу [3, 34, 59, 60].

Крім цього, екстракт *Tilia cordata Mill.* застосовують як жовчогінний, сечогінний, потогінний, відхаркувальний, обволаючий, протимікробний засіб [34].

Таким чином, екстракт липи дрібнолистої є цінним фітозасобом з багатофункціональною дією, що також робить його важливим компонентом у лікуванні поствірусного астеничного синдрому у дітей.

Домінуючою патогенетичною ланкою в розвитку клінічних проявів поствірусного астеничного синдрому є оксидантний стрес, тому доцільним є включення до терапії фітокомпонентів з сильно вираженими антиоксидантними властивостями. Таким засобом є екстракт гібіскусу сабдаріффи (*Hibiscus sabdariffa L.*), що містить органічні кислоти (гідроксилімонну, гібіскусну), антоціани, слизи, фітостероли, пектини, мінеральні речовини, які виявляють потужну антиоксидантну та антирадикальну дію [61].

Антиоксидантна активність екстракту гібіскусу сабдаріффи зумовлена його сильним ефектом поглинання реактивного кисню та вільних радикалів, інгібування активності ксантинооксидази, захисту клітин від пошкодження перекисним окисненням ліпідів, зниження виснаження глутатіону, активності супероксиддисмутази та каталази в крові [62].

Поліфенольні біологічно активні сполуки *Hibiscus sabdariffa L.* здатні знижувати похідні холестерину — оксистероли у метаболізмі жовчних кислот і блокувати накопичення ліпідів у печінці, тим самим виконуючи антигіперліпідемічну дію. Так, результати рандомізованого контрольованого дослідження з вивчення впливу

екстракту *Hibiscus sabdariffa L.* на рівень сироваткових тригліцеридів у 40 дорослих пацієнтів з метаболічним синдромом показали їх вірогідне зниження у пацієнтів, які приймали екстракт гібіскусу сабдаріффи у вигляді порошку, порівняно з плацебо ($p = 0,044$) [63].

Повідомляється і про позитивний вплив біологічно активних компонентів *Hibiscus sabdariffa L.*, а саме гідроксилімонної кислоти, на лікування ожиріння завдяки його впливу на диференціацію адипоцитів, інгібування панкреатичної ліпази, α -амілази, α -глюкозидази та загальний метаболізм холестерину, а також зниження рівня глюкози в сироватці крові [64].

Крім цього, у багатьох дослідницьких звітах повідомляється, що екстракт *Hibiscus sabdariffa L.* має протизапальну, антибактеріальну, діуретичну, антиуролітичну, протипухлинну дію, пригнічує агрегацію тромбоцитів, має гепатопротекторні, ренопротекторні властивості [61].

Саме для потенціювання і забезпечення вираженої гепатопротективної, жовчогінної дії дітям, які перенесли ГРВІ, грип чи COVID-19 або бактеріальні ускладнення цих хвороб і під час лікування приймали антипіретичні, антибактеріальні препарати, до складу сиропу Гепакідс включено екстракт календули лікарської (*Calendula officinalis*) [34].

Результати різних досліджень, проведених *in vitro* та *in vivo*, згідно з якими проводився аналіз гепатопротекторних властивостей календули лікарської, показали, що цей екстракт захищає печінку від цитотоксичності та окиснювального стресу, викликаного чотирихлористим вуглецем, зменшує гепатоцитоліз та знижує печінкові біомаркери в крові, поліпшує гістологічну структуру печінки, сприяє прискоренню її метаболічної функції, зменшенню концентрації білірубину і холестерину в жовчі [65].

Як і інші компоненти сиропу Гепакідс, екстракт календули лікарської має протизапальні, протимікробні, антиоксидантні, протигельмінтні, протипухлинні, протидіабетичні властивості, що сприяє синергічній дії цих складових і потенціюванню відповідних лікувальних ефектів, необхідних для корекції стану здоров'я дітей, які перенесли різні вірусні і бактеріальні захворювання [65–67].

У цьому аспекті також важливою є профілактика подальших випадків ГРВІ та їх ускладнень, основою якої є нормалізація рівня адаптаційних можливостей організму та поліпшення стану імунної системи, збалансована імунна реактивність.

Таку функцію у складі сиропу Гепакідс виконує екстракт смородини чорної (*Ribes nigrum L.*), що є джерелом вітаміну С (аскорбінової кислоти), а також поліфенолів, дубильних речовин, розчинних та нерозчинних харчових волокон, цукрів, поліненасичених жирних кислот [68].

Властивості вітаміну С і антоціанів чорної смородини, що містяться в значній кількості в її екстракті, позитивно впливають на стан імунної системи (імуномодулюючий ефект) за рахунок:

- антиоксидантної дії — пригнічення розвитку перекисного окиснення ліпідів і білків, стимуляція синтезу антиоксидантних ферментів, як-от глутатіон-

пероксидаза та супероксиддисмутаза, зменшення проявів оксидантного стресу і, відповідно, поліпшення імунної чутливості до потенційних патогенів [69];

— протизапальної дії — інгібування активності макрофагів, В-лімфоцитів і, відповідно, зменшення синтезу хемокінів, прозапальних цитокінів, молекул адгезії [68];

— противірусної дії — проти вірусів грипу А і В шляхом блокування ранньої фази вірусного проникнення [70];

— імунорегуляторної дії в просвіті шлунково-кишкового тракту — позитивний вплив на кишкову бактеріальну мікрофлору, збільшення кількості келихоподібних клітин у товстому кишечнику [71].

Описані вище властивості чорної смородини є значущими не тільки для профілактичного імуномодулюючого ефекту, а і для корекції клінічних проявів поствірусного астеничного синдрому, обумовлених оксидативним стресом, слабкою імунною відповіддю, персистенцією вірусного запалення [72].

Таким чином, на підставі проведеного аналізу властивостей, ефективності і безпечності складових компонентів сиропу Гепакідс, який спеціально розроблений на основі екстрактів з рослинної сировини материнки звичайної (*Origanum vulgare L.*), чебрецю повзучого (*Thymus serpyllum L.*), троянди (*Rosa L.*), липи дрібнолистої (*Tilia cordata Mill.*), гібіскусу сабдаріффи (*Hibiscus sabdariffa L.*), календули лікарської (*Calendula officinalis*), смородини чорної (*Ribes nigrum L.*), можна констатувати: рекомендації щодо застосування цього сиропу для перорального вживання дітям з відсутністю апетиту, запальними захворюваннями жовчного міхура, підшлункової залози і з метою профілактики захворювань печінки внаслідок негативної дії токсинів різної етіології (аліментарні токсини, лікарські засоби, вірусний вплив) є повністю виваженими з огляду на наявність доказової бази щодо ефектів екстрактів рослин, які входять до складу цього препарату [37].

Гепакідс може бути рекомендований як дієтична добавка для відновлення стану здоров'я дітей після перенесених ГРВІ, грипу, COVID-19, аденовірусної інфекції та дітям з різними клінічними проявами поствірусного астеничного синдрому — надмірною втомлюваністю, головним болем, порушенням сну, зниженням апетиту, нудотою, абдомінальним болем, розладами емоційно-когнітивної сфери.

100% натуральний склад та вдала комбінація рослинних засобів, що потенціюють дію один одного, дає можливість впливати на широкий спектр проблем зі станом здоров'я, пов'язаних з поствірусним астеничним синдромом, — це етіопатогенетичні зміни, як-от оксидантний стрес, ацидоз і гіпоксія, відновлення стану печінки, зокрема після застосування лікарських засобів у ході терапії ГРВІ і з розвитком бактеріальних ускладнень, та загалом підвищення адаптаційних можливостей і функціональної ефективності організму дитини, що є актуальним завданням сучасної педіатрії в умовах значної кількості вірусних, бактеріальних захворювань та надмірно стресових умов життя.

Висновки

1. Поствірусний астеничний синдром є патологічним станом організму, що розвивається після перенесених вірусних захворювань і характеризується фізичними, когнітивними, емоційно-психологічними клінічними проявами, які погіршують якість життя дітей та сповільнюють відповідні процеси реконвалесценції.

2. Актуальним питанням сучасної педіатрії є методи корекції поствірусного астеничного синдрому та відновлення стану здоров'я дітей після ГРВІ, грипу, COVID-19, аденовірусної інфекції з урахуванням етіопатогенетичних особливостей астеничного стану, клінічних проявів та регуляції роботи імунної системи, а також доведеної ефективності та безпечності засобу.

3. Сироп для перорального застосування Гепакідс завдяки спеціально підбраному фітоскладу з взаємодоповнюючою синергічною дією має комплексний вплив і забезпечує багатовекторні ефекти застосування: усунення проявів оксидантного стресу, гіпоксії, ацидозу, вірусного запалення, зокрема обумовленого персистенцією вірусу (антиоксидантна, протизапальна, противірусна дія); багатофакторний вплив на стан шлунково-кишкового тракту (поліпшення апетиту, зменшення проявів нудоти, нормалізація процесів травлення, відновлення функціонального, структурного стану печінки, підшлункової залози і жовчовивідних шляхів, вплив на ліпідний обмін, загальний метаболізм, склад жовчі, протигельмінтна, спазмолітична дія); центральну і вегетативну нервову систему (нейропротективна, заспокійлива, знеболювальна дія, нормалізація сну, корекція емоційно-когнітивних проявів поствірусного астеничного синдрому); імунну систему (підвищення адаптаційних можливостей організму, імуномодулююча дія).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Марушко Ю.В., Марушко Т.В. — концепція та дизайн дослідження; Дмитришин О.А., Бовкун О.А., Іовіца Т.В., Дмитришин Б.Я. — збір і обробка матеріалу, аналіз літературних даних, написання тексту.

Список літератури

1. Антипкін Ю.Г., Волосовець О.П., Майданник В.Г., Березенко В.С., Мойсеєнко Р.А., Виговська О.В. та ін. Стан здоров'я дитячого населення — майбутнє країни (частина 2). Здоров'я дитини. 2021;13(2):142–152. Доступний на: <https://childshealth.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1143>.
2. Понад 4,5 млн українців перехворіли на ГРВІ, грип та COVID-19 протягом епідемічного сезону 2023–2024. Доступно на: <https://moz.gov.ua/uk/ponad-4-5-mln-ukrayinciv-perexvorili-na-grvi-grip-ta-covid-19-protyagom-epidsezonu-2023-2024>. Доступ від 20.05.2024.
3. Височина І., Крамарчук В., Яшкіна Т. Поствірусний астеничний синдром у дітей: чи потрібна допомога? Здоров'я дитини. 2022;16(6):425–434. Доступний на: <https://childshealth.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1461>.

4. Кириця Н. Астенічний синдром у дітей-реконвалесцентів інфекційного мононуклеозу Епштейна-Барр вірусної етіології. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2012;3(69):66-68.
5. Minotti C, McKenzie C, Dewandel I, Bekker C, Sturniolo G, Doni D, et al. How does post COVID differ from other post-viral conditions in childhood and adolescence (0-20 years old)? A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2024 Feb 2;68:102436. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102436. PMID: 38333536; PMCID: PMC10850405.
6. Stephenson T, Allin B, Nugawela MD, Rojas N, Dalrymple E, Pinto Pereira S, et al.; CLoCk Consortium; Shafran R. Long COVID (post-COVID-19 condition) in children: a modified Delphi process. *Arch Dis Child*. 2022 Jul;107(7):674-680. doi: 10.1136/archdischild-2021-323624. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35365499; PMCID: PMC8983414.
7. World Health Organization. A clinical case definition for post COVID-19 condition in children and adolescents by expert consensus, 16 February 2023. [Internet] 102 p. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/366126/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-CA-Clinical-case-definition-2023.1-eng.pdf?sequence=1>.
8. Hahn LM, Manny E, Mamede F, Dhaliwal G, Chikuma J, Robinson JL, et al. Post-COVID-19 Condition in Children. *JAMA Pediatr*. 2023 Sep 18:e233239. doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.3239. Epub ahead of print. PMID: 37721744; PMCID: PMC10507591.
9. Stephenson T, Pinto Pereira SM, Shafran R, de Stavola BL, Rojas N, McOwat K et al.; CLoCk Consortium; Ladhani SN. Physical and mental health 3 months after SARS-CoV-2 infection (long COVID) among adolescents in England (CLoCk): a national matched cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Apr;6(4):230-239. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00022-0. Epub 2022 Feb 8. Erratum in: *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Jul;6(7):e21. PMID: 35143770; PMCID: PMC8820961.
10. Kumar P, Jat KR. Post-COVID-19 Sequelae in Children. *Indian J Pediatr*. 2023 Jun;90(6):605-611. doi: 10.1007/s12098-023-04473-4. Epub 2023 Mar 8. PMID: 36884145; PMCID: PMC9992903.
11. Dmytryshyn O, Marushko Y. Post-COVID-19 and other changes in the health status of children and adolescents associated with the transmission of COVID-19. *USMJY [Internet]*. 2023 Oct;27;142(4):112-20. Available from: <https://mmj.nmuofficial.com/index.php/journal/article/view/129>.
12. Нянківський С.Л., Яцула М.С., Чикайло М.І., Пасечнюк І.В. Стан здоров'я школярів в Україні. *Здоров'я дитини*. 2012;(40):109-114.
13. Сінчук Н.І. Астенія у дітей у сучасній практиці педіатра. *Здоров'я України. Тематичний номер «Педіатрія»*. 2017;2(41):15. Доступно на: <https://health-ua.com/article/29602-asteniya-udteju-suchasnj-praktitc-pedatra>.
14. Waliit B, Singh K, LaMunion SR, Hallett M, Jacobson S, Chen K, et al.; Center for Human Immunology, Autoimmunity, and Inflammation (CHI) Consortium; Nath A. Deep phenotyping of post-infectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Nat Commun*. 2024 Feb 21;15(1):907. doi: 10.1038/s41467-024-45107-3. PMID: 38383456; PMCID: PMC10881493.
15. Бабінець Л.С. Постінфекційний астеновегетативний синдром: шляхи профілактики та лікування в практиці сімейного лікаря. *Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»*. 2019;3(448):26-27. Доступно на: <https://health-ua.com/article/41341-postinfekciynij-astenovegativnij-sindrom-shlyahi-proflaktiki-ta-lkuvannya>.
16. Brigden A, Shaw A, Anderson E, Crawley E. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis in children aged 5 to 11 years: A qualitative study. *Clin Child Psychol Psychiatry*. 2021 Jan;26(1):18-32. doi: 10.1177/1359104520964528. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33092395; PMCID: PMC7802053.
17. Morys J, Malecki A, Nowacka-Chmielewska M. Stress and the gut-brain axis: an inflammatory perspective. *Front Mol Neurosci*. 2024 Jul 18;17:1415567. doi: 10.3389/fnmol.2024.1415567. PMID: 39092201; PMCID: PMC11292226.
18. Марушко Ю., Гишак Т., Дмитришин О., Дмитришин Б., Мика М. Роль магнію в організмі здорової людини, в перебігу та реабілітації після інфекційної респіраторної патології та COVID-19 (інформація з літератури, власні дані). *Сучасна педіатрія*. Україна. [Інтернет]. 28 вересня 2023;5(133):90-96. Доступно на: <https://doi.org/10.15574/sp.2023.133.90>.
19. Mantle D, Hargreaves IP, Domingo JC, Castro-Marrero J. Mitochondrial Dysfunction and Coenzyme Q10 Supplementation in Post-Viral Fatigue Syndrome: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2024 Jan 1;25(1):574. doi: 10.3390/ijms25010574. PMID: 38203745; PMCID: PMC10779395.
20. Нянківський С.Л., Яцула С.М. Знижений апетит як маркер шкільної дезадаптації: шляхи діагностики і лікування. *Современная педиатрия*. [Інтернет]. 2009;1(23):93-99.
21. Dian Z, Sun Y, Zhang G, Xu Y, Fan X, Yang X, et al. Rotavirus-related systemic diseases: clinical manifestation, evidence and pathogenesis. *Crit Rev Microbiol*. 2021 Sep;47(5):580-595. doi: 10.1080/1040841X.2021.1907738. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33822674.
22. Палатна Л.О., Віленський А.Б., Пранік Н.Б., Ренчковська С.О. Особливості перебігу норо- та аденовірусної кишкових інфекцій у дітей. *Актуальна інфектологія*. 2015;1(6):34-39.
23. Akcaboy M, Melek Oguz M, Altinel Acoglu E, Acar M, Zorlu P, Ozbay Hosnut F, et al. Systemic Manifestation of Rotavirus Infection in Children: A Report of Three Cases. *Iran Red Crescent Med J*. 2016 Jun 14;18(8):e35086. doi: 10.5812/ircmj35086. PMID: 27781124; PMCID: PMC5068250.
24. Săndulescu O, Streinu-Cercel A, Miron VD, Covăcescu SM, Streinu-Cercel A, Craiu M. Liver Transaminases in Pediatric Adenovirus Infection — A Five-Year Study in Two Major Reference Centers from Romania. *Microorganisms*. 2023 Jan 24;11(2):302. doi: 10.3390/microorganisms11020302. PMID: 36838267; PMCID: PMC9961354.
25. Tan E, Braithwaite I, McKinlay CJD, Dalziel SR. Comparison of Acetaminophen (Paracetamol) With Ibuprofen for Treatment of Fever or Pain in Children Younger Than 2 Years: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020 Oct 1;3(10):e2022398. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22398. PMID: 33125495; PMCID: PMC7599455.
26. Кашуба О.В. Побічні реакції, спричинені застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів — анальгетиків-антипіретиків. *Український медичний часопис*. 2015;3(107):74-76.
27. Zoubek ME, Lucena MI, Andrade RJ, Stephens C. Systematic review: ibuprofen-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Mar;51(6):603-611. doi: 10.1111/apt.15645. Epub 2020 Jan 27. PMID: 31984540.
28. Chao X, Wang H, Jaeschke H, Ding WX. Role and mechanisms of autophagy in acetaminophen-induced liver injury. *Liver Int*. 2018 Aug;38(8):1363-1374. doi: 10.1111/liv.13866. Epub 2018 May 14. PMID: 29682868; PMCID: PMC6105454.
29. Björnsson ES. Drug-induced liver injury due to antibiotics. *Scand J Gastroenterol*. 2017 Jun-Jul;52(6-7):617-623. doi:

- 10.1080/00365521.2017.1291719. Epub 2017 Feb 20. PMID: 28276834.
30. Лизогуб В.Г., Богдан Т.В., Шараєва М.Л., Волошина О.О., Крайдашенко О.В. Побічні дії лікарських засобів. Навчальний посібник. Київ: Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, 2013. 250 с.
31. North Bristol NHS Trust / North Bristol NHS Trust [Интернет]. Post-viral fatigue: a guide to management / North Bristol NHS Trust; [цитовано 20 серп. 2024]. Available from: <https://www.nbt.nhs.uk/our-services/a-z-services/bristol-me-service/post-viral-fatigue-a-guide-management>.
32. Falzon CC, Balabanova A. Phytotherapy: An Introduction to Herbal Medicine. *Prim Care*. 2017 Jun;44(2):217-227. doi: 10.1016/j.pop.2017.02.001. PMID: 28501226.
33. Гляделова Н.П., Козачук В.Г. Фітотерапевтичні препарати у терапії гострих респіраторних інфекцій у дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 2020;1(105):82-88. doi: 10.15574/SP.2020.105.82.
34. Гарна С.В., Владимірова І.М., Бурд Н.Б. та ін. Сучасна фітотерапія: навчальний посібник. Харків: Друкарня Мадрид, 2016. 580 с.
35. Colalto C. What phytotherapy needs: Evidence-based guidelines for better clinical practice. *Phytother Res*. 2018 Mar;32(3):413-425. doi: 10.1002/ptr.5977. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29193357.
36. Strauss, Sharon E. Evidence-Based Herbal Medicine. *BMJ Evidence-Based Medicine* 8.1 (2003):8-8.
37. Compendium [Интернет]. Генакідс: інструкція, ціни, аналоги, як приймати — все про препарат / Compendium; [цитовано 20 серп. 2024]. Доступно на: <https://compendium.com.ua/dec/522812/>.
38. Lombrea A, Antal D, Ardelean F, Avram S, Pavel IZ, Vlaia L et al. A Recent Insight Regarding the Phytochemistry and Bioactivity of *Origanum vulgare* L. Essential Oil. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 17;21(24):9653. doi: 10.3390/ijms21249653. PMID: 33348921; PMCID: PMC7765853.
39. Ghitea TC, El-Kharoubi A, Ganea M, Vimbo-Szuhai E, Nemeth TS, Ciavoi G, et al. The Antimicrobial Activity of *Origanum vulgare* L. Correlated with the Gastrointestinal Perturbation in Patients with Metabolic Syndrome. *Molecules*. 2021 Jan 8;26(2):283. doi: 10.3390/molecules26020283. PMID: 33429991; PMCID: PMC7827761.
40. Maral H, Ulupınar S, Türk Baydır A, Özbay S, Altunkaynak K, Şebini E, et al. Effect of *Origanum dubium*, *Origanum vulgare* subsp. *hirtum*, and *Lavandula angustifolia* essential oils on lipid profiles and liver biomarkers in athletes. *Z Naturforsch C J Biosci*. 2021 Sep 9;77(5-6):177-187. doi: 10.1515/znc-2021-0142. PMID: 34496170.
41. Davoodi J, Abbasi-Maleki S. Effect of *Origanum vulgare* Hydroalcoholic Extract on *Giardia lamblia* Cysts Compared with Metronidazole in Vitro. *Iran J Parasitol*. 2018 Jul-Sep;13(3):486-492. PMID: 30483342; PMCID: PMC6243170.
42. Soltani S, Shakeri A, Iranshahi M, Boozari M. A Review of the Phytochemistry and Antimicrobial Properties of *Origanum vulgare* L. and Subspecies. *Iran J Pharm Res*. 2021 Spring;20(2):268-285. doi: 10.22037/ijpr.2020.113874.14539. PMID: 34567161; PMCID: PMC8457725.
43. Salaria D, Rolta R, Lal UR, Dev K, Kumar V. A comprehensive review on traditional applications, phytochemistry, pharmacology, and toxicology of *Thymus serpyllum*. *Indian J Pharmacol*. 2023 Nov-Dec;55(6):385-394. doi: 10.4103/ijp.ijp_220_22. PMID: 38174535; PMCID: PMC10821696.
44. Jalil B, Pischel I, Feistel B, Suarez C, Blainski A, Spreemann R, et al. Wild thyme (*Thymus serpyllum* L.): a review of the current evidence of nutritional and preventive health benefits. *Front Nutr*. 2024 May 23;11:1380962. doi: 10.3389/fnut.2024.1380962. PMID: 38846542; PMCID: PMC11153689.
45. Nikolić I, Chua EG, Tay ACY, Kostrešević A, Pavlović B, Jončić Savić K. Savory, Oregano and Thyme Essential Oil Mixture (HerbELICO®) Counteracts *Helicobacter pylori*. *Molecules*. 2023 Feb 24;28(5):2138. doi: 10.3390/molecules28052138. PMID: 36903396; PMCID: PMC10003975.
46. Choi HJ. Chemical Constituents of Essential Oils Possessing Anti-Influenza A/WS/33 Virus Activity. *Osong Public Health Res Perspect*. 2018 Dec;9(6):348-353. doi: 10.24171/j.phrp.2018.9.6.09. PMID: 30584499; PMCID: PMC6296812.
47. Rolta R, Yadav R, Salaria D, Trivedi S, Imran M, Sourirajan A, et al. In silico screening of hundred phytocompounds of ten medicinal plants as potential inhibitors of nucleocapsid phosphoprotein of COVID-19: an approach to prevent virus assembly. *J Biomol Struct Dyn*. 2021 Nov;39(18):7017-7034. doi: 10.1080/07391102.2020.1804457. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32851912; PMCID: PMC7484575.
48. Sharifi-Rad M, Varoni EM, Iriti M, Martorell M, Setzer WN, Del Mar Contreras M, et al. Carvacrol and human health: A comprehensive review. *Phytother Res*. 2018 Sep;32(9):1675-1687. doi: 10.1002/ptr.6103. Epub 2018 May 9. PMID: 29744941.
49. Ghorani V, Alavinezhad A, Rajabi O, Boskabady MH. Carvacrol improves pulmonary function tests, oxidant/antioxidant parameters and cytokine levels in asthmatic patients: A randomized, double-blind, clinical trial. *Phytomedicine*. 2021 May;85:153539. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153539. Epub 2021 Mar 6. PMID: 33773189.
50. Jarić S, Mitrović M, Pavlović P. Review of Ethnobotanical, Phytochemical, and Pharmacological Study of *Thymus serpyllum* L. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:101978. doi: 10.1155/2015/101978. Epub 2015 Jul 22. PMID: 26265920; PMCID: PMC4525464.
51. Nayebi N, Khalili N, Kamalinejad M, Emtiazy M. A systematic review of the efficacy and safety of *Rosa damascena* Mill. with an overview on its phytopharmacological properties. *Complement Ther Med*. 2017 Oct;34:129-140. doi: 10.1016/j.ctim.2017.08.014. Epub 2017 Aug 25. PMID: 28917365.
52. Akram M, Riaz M, Munir N, Akhter N, Zafar S, Jabeen F, et al. Chemical constituents, experimental and clinical pharmacology of *Rosa damascena*: a literature review. *J Pharm Pharmacol*. 2020 Feb;72(2):161-174. doi: 10.1111/jphp.13185. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31709541.
53. Rasooli T, Nasiri M, Kargarzadeh Aliabadi Z, Rajabi MR, Feizi S, Torkaman M, et al. *Rosa Damascena* mill for treating adults' anxiety, depression, and stress: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother Res*. 2021 Dec;35(12):6585-6606. doi: 10.1002/ptr.7243. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34405933.
54. Koohpayeh SA, Hosseini M, Nasiri M, Rezaei M. Effects of *Rosa damascena* (Damask rose) on menstruation-related pain, headache, fatigue, anxiety, and bloating: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Educ Health Promot*. 2021 Jul 30;10:272. doi: 10.4103/jehp.jehp_18_21. PMID: 34485569; PMCID: PMC8395985.
55. Rajapakse T, Davenport WJ. Phytomedicines in the Treatment of Migraine. *CNS Drugs*. 2019 May;33(5):399-415. doi: 10.1007/s40263-018-0597-2. PMID: 30627973.

56. Ghorbani Rami MS, Nasiri M, Aghili Nasab MS, Jafari Z, Torkaman M, Feizi S, et al. Effect of *Rosa damascena* on improvement of adults' sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med.* 2021 Nov;87:8-19. doi: 10.1016/j.sleep.2021.07.017. Epub 2021 Jul 31. PMID: 34508987.
57. Marofi M, Sirousfard M, Moeini M, Ghanadi A. Evaluation of the effect of aromatherapy with *Rosa damascena* Mill. on postoperative pain intensity in hospitalized children in selected hospitals affiliated to Isfahan University of Medical Sciences in 2013: A randomized clinical trial. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2015 Mar-Apr;20(2):247-54. PMID: 25878704; PMCID: PMC4387651.
58. Imanieh MH, Honar N, Mohagheghzadeh A, Haghghat M, Dehghani SM, Mosleh G, et al. *Rosa damascena* together with brown sugar mitigate functional constipation in children over 12 months old: A double-blind randomized controlled trial. *J Ethnopharmacol.* 2022 Nov 15;298:115582. doi: 10.1016/j.jep.2022.115582. Epub 2022 Aug 10. PMID: 35963416.
59. Czerwińska ME, Dudek MK, Pawłowska KA, Prus A, Ziąja M, Granica S. The influence of procyanidins isolated from small-leaved lime flowers (*Tilia cordata* Mill.) on human neutrophils. *Fitoterapia.* 2018 Jun;127:115-122. doi: 10.1016/j.fitote.2018.02.018. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29447978.
60. Kruk A, Granica S, Popowski D, Malinowska N, Piwowarski JP. *Tiliae flos* metabolites and their beneficial influence on human gut microbiota biodiversity *ex vivo*. *J Ethnopharmacol.* 2022 Aug 10;294:115355. doi: 10.1016/j.jep.2022.115355. Epub 2022 May 10. PMID: 35537603.
61. Riaz G, Chopra R. A review on phytochemistry and therapeutic uses of *Hibiscus sabdariffa* L. *Biomed Pharmacother.* 2018 Jun;102:575-586. doi: 10.1016/j.biopha.2018.03.023. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29597091.
62. Da-Costa-Rocha I, Bonnlaender B, Sievers H, Pischel I, Heinrich M. *Hibiscus sabdariffa* L. — a phytochemical and pharmacological review. *Food Chem.* 2014 Dec 15;165:424-43. doi: 10.1016/j.foodchem.2014.05.002. Epub 2014 May 27. PMID: 25038696.
63. Asgary S, Soltani R, Zolghadr M, Keshvari M, Sarrafzadegan N. Evaluation of the effects of roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) on oxidative stress and serum levels of lipids, insulin and hs-CRP in adult patients with metabolic syndrome: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Complement Integr Med.* 2016 Jun 1;13(2):175-80. doi: 10.1515/jcim-2015-0030. PMID: 26982618.
64. Ojulari OV, Lee SG, Nam JO. Beneficial Effects of Natural Bioactive Compounds from *Hibiscus sabdariffa* L. on Obesity. *Molecules.* 2019 Jan 8;24(1):210. doi: 10.3390/molecules24010210. PMID: 30626104; PMCID: PMC6337177.
65. Shahane K, Kshirsagar M, Tambe S, Jain D, Rout S, Ferreira MKM, et al. An Updated Review on the Multifaceted Therapeutic Potential of *Calendula officinalis* L. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023 Apr 18;16(4):611. doi: 10.3390/ph16040611. PMID: 37111369; PMCID: PMC10142266.
66. Samra RM, Maatooq GT, Zaki AA. A new antiprotzoal compound from *Calendula officinalis*. *Nat Prod Res.* 2022 Nov;36(22):5747-5752. doi: 10.1080/14786419.2021.2023868. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35007183.
67. Alnuqaydan AM, Lenehan CE, Hughes RR, Sanderson BJ. Extracts from *Calendula officinalis* offer *in vitro* protection against H2O2 induced oxidative stress cell killing of human skin cells. *Phytother Res.* 2015 Jan;29(1):120-4. doi: 10.1002/ptr.5236. Epub 2014 Sep 30. PMID: 25266574.
68. Ejaz A, Waliat S, Afzaal M, Saeed F, Ahmad A, Din A, et al. Biological activities, therapeutic potential, and pharmacological aspects of blackcurrants (*Ribes nigrum* L.): A comprehensive review. *Food Sci Nutr.* 2023 Aug 15;11(10):5799-5817. doi: 10.1002/fsn3.3592. PMID: 37823094; PMCID: PMC10563683.
69. Lyall KA, Hurst SM, Cooney J, Jensen D, Lo K, Hurst RD, Stevenson LM. Short-term blackcurrant extract consumption modulates exercise-induced oxidative stress and lipopolysaccharide-stimulated inflammatory responses. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009 Jul;297(1):R70-81. doi: 10.1152/ajpregu.90740.2008. Epub 2009 Apr 29. PMID: 19403859.
70. Haasbach E, Hartmayer C, Hettler A, Sarnecka A, Wulle U, Ehrhardt C, Ludwig S, Planz O. Antiviral activity of *Ladania*067, an extract from wild black currant leaves against influenza A virus *in vitro* and *in vivo*. *Front Microbiol.* 2014 Apr 22;5:171. doi: 10.3389/fmicb.2014.00171. PMID: 24795704; PMCID: PMC4001074.
71. Paturi G, Butts CA, Monro JA, Hedderley D. Effects of Blackcurrant and Dietary Fibers on Large Intestinal Health Biomarkers in Rats. *Plant Foods Hum Nutr.* 2018 Mar;73(1):54-60. doi: 10.1007/s11130-018-0652-7. PMID: 29388158.
72. Cortez RE, Gonzalez de Mejia E. Blackcurrants (*Ribes nigrum*): A Review on Chemistry, Processing, and Health Benefits. *J Food Sci.* 2019 Sep;84(9):2387-2401. doi: 10.1111/1750-3841.14781. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31454085.

Отримано/Received 02.05.2024

Рецензовано/Revised 15.05.2024

Прийнято до друку/Accepted 26.05.2024 ■

Information about authors

Yu.V. Marushko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: iurii.marushko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

T.V. Marushko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 2, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: tetiana.marushko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0442-2695>

O.A. Dmytryshyn, PhD, Assistant at the Department of Pediatrics of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: dmytryshyn.olha@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5550-7234>.

O.A. Bovkun, PhD, Assistant at the Department of Pediatrics of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ksunyabov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7091-4025>.

T.V. Iovitsa, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: iovitsadoc@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7952-2650>.

B.Ya. Dmytryshyn, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: b_dmtr@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2360-6609>.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. Yu.V. Marushko, T.V. Marushko — research concept and design; O.A. Dmytryshyn, O.A. Bovkun, T.V. Iovitsa, B.Ya. Dmytryshyn — collection and processing of material, analysis of literary data, text writing.

Yu. V. Marushko¹, T. V. Marushko², O. A. Dmytryshyn¹, O. A. Bovkun¹, T. V. Iovitsa¹, B. Ya. Dmytryshyn¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Peculiarities of children's health status after acute respiratory viral infections: a look at the problem, ways to solve it

Abstract. Background. The article reviews literature data on the peculiarities of changes in the health status of children after acute respiratory viral infections (ARVI) of various etiologies and the development of post-viral asthenic syndrome accompanied by physical, cognitive, emotional, and psychological symptoms that significantly impair the quality of life. The purpose of the study is to summarize the literature data on the features, mechanisms of development of changes in the health status of children after ARVI, and methods to correct these disorders, in particular by prescribing herbal remedies. **Materials and methods.** Bibliographic and information-analytical research methods were used. A theoretical analysis of scientific data from the search databases PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar, and British Medical Journal for the last 10 years was carried out on the possibility of using, efficacy, safety, and properties of oregano, thyme, rose, small-leaved linden, hibiscus sabdariffa, calendula officinalis, black currant — phytoconstituents of Hepakids. **Results.** According to the literature review, the incidence of post-viral asthenic syndrome in children is 36.8 %, with cognitive-emotional changes (84 %), sleep disturbances (74 %), decreased appetite (64 %), and headaches (52 %) dominating in the clinical picture.

The persistence of these manifestations hinders the adequate restoration of the child's adaptive capacity and the fight against hypoxia, acidosis, metabolic disorders due to ARVI, and post-viral asthenic syndrome. This determines the urgency of finding appropriate methods of correction with etiopathogenetic (inhibition of oxidative stress, reduction of acidosis and hypoxia, restoration of liver function), immunoregulatory (improvement of the immune system), and symptomatic (improvement of appetite) effects. The analysis of scientific data on the properties of phytoconstituents of Hepakids made it possible to verify the possibility of using this product to correct the clinical manifestations of post-viral asthenic syndrome in children and restore their health after ARVI. **Conclusions.** Hepakids syrup can be recommended for the restoration of children's health after ARVI, influenza, COVID-19, adenovirus infection, and for children with clinical manifestations of post-viral asthenic syndrome due to a specially selected phyto-composition that provides antioxidant, anti-inflammatory, antiviral effects, a positive impact on the gastrointestinal tract, nervous and immune systems.

Keywords: post-viral asthenic syndrome; acute respiratory viral infections; phytotherapy; children; review

ГЕПАКІДС

ГЕПАКідс сироп природним чином завдяки наявності екстрактів лікарських рослин допомагає налагодити процес травлення у дитини та повертає дитині апетит.



ДЛЯ ДІТЕЙ
З 3-Х РОКІВ

Вітамін К1 per os



Для профілактики геморагічної хвороби новонароджених або вітамін-К-дефіцитних кровотеч

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ № 127 (30.09.2019)

від АСОЦІАЦІЇ НЕОНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ та ЄВРОПЕЙСЬКИЙ СТАНДАРТ З ДОГЛЯДУ ЗА НОВОНАРОДЖЕНОЮ ДИТИНОЮ EFCNI регламентують:

«ПРОФІЛАКТИЧНІ ДОБАВКИ З ВІТАМІНОМ К ДАЮТЬСЯ УСІМ НОВОНАРОДЖЕНИМ ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ КРОВОТЕЧАМ З ДЕФІЦИТОМ ВІТАМІНУ К (ВКДК)».



європейські стандарти з догляду за новонародженими

Режим дозування

Рання:

перша доба життя

Класична:

1–7-й дні життя

Пізня:

1–12-й тижні життя з піком між 3-м та 8-м тижнем

ПРОФІЛАКТИКА В ПЕРШУ ДОБУ:

1 мг вітаміну К1 в/м АБО 2 мг вітаміну К1 перорально

ПРОФІЛАКТИКА ДО 4 МІСЯЦІВ:

1 мг вітаміну К1 перорально щотижня

БУДЬТЕ УВАЖНІ ТА ОБЕРЕЖНІ! НІКОЛИ НЕ КЛАДІТЬ ВСЮ КАПСУЛУ В РОТ ДИТИНИ, ТІЛЬКИ ЇЇ ВМІСТ!



Не є лікарським засобом. Без ГМО. Дієтична добавка для перорального застосування. Дієтичні добавки не можуть бути використані як замітник різноманітної та збалансованої дієти та здорового способу життя. Умови зберігання: зберігати у сухому, захищеному від світла, недоступному для дітей місці, при температурі від 15 °С до 25 °С. Виробник: SYNERGYLAB, вул. Пирогова, 2/37, м. Київ, 01030, Україна, +38 095 1692270. Адреса потужностей виробництва: Симбіофарм Сп. з о.о. Нова Вієч 160, 38-120 Судець, Польща.



УДК 577.161.5:616-053.2/4-071

Марушко Ю.В.¹, Писарев А.О.¹, Куріліна Т.В.², Бовкун О.А.¹

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Роль вітаміну К у патології новонароджених і дітей молодшого віку (огляд літератури)

Резюме. Поданий огляд присвячений сучасним поглядам на механізм розвитку, профілактику і лікування вітамін-К-дефіцитних кровотеч у новонароджених і дітей раннього віку. Пошук літературних джерел проводився по базах даних Scopus, Web of Science, Medscape, UpToDate, BioMed Central, The Cochrane Library, EMBASE, Google Scholar, PLoS Journals, PubMed. Однією з основних функцій вітаміну К є активація II, VII, IX і X факторів згортання крові. У статті розглянуто форми геморагічної хвороби новонароджених, їх клінічні прояви і наслідки. До уваги подано історію дослідження ролі вітаміну К у розвитку геморагічних розладів. Детально наведено структуру і форми вітаміну К, їх роль в організмі. У статті обговорено підходи до діагностики вітамін-К-дефіцитних кровотеч, які включають визначення протромбінового часу, міжнародного нормалізованого відношення та активованого часткового тромбoplastинового часу. Однак ці аналізи мають обмежену чутливість і специфічність. Найбільш сучасним підходом є дослідження білків, індукованих відсутністю вітаміну К (PIVKA), їх рівні зростають зі збільшенням тяжкості дефіциту вітаміну К. PIVKA II використовується як функціональний маркер для виявлення дефіциту вітаміну К. В огляді обговорено різні режими парентеральної та пероральної профілактики, а також досвід різних країн щодо їх застосування. Внутрішньом'язове введення вітаміну К є стандартом для профілактики й лікування геморагічної хвороби внаслідок дефіциту вітаміну К. Автори огляду зауважують, що у 2019 році Асоціація неонатологів України підписала меморандум з імплементації Європейських стандартів з догляду за новонародженими EFCNI в Україні, згідно з яким профілактичне введення вітаміну К рекомендоване всім новонародженим. Для пероральної профілактики кровотеч, викликаних дефіцитом вітаміну К, можна застосовувати вітамін К₁ (фітоменадіон) компанії «Синерджілаб» по 2 мг перорально при народженні та в подальшому по 1 мг щотижня перорально протягом 3 місяців.

Ключові слова: новонароджений; дефіцит вітаміну К; кровотеча; профілактика; лікування; огляд

Вступ

Геморагічні розлади новонароджених — це порушення згортання крові, яке проявляється в перші кілька тижнів життя після пологів. Термін «геморагічний розлад новонароджених» охоплює всі геморагічні захворювання, зокрема спричинені дефіцитом вітаміну К (ВК), дисемінованим внутрішньосудинним згортанням крові, спадковими порушеннями згортання крові, тромбоцитопенією, дефектами функції тромбоцитів,

захворюваннями печінки та травмами, дефіцитом факторів згортання крові тощо. Якщо причиною є дефіцит вітаміну К, цей стан має назву «вітамін-К-дефіцитні кровотечі» (ВКДК). Новонароджені мають мінімальні запаси вітаміну К у печінці під час пологів і не здатні синтезувати вітамін К за участю кишкової мікрофлори відразу після пологів. У новонароджених низький рівень вітаміну К обумовлений також його обмеженням переміщенням через плаценту, стерильним кишечни-

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov' e rebenka»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Писарев Андрій Олександрович, д.м.н., професор кафедри педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: andypysariev@gmail.com, телефон +38 (067) 505-59-28

Andrii Pysariev, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Pediatrics of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: andypysariev@gmail.com, phone +38 (067) 505-59-28

Full list of authors information is available at the end of the article.

ком, незрілою печінкою та низьким вмістом цього вітаміну в грудному молоці (0,85–9,2 мкг/л) порівняно з молочною сумішшю (4,24–175 мкг/л) [1].

Грудне вигодовування має суттєві переваги порівняно зі штучним і рішуче підтримується для сприяння оптимальному здоров'ю немовляти. Утім, низька концентрація вітаміну К у грудному молоці людини та схильність до кровотечі через дефіцит вітаміну К при виключно грудному вигодовуванні стає проблемою, особливо в країнах з низьким доходом на душу населення, де виключно грудне вигодовування рішуче підтримується для сприяння оптимальному здоров'ю немовляти. Більшість повідомлень про пізню ВКДК стосуються саме немовлят, які народилися вдома і не отримували профілактику вітаміном К [2].

Геморагічна хвороба новонародженого (ГХН) (МКХ-10 — P53; МКХ-11 — KA8F.0) — це захворювання, яке проявляється підвищеною кровоточивістю в новонароджених і дітей перших місяців життя внаслідок недостатності факторів згортання крові (II, VII, IX, X), активність яких залежить від вітаміну К [3].

Недоношені немовлята потенційно мають вищий ризик ГХН через незрілість печінки та системи гемостазу, а також затримку годування, що призводить до затримки колонізації шлунково-кишкового тракту нормальною бактеріальною мікрофлорою, яка бере участь у синтезі вітаміну К, тому небезпідставно вважається, що новонароджені схильні до розвитку ГХН [4].

За віком початку захворювання геморагічної хвороби новонароджених можна розділити на три форми. Рання форма ВКДК, яка також може бути діагностована внутрішньоутробно або під час пологів, виникає протягом перших 24 годин після народження, частіше в дітей від матерів, які приймають ліки, що впливають на обмін вітаміну К. До них відносять протисудомні засоби, антибактеріальні, протитуберкульозні засоби та варфарин. Усі ці препарати індукують ферменти СYP450 у печінці плода. Діти при народженні можуть мати клінічні прояви від шкірних синців до небезпечних для життя внутрішньочерепних крововиливів. Не було доведено, що допологовий прийом вагітними вітаміну К зменшує частоту ранньої форми ГХН, однак було показано, що він підвищує концентрацію вітаміну К у плазмі крові [5, 6]. Плацента також діє як бар'єр для вітаміну К, що призводить до співвідношення вітаміну К між кров'ю матері та пуповинною кров'ю плода приблизно як 30 : 1 [7].

Класична форма ВКДК проявляється протягом першого тижня життя (з 2-го по 7-й день), рідше — до 10-ї доби.

Пізня форма ВКДК починається від 8-го дня життя до 6–12 місяців, хоча частіше зустрічається між 14-м днем і 3 місяцями життя, головним чином у немовлят, які знаходяться на повному грудному вигодовуванні, і перебігає з ураженням шкіри, шлунково-кишкового тракту або внутрішньочерепними крововиливами [8], причому ризик внутрішньочерепного крововиливу при пізній формі ВКДК спостерігається в 50–80 % випадків; найпоширенішою локалізацією кровотечі є субдуральний простір, субарахноїдальний крововилив є другим за поширеністю типом [9].

Сучасна ера розуміння важливості вітаміну К почалася з присудженням Ненрік Карл Петер Дам і Едвард Адельберт Доісі Нобелівської премії в 1943 році за їхню роботу з виявлення і виділення нового вітаміну. Майже через 20 років Американська академія педіатрії (AAP) опублікувала свою фундаментальну статтю про вітамін К і його використання в педіатрії [1, 10]. У статті було описано геморагічну хворобу новонароджених як «геморагічний розлад перших днів життя, який спричинений дефіцитом вітаміну К і характеризується дефіцитом протромбіну, проконвертину [фактор VII] і, ймовірно, іншими факторами», тобто ВКДК. У цьому документі також рекомендовано одноразову парентеральну дозу вітаміну К від 0,5 до 1,0 мг для всіх новонароджених з профілактичною метою. Серед немовлят, які не отримували профілактично вітамін К при народженні, захворюваність на ГХН була оцінена в 35 (10,5–80) на 100 000 живонароджених дітей, у країнах з високим рівнем доходу вона нижча — 8,8 (5,8–17,8) на 100 000 живонароджених дітей [8]. У США протягом 2012–2017 років спостерігалася тенденція до зростання захворюваності на ГХН, причому, за даними американських дослідників, рівень смертності (15,6 %) і витрати на госпіталізацію стабільно залишалися високими [11].

За своєю структурою вітамін К являє собою жиророзчинний вітамін, який у дорослих в основному синтезується кишковими бактеріями. Природними джерелами вітаміну К для людини є рослини й водорості, які синтезують його у вигляді філохінону, фітоменадіону або фітонадіону, а також рослинні олії [12, 13]. Вітамін К₁ як форма вітаміну має бічний ланцюг у положенні 3, що складається з чотирьох ізопренільних залишків, останні три з яких є насиченими. Ланцюг з такою будовою називають фітиловим залишком [12, 13]. Вітамін К₁ є єдиною формою, яка використовується з терапевтичною метою в людей. М'ясо, сир і ферментовані соєві продукти містять певну кількість вітаміну К₂ [13]. Вітамін К₂ складається з групи похідних, що містять ланцюг ненасичених ізопренільних залишків у положенні 3 нафтохінонового кільця. Ці сполуки є менахінонами (МХ). На даний час описано дванадцять різних МХ. У людей є тільки коротколанцюговий МХ-4, який є продуктом системного перетворення вітаміну К₁, і ще чотири форми від МХ-7 до МХ-10 є продуктами синтезу бактерій [12, 14, 15].

Оскільки вітамін К є ліпофільним, після включення в хіломікрони разом з жовчними кислотами у цій ω-формі він потрапляє в печінку. Метаболізм вітаміну К у гепатоцитах починається з ω-гідроксилювання цитохромом P450, а потім β-окиснення до карбонових кислот. Утворені метаболіти піддаються глюкуронізації в мітохондріях і потім виводяться з організму із сечею та жовчю [12, 13, 16]. Вітамін К можна знайти в організмі в трьох формах. Це відновлена (гідрохінонова), окиснена (хінонова) та епоксидна форма вітаміну К [12]. Відновлена форма вітаміну К пригнічує перекисне окиснення ліпідів, утримуючи вільні радикали в плазматичній мембрані. Вітамін К використовує активність протеїну-супресора фероптозу 1 (FSP1) з редуктазною активністю за рахунок NAD(P)H, завдяки

чому вітамін К має певні антиоксидантні властивості [2, 17]. Унаслідок інгібіції фероптозу вітамін K_1 може бути використаний як лікарський засіб при гострому ураженні нирок [17].

Вітамін K_2 також пригнічує фероптоз і захищає від загибелі клітин, спричиненої окисним стресом. Імовірно, цей ефект опосередковується, принаймні частково, активацією антиоксидантного шляху Nrf2-клітинним механізмом, який допомагає захистити клітини від окиснювального стресу, посилюючи експресію залучених генів в антиоксидантному захисті й детоксикації. Було показано, що вітамін K_2 активує цей процес шляхом, що призводить до посилення експресії антиоксидантних ферментів, включно з глутатіонпероксидазою [12].

Вітамін К був випадково відкритий у 1929 році під час експериментів з метаболізму стеролів, і відразу ж було встановлено його зв'язок зі згортанням крові. На початку 1940-х років були відкриті перші антагоністи вітаміну К і кристалізоване одне з його похідних, а саме варфарин, який досі широко використовується. Значний прогрес у розумінні механізмів дії вітаміну К був досягнутий у 1970-х роках з відкриттям γ -карбоксиглутамінової кислоти, що стало основою для розуміння попередніх висновків стосовно протромбіну. У 1970-х роках також відбувся важливий прорив у розумінні ролі вітаміну К — відкриття першого кісткового вітамін-К-залежного білка остеокальцину [14].

Усі форми вітаміну К мають одну добре відому функцію. Усі вони служать кофакторами для посттрансляційної модифікації ферменту γ -глутаматкарбоксилази, який забезпечується загальною кільцевою структурою нафтохінону. Цей фермент перетворює певні пов'язані з білком залишки глутамату в γ -карбоксиглутамат, загальновідомий як Gla. На даний момент відомо сімнадцять представників сімейства білків Gla, що включають сім білків, які беруть участь у згортанні крові (усі синтезуються в печінці), — остеокальцин (OC; кістка), матриксний білок Gla (MGP; головним чином хрящ і стінка судин), специфічний білок 6, два багаті проліном Gla білки, два трансмембранні Gla білки, періостин і періостиноподібний фактор. Подальші дослідження призвели до відкриття інших, крім остеокальцину (утворення кісткової тканини) і матриксного

білка (інгібітор кальцифікації м'яких тканин), вітамін К-залежних білків, які не беруть участь у гемостазі. На даний момент специфічні аналізи доступні для двох позапечінкових білків Gla (OC і MGP) [11, 14].

Особливої уваги потребує такий аспект: у попередніх дослідженнях з вивчення впливу вітаміну К на мінеральну щільність і якість кісткової тканини припускається, що його дефіцит може служити вагомим фактором прогнозування переломів кісток [18, 19]. Крім того, важливо підкреслити потенційну роль недостатності вітаміну К у ранньому дитинстві, що потенційно може негативно вплинути на структуру кісток у майбутньому, а також на міцність кісток немовлят, які перебувають на виключно грудному вигодовуванні. Дослідники [20] продемонстрували обернену кореляцію між споживанням вітаміну K_1 і недекарбоксілюваним остеокальцином у передчасно народжених немовлят, які перебувають виключно на грудному вигодовуванні. Для дітей цієї когорти необхідні подальші дослідження для отримання більш надійних даних і визначення найбільш ефективної схеми прийому вітаміну К.

Вітамін К необхідний для профілактики остеопорозу. Інтерлейкін-6 (IL-6), який є індикатором запалення, крім іншого, впливає на резорбцію кісткової тканини в процесі остеокластогенезу [12]. Було виявлено, що вітамін К знижує продукцію IL-6 у культурах фібробластів людини [12]. Однією з важливих ролей вітаміну К є вплив на функції остеобластів, тобто проліферацію, диференціювання та інгібування апоптозу. Включення органічних і мінеральних речовин в кістковий матрикс також залежить від рівня лужної фосфатази [18]. Дослідження показали, що вітамін К підвищує активність лужної фосфатази. Щодо остеопротекції вітамін К бере участь в активації стероїдів і ксенобіотиків рецептора (SRX) і діє як регулятор транскрипції маркерних генів остеобластів і генів позаклітинного матриксу [12, 20]. Дефіцит вітаміну К підвищує ризик хронічного запалення [12]. Відновлена форма вітаміну К пригнічує перекисне окиснення ліпідів, утримуючи вільні радикали в плазматичних мембранах [12].

Отже, можна підкреслити, що однією з основних функцій вітаміну К є гамма-карбоксилування факторів згортання крові — II, VII, IX і X, унаслідок чого неактивні фактори згортання крові переходять в активний стан. Вітамін-К-залежні білки сприяють виконанню різноманітних фізіологічних функцій — гемостазу, апоптозу, розвитку кісток і контролю росту. Дефіцит вітаміну К спричиняє порушення активності зазначених факторів згортання крові, що призводить до геморагій [18, 21, 22].

Принципи діагностики вітамін-К-дефіцитної геморагічної хвороби

Стандартні дослідження при ВКДК включають визначення протромбінового часу (ПЧ), міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) та активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ). Однак ці аналізи мають обмежену чутливість у виявленні субклінічних дефіцитів ВК. ПЧ і МНВ подовжуються

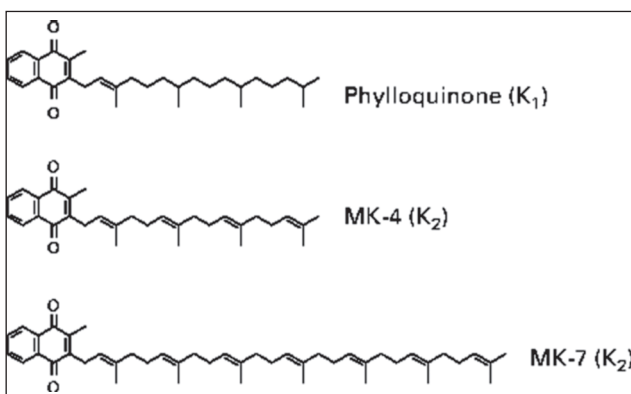


Рисунок 1. Хімічна структура різних форм вітаміну К (адаптовано з [15])

лише тоді, коли рівні протромбіну (ПТ) падають нижче за 50 % від нормальної концентрації, що робить їх не ефективними для визначення субклінічної недостатності [17].

Вимірювання АЧТЧ, навпаки, виявляє наявність факторів згортання крові, які не залежать від вітаміну К. Дефіцит ВК впливає на вітамін-К-залежні білки, призводячи до синтезу недостатньо карбоксильованих білків, більше відомих як білок, індукований відсутністю вітаміну К (PIVKA), які не здатні зв'язувати кальцій і тому залишаються неактивними. Епоксидна форма вітаміну К є маркером перевантаження [23].

Рівні неактивних PIVKA зростають зі збільшенням тяжкості дефіциту вітаміну К [17, 23, 24]. PIVKA II, недостатньо карбоксильована форма протромбіну, часто використовується як функціональний маркер для виявлення дефіциту вітаміну К. Рівні PIVKA II можна виміряти шляхом виявлення специфічних до цього протромбіну антитіл. Нормальним вважається значення PIVKA II у сироватці не більше ніж 2 нг, або 40 АУ/мл, які визначаються методом імуоферментного аналізу [17, 23, 24]. Цікаво, що існує значна лінійна кореляція між МНВ і PIVKA II, що свідчить про те, що рівні PIVKA II можуть служити альтернативою співвідношення ПЧ/МНВ при оцінці статусу дефіциту вітаміну К у новонароджених. Крім того, підвищення рівнів PIVKA II передують будь-якій наступній зміні рівня протромбіну. Підвищені рівні PIVKA II можна виявити до того, як стануть очевидними будь-які зміни ПЧ. У випадках явного дефіциту вітаміну К, коли ПЧ значно подовжується, рівні PIVKA II незмінно дуже високі. Доступні обмежені дані щодо впливу добавок ВК у новонароджених, які перебувають на грудному вигодовуванні, на рівні PIVKA II. Дослідження показали, що немовлята, які перебувають на виключно грудному вигодовуванні, і немовлята, які не отримували профілактичну дозу вітаміну К, мають субоптимальний рівень вітаміну, на що вказують вимірювання PIVKA II, навіть у віці 1–2 місяців. Дослідники [25] вивчали концентрації PIVKA II у новонароджених, які отримували пролонговані пероральні добавки вітаміну К₁ після внутрішньом'язового введення вітаміну К₁ при народженні. Метою цього дослідження є оцінка концентрацій PIVKA II у віці 48 годин, 1 і 3 місяці в здорових новонароджених, які перебувають виключно на грудному вигодовуванні.

У новонароджених, яким проводили різні схеми профілактики геморагічної хвороби внаслідок дефіциту вітаміну К, визначали, яка схема профілактики пов'язана з вищими рівнями PIVKA II, що вказує на наявність дефіциту вітаміну К і, як наслідок, вищий ризик розвитку пізньої форми геморагічної хвороби новонароджених. Висновки цього дослідження стануть цінними доказами для створення ефективних рекомендацій щодо запобігання пізній формі геморагічної хвороби в немовлят, які знаходяться виключно на грудному вигодовуванні [11, 13, 17].

Оскільки встановлено, що фекальна концентрація вітаміну К змінюється залежно від складу мікробіоти травного тракту, колонізація певними мікроорганізма-

ми може сприяти уникненню стану дефіциту вітаміну К і стати доповненням стратегії профілактики гіповітамінозу [26].

Стратегії профілактики. Основні схеми призначення

Вітамін К зазвичай використовують як профілактичний засіб після народження для запобігання розвитку геморагічної хвороби новонароджених. Різні режими парентеральної та пероральної профілактики були впроваджені протягом багатьох років. Внутрішньом'язове введення вітаміну К для профілактики геморагічної хвороби внаслідок дефіциту вітаміну К є стандартом лікування з того моменту, як Американська академія педіатрії рекомендувала його в 1961 році. У 2003 році вона підтвердила використання вітаміну К для запобігання геморагічній хворобі новонароджених і рекомендувала, щоб усі новонароджені отримували одну внутрішньом'язову дозу від 0,5 до 1,0 мг вітаміну К [1, 27]. У заяві Американської академії педіатрії ще за 2003 рік цитувалися численні повідомлення про випадки пізньої форми геморагічної хвороби новонароджених у країнах, які запровадили політику пероральної профілактики немовлят, причому одноразова пероральна доза вітаміну К після народження виявилася менш ефективною, ніж парентеральна доза [28].

Нездатність запобігти появі пізньої форми геморагічної хвороби продовжує залишатися проблемою при пероральній профілактиці, незважаючи на використання багаторазових пероральних схем [1]. У шестирічному дослідженні з використанням 2 пероральних доз вітаміну К по 2 мг на 1-й і 4-й день пізня форма геморагічної хвороби все ж виникала із частотою 3,79 на 100 000, і згодом було рекомендовано схему прийому з 3 доз. Цей графік включав 3 пероральні дози вітаміну К по 2 мг, які приймали при народженні, на 4-й день і на 4-му тижні життя [29]. Основними факторами ризику виявилися відмова батьків від будь-якої профілактики і недиагностований холестаза [30].

Недоношені немовлята потенційно піддаються найбільшому ризику розвитку вітамін-К-дефіцитної геморагічної хвороби новонароджених через гематологічну й печінкову незрілість, а також через відсутність адекватної мікробної колонізації кишечника. Американська академія педіатрії з 2019 року рекомендує одноразову внутрішньом'язову дозу вітаміну К від 0,3 до 0,5 мг/кг для недоношених немовлят вагою менше за 1000 г [1]. Однак існує велика варіабельність схем дозування для недоношених немовлят через обмежену кількість досліджень, проведених для оцінки правильного дозування вітаміну К. В одному з досліджень недоношеним немовлятам, народженим у терміні гестації < 32 тижні вагітності, призначали 3 різні режими дозування: 0,5 мг в/м, 0,2 мг в/м і 0,2 мг внутрішньовенно. Використовуючи маркери дефіциту вітаміну К і перевантаження, автори дійшли висновку, що при застосуванні 0,2 мг внутрішньом'язово досягають задовільних рівнів вітаміну К без перевантаження протягом перших 3 тижнів життя [31]. Новонароджені вагою понад 1000 г, які отримували дозу 0,2 мг внутрішньом'язово,

також досягали задовільних рівнів вітаміну К, що вказує на те, що дози, нижчі за 0,3 мг/кг, також виявилися ефективними для досягнення нормальної концентрації в сироватці крові. Слід зазначити, що внутрішньовенне введення визначало більш високі початкові рівні та значно нижчі концентрації в сироватці через 2 тижні, що викликало занепокоєння щодо раннього перевантаження вітаміном К і вразливості до пізньої форми вітамін-К-дефіцитної геморагічної хвороби новонароджених. В іншому дослідженні, у якому була визначена доза в 0,5 або 1,0 мг для недоношеної дитини, рівні вітаміну К в обох групах були більше ніж у 500 разів вищими, ніж у дорослих, натше на 10-й день життя [23, 24]. Ці дослідження показали, що доза 0,3 мг/кг для недоношеної дитини вагою < 1000 г є достатньою.

Підходи до профілактики вітамін-К-дефіцитної геморагічної хвороби в доношених дітей на виключно грудному вигодовуванні

Встановлено, що комбіноване профілактичне застосування ВК за допомогою внутрішньом'язових ін'єкцій і перорально позитивно впливає на концентрації PIVKA II через 48 годин життя. Крім того, регулярний пероральний прийом вітаміну К₁ від виписки до 14 тижнів життя з добовою дозою 150 мкг, як було показано в дослідженні Реггоне [17], значно знижує концентрацію PIVKA II у доношених дітей, які знаходяться виключно на грудному вигодовуванні. Цей комбінований профілактичний режим ефективно знижує концентрації PIVKA II, що свідчить про підтримання оптимального рівня вітаміну К у плазмі крові та, отже, зменшення ризику розвитку пізньої форми вітамін-К-залежної геморагічної хвороби в ранньому дитинстві.

Підходи до профілактики вітамін-К-дефіцитної геморагічної хвороби у доношених дітей на змішаному вигодовуванні

У європейському мультицентровому дослідженні протягом 2021–2023 років порівнювали 4 різні режими профілактичного введення вітаміну К [17]. Для порівняння як біомаркер вимірювали рівень PIVKA II для діагностики дефіциту вітаміну К, який вважається раннім предиктором ризику розвитку кровотечі, пов'язаної з його дефіцитом. За всіма зареєстрованими в дослідженні новонародженими клінічно спостерігали до 6 місяців життя. Клінічну, аудіологічну й оцінку нейророзвитку проводили через 1, 3 і 6 місяців.

Застосовували чотири різні схеми профілактичного введення вітаміну К. Новонароджені 1-ї групи отримували лише 1 мг вітаміну К₁ внутрішньом'язово при народженні. Діти 2-ї групи отримували внутрішньом'язову ін'єкцію 1 мг вітаміну К₁ при народженні, а потім по 50 мкг/день (4 краплі мікродозованого продукту вітаміну К₁) перорально з другого по чотирнадцятий тиждень життя. У 3-й групі новонароджені діти отримували внутрішньом'язово 1 мг вітаміну К₁ при народженні, потім 150 мкг/добу (12 крапель мікродозованого продукту вітаміну К₁) перорально з другого по чотирнадцятий тиждень життя. Новонароджені діти 4-ї групи отримували пероральну дозу 2 мг вітаміну К₁

при народженні, потім другу пероральну дозу (2 мг) на першому тижні життя та третю пероральну дозу (2 мг) на 4-му тижні життя.

Дослідження мало на меті порівняти різні схеми профілактики кровотечі, пов'язаної з дефіцитом вітаміну К, щоб визначити, яка з них має найбільш сприятливий вплив на рівні PIVKA II. Результати показали, що через 48 годин не було значної різниці в концентраціях PIVKA II між пероральним і внутрішньом'язовим введенням. Дані свідчать про те, що як внутрішньом'язове, так і пероральне введення вітаміну К₁ може бути ефективним для запобігання класичній формі геморагічної хвороби новонароджених, яка може виникнути протягом першого тижня після пологів. У віці 1 і 3 місяці в новонароджених, які отримали лише одну внутрішньом'язову ін'єкцію вітаміну К₁ при народженні, спостерігався вищий рівень PIVKA II порівняно з іншими схемами. Це свідчить про те, що одна внутрішньом'язова ін'єкція може бути недостатньою для запобігання пізній формі геморагічної хвороби новонароджених [17]. Дослідження виявило, що пероральні дози по 150 мкг/день з 2-го по 14-й тиждень забезпечували найнижчі концентрації PIVKA II протягом періоду, коли ймовірність прояви пізньої форми геморагічної хвороби новонароджених є найвищою. У новонароджених, які отримували добову дозу 150 мкг/день з 2-го по 14-й тиждень, середня концентрація PIVKA II у віці 3 місяці становила 0,01 АУ/мл. Ці значення збігаються з даними, наданими для недоношених новонароджених, які перебувають на штучному/змішаному вигодовуванні [20].

Асоціація неонатологів України у 2019 році підписала меморандум з імплементації Європейських стандартів з догляду за новонародженими EFCNI в Україні, згідно з яким профілактичне введення вітаміну К рекомендоване всім новонародженим для запобігання кровотечам, викликаним його дефіцитом [3]. Запропоновано 2 мг вітаміну К при народженні з наступними щотижневими дозами 1 мг перорально. На прикладі Данії, яка досягла найбільшого успіху в профілактиці ВКДК, було продемонстровано, що прийом 2 мг перорально при народженні та подальший прийом по 1 мг щотижня перорально протягом 3 місяців забезпечує нульову кількість випадків пізньої форми ВКДК на 100 000 народжених дітей [32]. Фахівці Німеччини пропонують 2 мг вітаміну К перорально при народженні, 2 мг перорально на 4–10-й день життя з подальшим прийомом 2 мг перорально в проміжку між 28-м і 42-м днем життя. У цій країні кількість випадків пізньої форми ВКДК на 100 000 народжених дітей не перевищує 0,44 [32]. Пероральна форма вітаміну К₁ (фітоменадіон) по 1 мг для перорального застосування у 2019 році була зареєстрована в Україні.

Дієтична добавка компанії «Синерджілаб» у м'яких твіст-оф капсулах по 1 мг вітаміну К₁ (фітоменадіон) може використовуватися для пероральної профілактики кровотеч, викликаних дефіцитом вітаміну К, від народження. Спосіб застосування та дози згідно з рекомендаціями EFCNI [3] — 2 мг перорально при народженні (вміст двох капсул) і по 1 мг щотижня перо-

рально протягом 3 місяців. А згідно з рекомендаціями Асоціації неонатологів України (Інформаційний лист № 127 від 30.09.2019) після внутрішньом'язової ін'єкції 1 мг відразу після народження всім здоровим новонародженим на грудному вигодовуванні — по 1 мг (вміст 1 капсули) щотижня до досягнення 3-місячного віку або по 2 мг перорально (вміст 2 капсул) через 4–6 днів і на 4–6-му тижні життя.

Підвищення рівня обізнаності батьків

Усі новонароджені діти повинні отримувати профілактичне введення вітаміну К, а дата, доза і режим введення повинні бути задокументовані. Відмова батьків від профілактики вітаміном К після надання адекватної інформації має бути зафіксована, особливо через ризик пізньої форми геморагічної хвороби новонароджених. Здорові новонароджені повинні отримувати 1 мг вітаміну К₁ шляхом внутрішньом'язової ін'єкції при народженні; або 3 × 2 мг вітаміну К₁ перорально при народженні, на 4–6-й день і на 4–6-му тижні; або 2 мг вітаміну К₁ перорально при народженні та щотижнево дозу 1 мг перорально протягом 3 місяців. Внутрішньом'язове застосування є кращим шляхом для забезпечення ефективності й надійності введення [33], а підтримання концентрації вітаміну К шляхом подальшого перорального введення мінімізує ризики несприятливих наслідків. Успіх профілактики на загальнодержавному рівні залежить від дотримання національного протоколу. Якщо немовля зригує препарат протягом першої години після перорального прийому вітаміну К, доцільно повторити його введення. Варто зважати, що в рідкісних випадках пероральний шлях не підходить для недоношених немовлят і новонароджених, у яких є холестаза або порушення кишкового всмоктування, а також для дуже ослаблених дітей і тих, чий матері приймали ліки, що перешкоджають метаболізму вітаміну К.

Висновки

1. Парентеральне введення вітаміну К виявилось найефективнішим способом профілактики кровотечі, викликаній дефіцитом вітаміну К у новонароджених.
2. Вітамін К слід вводити всім новонародженим немовлятам з масою тіла > 1500 г одноразово внутрішньом'язово в дозі 1 мг протягом 6 годин після народження.
3. Недоношені діти з вагою ≤ 1500 г повинні отримувати вітамін К у дозі від 0,3 до 0,5 мг/кг одноразово внутрішньом'язово. Одноразове внутрішньовенне введення вітаміну К недоношеним дітям з метою профілактики не рекомендується.
4. Важливо проводити профілактику не лише ранньої та класичної, але і пізньої ВКДК. Здорові доношені новонароджені можуть отримувати вітамін К₁ одноразово внутрішньом'язово в дозі 1 мг протягом 6 годин після народження або трьома пероральними дозами по 2 мг вітаміну К₁ при народженні, на 4–6-й день і на 4–6-му тижні. Інший підхід передбачає прийом пероральної дози 2 мг при народженні з наступною щотижневою дозою 1 мг протягом 3 місяців. Ефективність

пероральної профілактики залежить від дози і частоти введення. Більшість багатодозових пероральних схем забезпечують захист для всіх дітей, за винятком невеликої когорти немовлят з невиявленим холестаазом.

5. Кровотечу через дефіцит вітаміну К слід враховувати при оцінці кровотечі в перші 6 місяців життя навіть у новонароджених і дітей раннього віку, які отримували профілактичне лікування, особливо в немовлят, які перебувають на виключно грудному вигодовуванні.

6. Лікарі-педіатри та інші медичні працівники повинні знати про переваги перорального введення вітаміну К, а також про ризики відмови та повідомляти цю інформацію особам, які доглядають за немовлям.

7. Білок, індукований зниженням рівня або відсутністю вітаміну К (PIVKA II), ідентифікований як ранній показник субклінічної недостатності вітаміну К у новонароджених.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Марушко Ю.В. — концепція і дизайн дослідження; Писарев А.О. — аналіз отриманих даних, написання тексту; Куріліна Т.В. — пошук даних та аналітичний огляд отриманої інформації; Бовкун О.А. — збирання й обробка матеріалів.

Список літератури

1. Hand I, Noble L, Abrams SA. Vitamin K and the Newborn Infant. *Pediatrics*. 2022 Mar 1;149(3):e2021056036. doi: 10.1542/peds.2021-056036. PMID: 35190810.
2. Lippi G, Franchini M. Vitamin K in neonates: facts and myths. *Blood Transfus*. 2011 Jan;9(1):4-9. doi: 10.2450/2010.0034-10. Epub 2010 Sep 13. PMID: 21084009; PMCID: PMC3021393.
3. EFCNI, Koletzko B, Buonocore G et al. European Standards of Care for Newborn Health: Prevention of vitamin K deficiency bleeding (VKDB) at birth. 2022. [Internet]. <https://newborn-health-standards.org/standards/standards-english/medical-care-clinical-practice/prevention-of-vitamin-k-deficiency-bleeding-vkdb-at-birth>.
4. Clarke P, Mitchell SJ, Shearer MJ. Total and Differential Phylloquinone (Vitamin K₁) Intakes of Preterm Infants from All Sources during the Neonatal Period. *Nutrients*. 2015 Sep 25;7(10):8308-20. doi: 10.3390/nu7105393. PMID: 26426042; PMCID: PMC4632413.
5. Shahrook S, Ota E, Hanada N, Sawada K, Mori R. Vitamin K supplementation during pregnancy for improving outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018 Jul 30;8(1):11459. doi: 10.1038/s41598-018-29616-y. PMID: 30061633; PMCID: PMC6065418.
6. Motohara K, Takagi S, Endo F, Kiyota Y, Matsuda I. Oral supplementation of vitamin K for pregnant women and effects on levels of plasma vitamin K and PIVKA-II in the neonate. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990 Jul;11(1):32-6. doi: 10.1097/00005176-199007000-00006. PMID: 2388129.
7. Shearer MJ, Rahim S, Barkhan P, Stimmler L. Plasma vitamin K₁ in mothers and their newborn babies. *Lancet*. 1982 Aug 28;2(8296):460-3. doi: 10.1016/s0140-6736(82)90493-7. PMID: 6125638.
8. Jullien S. Vitamin K prophylaxis in newborns. *BMC Pediatr*. 2021 Sep 8;21(Suppl. 1):350. doi: 10.1186/s12887-021-02701-4. PMID: 34496783; PMCID: PMC8424792.
9. Flood VH, Galderisi FC, Lowas SR, Kendrick A, Boshkov LK. Hemorrhagic disease of the newborn despite vitamin K prophylaxis at birth.

- Pediatr Blood Cancer*. 2008 May;50(5):1075-7. doi: 10.1002/pbc.21383. PMID: 17957759.
10. Committee on nutrition; report of committee on nutrition: vitamin K compounds and the water-soluble analogues. *Pediatrics* September 1961;28(3):501-507. doi: 10.1542/peds.28.3.501.
 11. Puthuraya S, Sripathi R, Qattea I, Karnati S, Schelzig C, Jennings S, Aly H. Trends and Morbidities Associated with Hemorrhagic Disease of Newborn (HDN): Analysis of the US National Data. *Pediatrics*. February 2022;149(1 Meeting Abstracts February 2022):570.
 12. Nuskiewicz J, Sutkowy P, Wróblewski M, Pawłowska M, Wesołowski R, Wróblewska J, Woźniak A. Links between Vitamin K, Ferroptosis and SARS-CoV-2 Infection. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Mar 16;12(3):733. doi: 10.3390/antiox12030733. PMID: 36978981; PMCID: PMC10045478.
 13. Mladěnka P, Macáková K, Kujovská Krčmová L, Javorská L, Mrštná K, Carazo A, Protti M, Remião F, Nováková L; OEMONOM researchers and collaborators. Vitamin K — sources, physiological role, kinetics, deficiency, detection, therapeutic use, and toxicity. *Nutr Rev*. 2022 Mar 10;80(4):677-698. doi: 10.1093/nutrit/nuab061. PMID: 34472618; PMCID: PMC8907489.
 14. Ferland G. The discovery of vitamin K and its clinical applications. *Ann Nutr Metab*. 2012;61(3):213-8. doi: 10.1159/000343108. Epub 2012 Nov 26. PMID: 23183291.
 15. Beulens JW, Booth SL, van den Heuvel EG, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K₂) in human health. *Br J Nutr*. 2013 Oct;110(8):1357-68. doi: 10.1017/S0007114513001013. Epub 2013 Apr 16. PMID: 23590754.
 16. Harrington DJ, Booth SL, Card DJ, Shearer MJ. Excretion of the urinary 5C- and 7C-aglycone metabolites of vitamin K by young adults responds to changes in dietary phyloquinone and dihydrophyloquinone intakes. *J Nutr*. 2007 Jul;137(7):1763-8. doi: 10.1093/jn/137.7.1763. PMID: 17585028.
 17. Perrone S, De Bernardo G, Lembo C, Dell'Orto V, Giordano M, Beretta V et al. Vitamin K insufficiency and the prophylaxis strategy in term healthy infants: A multicentre study. *Eur J Clin Invest*. 2024 Apr;54(4):e14141. doi: 10.1111/eci.14141. Epub 2023 Dec 9. PMID: 38071415.
 18. Capozzi A, Scambia G, Migliaccio S, Lello S. Role of vitamin K₂ in bone metabolism: a point of view and a short reappraisal of the literature. *Gynecol Endocrinol*. 2020 Apr;36(4):285-288. doi: 10.1080/09513590.2019.1689554. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31711322.
 19. Tsugawa N, Shiraki M. Vitamin K Nutrition and Bone Health. *Nutrients*. 2020 Jun 27;12(7):1909. doi: 10.3390/nu12071909. PMID: 32605143; PMCID: PMC7399911.
 20. Clarke P, Shearer MJ, Card DJ, Nichols A, Ponnusamy V, Mahaveer A et al. Exclusively breastmilk-fed preterm infants are at high risk of developing subclinical vitamin K deficiency despite intramuscular prophylaxis at birth. *J Thromb Haemost*. 2022 Dec;20(12):2773-2785. doi: 10.1111/jth.15874. Epub 2022 Oct 3. PMID: 36087073; PMCID: PMC9828794.
 21. Dam H, Dyggve H, Larsen H, Plum P. The relation of vitamin K deficiency to hemorrhagic disease of the newborn. *Adv Pediatr*. 1952 Jan;5:129-53. PMID: 14952375.
 22. Hasbaoui BE, Karboubi L, Benjelloun BS. Newborn haemorrhagic disorders: about 30 cases. *Pan Afr Med J*. 2017 Oct 18;28:150. French. doi: 10.11604/pamj.2017.28.150.13159. PMID: 29541298; PMCID: PMC5847128.
 23. Ardell S, Offringa M, Ovelman C, Soll R. Prophylactic vitamin K for the prevention of vitamin K deficiency bleeding in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 5;2(2):CD008342. doi: 10.1002/14651858.CD008342.pub2. PMID: 29401369; PMCID: PMC6491307.
 24. Araki S, Shirahata A. Vitamin K Deficiency Bleeding in Infancy. *Nutrients*. 2020 Mar 16;12(3):780. doi: 10.3390/nu12030780. PMID: 32187975; PMCID: PMC7146284.
 25. Takahashi D, Egami N, Ochiai M, Hotta T, Suga S, Ishimura M et al. Vitamin K prophylaxis in neonates: comparing two different oral regimens. *J Perinatol*. 2024 Apr 27. doi: 10.1038/s41372-024-01981-9. Epub ahead of print. PMID: 38678081.
 26. Karl JP, Meydani M, Barnett JB, Vanegas SM, Barger K, Fu X et al. Fecal concentrations of bacterially derived vitamin K forms are associated with gut microbiota composition but not plasma or fecal cytokine concentrations in healthy adults. *Am J Clin Nutr*. 2017 Oct;106(4):1052-1061. doi: 10.3945/ajcn.117.155424. Epub 2017 Aug 16. PMID: 28814395; PMCID: PMC5611782.
 27. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn*. *Pediatrics*. 2003 Jul;112(1 Pt 1):191-2. PMID: 12837888.
 28. Cornelissen M, von Kries R, Loughnan P, Schubiger G. Prevention of vitamin K deficiency bleeding: efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K. *Eur J Pediatr*. 1997 Feb;156(2):126-30. doi: 10.1007/s004310050570. PMID: 9039517.
 29. Schubiger G, Berger TM, Weber R, Bänziger O, Laubscher B; Swiss Paediatric Surveillance Unit. Prevention of vitamin K deficiency bleeding with oral mixed micellar phyloquinone: results of a 6-year surveillance in Switzerland. *Eur J Pediatr*. 2003 Dec;162(12):885-8. doi: 10.1007/s00431-003-1327-3. Epub 2003 Oct 24. PMID: 14576936.
 30. Laubscher B, Bänziger O, Schubiger G; Swiss Paediatric Surveillance Unit (SPSU). Prevention of vitamin K deficiency bleeding with three oral mixed micellar phyloquinone doses: results of a 6-year (2005–2011) surveillance in Switzerland. *Eur J Pediatr*. 2013 Mar;172(3):357-60. doi: 10.1007/s00431-012-1895-1. Epub 2012 Nov 29. PMID: 23192459.
 31. Clarke P, Mitchell SJ, Wynn R, Sundaram S, Speed V, Gardener E, Rieves D, Shearer MJ. Vitamin K prophylaxis for preterm infants: a randomized, controlled trial of 3 regimens. *Pediatrics*. 2006 Dec;118(6):e1657-66. doi: 10.1542/peds.2005-2742. Epub 2006 Nov 13. PMID: 17101711.
 32. Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, Campoy C, Domellf M, Fewtrell M et al.; ESPGHAN Committee on Nutrition. Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding in Newborn Infants: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Jul;63(1):123-9. doi: 10.1097/MPG.0000000000001232. PMID: 27050049.
 33. Marchili MR, Santoro E, Marchesi A, Bianchi S, Rotondi Alfiero L, Villani A. Vitamin K deficiency: a case report and review of current guidelines. *Ital J Pediatr*. 2018 Mar 14;44(1):36. doi: 10.1186/s13052-018-0474-0. PMID: 29540231; PMCID: PMC5853086.

Отримано/Received 10.05.2024

Рецензовано/Revised 13.05.2024

Прийнято до друку/Accepted 20.05.2024 ■

Information about authors

Yurii V. Marushko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, e-mail: iurii.marushko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>

Andrii O. Pysariev, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Pediatrics of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: andypysariev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9978-8031>

Tetiana V. Kurilina, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Pediatrics, Shupyk National Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine, e-mail: kurilina.neo@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3828-2173>
Oksana A. Bovkun, PhD, Assistant at the Department of Pediatrics of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ksunyabov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7091-4025>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. *Y.V. Marushko* — research concept and design; *A.O. Pysariev* — analysis of the received data, writing the text; *T.V. Kurilina* — data search and analytical review of the information obtained; *O.A. Bovkun* — collection and processing of materials.

*Y.V. Marushko*¹, *A.O. Pysariev*¹, *T.V. Kurilina*², *O.A. Bovkun*¹

¹*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

²*Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv*

The role of vitamin K in the pathology of newborns and infants (literature review)

Abstract. The presented review considers modern views on the mechanism of development, prevention and treatment of vitamin K deficiency bleedings in newborns and infants. The search for literary sources was carried out in Scopus, Web of Science, Medscape, UpToDate, BioMed Central, The Cochrane Library, Embase, Google Scholar, PLoS Journals, PubMed databases. One of the main functions of vitamin K is the activation of coagulation factors II, VII, IX and X. The article examines the forms of hemorrhagic disease of newborns, their clinical manifestations and consequences. The history of the study on vitamin K role in hemorrhagic disorders is presented. The structure and forms of vitamin K, their role in the body is shown in detail. The article discusses approaches to the diagnosis of vitamin K deficiency bleedings, which include determination of prothrombin time, international normalized ratio and activated partial thromboplastin time. However, these laboratory tests have limited sensitivity and specificity. The most up-to-date approach is the study of proteins induced by vitamin K absence

(PIVKA) whose levels increase with increasing severity of vitamin K deficiency. PIVKA II is used as a functional marker for the detection of vitamin K deficiency. The review also clarifies different regimens of parenteral and oral prophylaxis, as well as the experience of different countries on their use. Intramuscular administration of vitamin K is the standard for the prevention and treatment of hemorrhagic disease caused by vitamin K deficiency. The authors of the review noted that in 2019, the Association of Neonatologists of Ukraine signed a memorandum on the implementation of the European standards for the care of newborns EFCNI in Ukraine, according to which prophylactic administration of vitamin K is recommended for all newborns. For oral prevention of bleeding caused by vitamin K deficiency, one can use vitamin K1 (phytomenadione) manufactured by the Synergylab company — 2 mg orally at birth and then 1 mg orally every week for 3 months.

Keywords: newborn; vitamin K deficiency; bleeding; prevention; treatment; review



Відтермінування антимікробної терапії при інфекційних запальних процесах внутрішніх органів

Набуття мікроорганізмами резистентності до протимікробних препаратів, тобто антибіотикорезистентності (АБР), значно звужує можливості терапії захворювань. Тому сьогодні боротьба з АБР є одним з найбільш актуальних питань системи охорони здоров'я. Статистичні дані свідчать, що останніми роками тягар АБР значно підвищився, що пов'язано з продовженням безконтрольного призначення антибіотиків медичними фахівцями, які не враховують наслідків застосування антибіотикотерапії без показань. За оцінками експертів, якщо не вживати заходів боротьби з АБР, проблема буде ускладнюватися з кожним роком і до 2030 р. АБР зросте на 70 %.

З огляду на важливість цієї проблеми постає питання щодо різних стратегій антибіотикотерапії, які спрямовані на зниження частоти призначень антибіотиків та будуть ефективними у боротьбі з розвитком АБР. Серед таких стратегій найбільшу ефективність демонструє відстрочене призначення антибіотиків при інфекційних захворюваннях респіраторної системи.

7–8 березня цього року у м. Києві відбувся медичний форум із науково-практичною конференцією з міжнародною участю «Сучасні інфекційні захворювання, ускладнення та суміжна патологія. Що нового у клініці, діагностиці, лікуванні та профілактиці?». У рамках цього заходу розглядалися актуальні питання лікування та профілактики інфекцій сечових шляхів, гострих тонзиліфарингітів, клінічні та імунологічні аспекти постковідного синдрому у хворих з інфекційним ураженням нервової системи, терапія респіраторних інфекцій та боротьба з антибіотикорезистентністю.

З доповіддю «Відтермінування антимікробної терапії при інфекційних запальних процесах внутрішніх органів» виступив доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НМУ імені О.О. Богомольця Хайтович Микола Валентинович.

Резистентність до протимікробних препаратів є лише медичною проблемою, яка полягає у збільшен-

ні термінів госпіталізації, лікування та підвищенні рівня летальності, але й економічною та соціальною, що пов'язано із застосуванням дорогих антибіотиків широкого спектра дії і підвищенням захворюваності, непрацездатності та витрат на лікування й реабілітацію пацієнтів. За оцінками експертів, якщо проблема резистентності до протимікробних препаратів буде поширюватися й надалі та не буде напрацьовано глобальної відповіді на неї, то до 2050 р., за прогнозами, смертність пацієнтів унаслідок інфекційних захворювань, асоційованих саме з відсутністю ефективного антибактеріального лікування, буде сягати приблизно 10 млн осіб, що перевищить смертність від онкологічних та серцево-судинних захворювань.

У 2019 році були опубліковані результати систематичного огляду в журналі *Lancet* щодо смертності від резистентної інфекції у різних регіонах світу. Було виявлено, що смертність від некерованих інфекцій значно зросла у всіх країнах світу, зокрема в Європі та Україні. Причому перше місце посідає смертність від інфекцій нижніх відділів респіраторного тракту, тобто пневмонії. За даними епідеміологічних досліджень, проведених у США, 80 % померлих від інфекцій респіраторного тракту мали пневмонію. Таким чином, необхідне правильне ведення пацієнтів з респіраторною інфекцією, що передбачає профілактику і корекцію можливих тяжких ускладнень.

Разом з тим є дані, що свідчать про значне зростання стійкості бактеріальних штамів до антибіотиків. Так, у 2023 році було показано, що штами *Klebsiella pneumoniae* у 94,06 % випадків були резистентними до цефтріаксону, у 93,49 % — до цефотаксиму, у 83,36 % — до левофлоксацину, тоді як у 2017 році ці показники становили приблизно 50 % (Колесник Р., 2023). Тому на сьогодні лікування інфекцій, викликаних *Klebsiella pneumoniae*, є дуже складною проблемою, оскільки цей збудник залишився чутливим лише до антибіотиків резерву.

Крім того, повідомляється про різке зростання частоти побічних ефектів, пов'язаних з призначенням

антибактеріальних препаратів системної дії, які фіксуються у 25,3 % випадків, та засобів, що діють на мікобактерії, у 30,3 % випадків.

Існують дані, що чим більше ми будемо призначати антибіотики при звичайних респіраторних інфекціях, тим швидше буде виникати резистентність до них. Пандемія ковіду зробила свій внесок у розвиток антибіотикорезистентності, особливо до левофлоксацину, який призначався при усіх симптомах хвороби — нежиті, інфекції верхніх дихальних шляхів. У зв'язку з цим в окремих країнах світу проводиться боротьба з надмірним призначенням фторхінолонів, що призвело до добрих результатів. Так, у роботі M. Lafaurie et al. (2012) було показано, що відмова від застосування фторхінолонів сприяла значному зменшенню реєстрації резистентних штамів *P. aeruginosa* та метицилін-резистентних штамів (MRSA).

Зростання резистентності до фторхінолонів не випадкове. Воно формується через те, що фторхінолони активують бактеріальну ефлюксну помпу, після чого ця помпа експортує антибіотик із середини патогену. Субстратом помпи SMR є тетрацикліни, еритроміцин, сульфадіазин, RND-помпи — фторхінолони, тетрацикліни, еритроміцин, рифампіцин, фузидинова кислота, бета-лактами, хлорамфенікол, аміноглікозиди, MDR-помпи — тетрацикліни, фторхінолони, макроліди, рифампіцин, лінкозаміди, хлорамфенікол, аміноглікозиди (Seuker A.J. et al., 2022). Резистентність, опосередкована ефлюксною помпою, є провідною стратегією, своєрідною тактикою виживання, розробленою бактеріями для подолання ефектів антибіотиків.

У зв'язку із загрозливим зростанням антибіотикорезистентності Всесвітня асамблея здоров'я ВООЗ прийняла глобальну резолюцію, яка стала підсумком багаторічної боротьби з резистентністю до протимікробних лікарських засобів. У цій резолюції схвалений глобальний план дій щодо боротьби з резистентністю до протимікробних препаратів, спрямований на забезпечення профілактики та лікування інфекційних хвороб за допомогою безпечних та ефективних лікарських засобів. Відповідно до цього було надано рекомендації з розробки і затвердження адаптованих національних планів дій щодо боротьби із резистентністю до протимікробних препаратів для кожної з країн світу.

В Україні на загальнодержавному рівні було прийнято розпорядження Кабінету Міністрів від 03.08.2021 р. № 1614 «Про організацію профілактики інфекцій та інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я та установах/закладах надання соціальних послуг/соціального захисту населення». Це інструкція до впровадження адміністрування антимікробних препаратів у закладах, які надають медичну допомогу в умовах стаціонару.

Адміністрування антимікробних препаратів (ААП) — це система, яка спрямована на регулювання призначення антибактеріальних препаратів та боротьбу з антибіотикорезистентністю. ААП включає кадрові зміни, навчання фахівців охорони здоров'я, створення команд ААП для моніторингу та нагляду за призначенням антибактеріальних препаратів та їх доступністю.

Основні втручання у рамках ААП до або під час призначення приспускають навчання клініцистів, просвіту пацієнтів та громадськості, настанови щодо внесення поширених інфекцій для конкретних установ, проведення кумулятивних антибіотикограм, попередній дозвіл на використання протимікробних препаратів обмеженого застосування та зняття хибних ярликів алергій на антибіотики. ААП після призначення антибактеріальних препаратів включає проспективний аудит зі зворотним зв'язком, самостійне повторне оцінювання призначення антибіотиків, оптимізацію доз та тривалості застосування протимікробних препаратів.

Оптимальним є призначення антибактеріальних препаратів тільки після проведення клінічної оцінки, за результатами якої встановлюється діагноз, приймається рішення про лікування пацієнта та його інформування. Через 48–72 години проводять повторну клінічну оцінку та аналіз отриманих даних, після чого терапія продовжується або коректується.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, для зниження стійкості до протимікробних препаратів слід використовувати класифікацію антибіотиків «Access, Watch, Reserve — AWaRe» у заходах щодо зниження стійкості до протимікробних препаратів. У групу Access (група доступу) входять ефективні та широко вживані антибіотики з низьким потенціалом щодо розвитку антибіотикорезистентності (амікацин, амоксицилін, амоксицилін/клавуланат, доксациклін, кліндаміцин, цефазолін, метронідазол, нітрофурантоїн, ко-тримоксазол). Це антибіотики I та II лінії терапії більшості бактеріальних захворювань, які становлять 60 % лікарських призначень. Група Watch (група спостереження) — це група антибіотиків високого пріоритету для медицини, які мають більш високий потенціал щодо розвитку антибіотикорезистентності, обсяги споживання яких необхідно контролювати (азитроміцин, цефіксим, цефотаксим, цефтазидим, цефуроксим, ванкоміцин, ципрофлоксацин, кларитроміцин, піперацилін, тазобактам). До групи Reserve (група резерву) належать антибіотики та їх класи, які слід зарезервувати для лікування підтверджених або підозрюваних інфекцій, спричинених мікроорганізмами з множинною лікарською стійкістю. Антибіотики в резервній групі (цефтріаксон, левофлоксацин) слід розглядати як варіанти «останньої інстанції», які повинні бути доступні, але їх застосування слід адаптувати до дуже специфічних пацієнтів і умов, коли всі альтернативи виявилися невідальними або не підходять.

У наказі МОЗ від 23.08.2023 року № 1513 визначені індикатори якості антимікробної терапії: частка пацієнтів, яким призначені антибактеріальні препарати групи доступу (А) у ланці первинної допомоги, повинна становити більше ніж 95 %, спеціалізованої допомоги — більше ніж 60 %; антибактеріальні препарати групи спостереження (В) — менше ніж 5 та 40 % відповідно; групи резерву (С) — 0 та менше ніж 5 % (у 2023–2024 рр.) і менше ніж 1 % (у 2025 році) відповідно; частка пацієнтів, яким антибактеріальні препарати призначені після забору зразка біологічного матеріалу для проведення бактеріального дослідження — 100 %.

Особливі зауваження при відтермінованому призначенні антибіотиків (ВПА) дитині з'явилися у 2014 році. ВПА не використовується при підозрі на інфекцію у дітей віком до 3 місяців, у яких частіше спостерігається прихована бактеріємія. Для дітей від 3 років і старше ВПА доцільно використовувати тільки після повторної консультації, враховуючи домашні обставини.

У дослідженні G.K. Spurling et al. (2017) порівнювали відтерміноване застосування антибіотиків з негайним призначенням при симптомах гострого середнього отиту та болю в горлі. Ці симптоми дещо зменшилися після негайного застосування антибіотиків, але у частоті ускладнень відмінностей не було. ВПА (31 %) порівняно з негайним призначенням (93 %) не показало різниці в контролі симптомів. Стратегія відмови від антибіотиків порівняно з відтермінованим призначенням антибіотиків становила 14 проти 28 %.

Таким чином, якщо клініцист не впевнений у доцільності використання стратегії без антибіотиків, стратегія ВПА — прийнятний компроміс замість негайного призначення. При цьому зменшується непотрібне використання антибіотиків при гострих респіраторних захворюваннях та резистентність до них. Причому середня тяжкість симптомів ГРЗ на 2–4-й день після консультації більша при застосуванні антибіотиків.

При гострому або загостренні хронічного запалення призначенню системних антибіотиків може передувати біорегуляційна терапія — комплексний патогенетичний підхід, який справляє системний та органотропний вплив. До біорегуляційних препаратів, які чинять системну протизапальну дію, належать: Траумель С, який призначають при гострому або загостренні хронічного запалення; Лімфоміозот Н/Лімфоміозот — при інтоксикації та набряках; Ехінацея композитум С, Енгістол — при імунній дисфункції; Глюксаль композитум, Убіхінон композитум, Коензим композитум — при енергетичному дефіциті та мітохондріальній недостатності. Органотропні протизапальні біорегуляційні препарати призначаються залежно від симптомів: при лихоманці, інтоксикації — Вібуркол, при запаленні носа та пазух — Еуфорбіум композитум назентропфен С, горла та піднебінних мигдаликів — Ангін-Хеель С, верхніх дихальних шляхів — Грип-Хеель, нижніх дихальних шляхів — Бронхаліс-Хеель, кон'юнктивіті — Окулохеель, запаленні ШКТ — Гастрікумель, слизових оболонок — Мукоза композитум, сечового міхура та нирок — Ренель Н, Солідаго композитум С, жіночих статевих органів — Гінекохеель, печінки та жовчовідних шляхів — Хепель.

Дія пошкоджуючих стимулів призводить до порушення клітинних мембран. Арахідонова кислота, яка входить до складу фосфоліпідів клітинних мембран, вивільняється під впливом фосфоліпаз. Подальші її перетворення відбуваються циклооксигеназним або ліпоксигеназним шляхом. Продуктами циклооксигеназного шляху є простагландини, тромбоксан та простацикліни. Вони викликають порушення судинної проникності, призводять до бронхоспазму та гіперсекреції, тромбоксани також беруть участь у модулюван-

ні лейкоцитів та запаленні. При розпаді арахідонової кислоти ліпоксигеназним шляхом вивільняються лейкотрієни, із яких LTB₄ викликає активацію фагоцитів та запалення, а LTC₄/D₄/E₄ — порушення судинної проникності.

Крім того, існує допоміжна імунологічна реакція — біорегуляційний механізм, який здійснюється через активацію Т-хелперних клітин (Th) 1-го типу з утворенням протизапальних цитокінів — IL-2, IFN-γ, TNF-α, які викликають запалення (Heine H., 1998). Алергічне запалення відбувається при активації Th 2-го типу з викидом IL-4, IL-13, IL-5, IL-10. Т-хелперна клітина 3-го типу зменшує активацію Th1 та Th2, унаслідок цього зменшується нейтрофільне й еозинофільне запалення.

Основним механізмом дії НПЗП є пригнічення синтезу простагландинів з арахідонової кислоти через інгібування циклооксигенази, глюкокортикостероїдів — через інгібування активності фосфоліпази A₂, завдяки чому відбувається гальмування утворення медіаторів запалення. Біорегуляційний препарат Траумель С має дещо інший терапевтичний потенціал — він прискорює припинення запальних процесів, діє на рівні медіаторів запалення. Препарат підсилює еферозитоз макрофагів, збільшує біосинтез 15-Lox-1-опосередкованого ліпідного медіатора в макрофагах M2 людини (Jordan P.M. et al., 2021).

Слід відмітити, що біорегуляційні препарати містять унікальний комплекс компонентів, що працюють у синергії і взаємодіють з різними рецепторами організму, відновлюючи баланс різноспрямованих впливів. Так, показано, що препарат Траумель С пригнічує секрецію прототипів прозапальних медіаторів IL-1β, TNF-α та IL-8 протягом 24–72 годин (Porozov S., 2004).

Біорегуляційні засоби також відновлюють функцію міжклітинного матриксу. Позаклітинний матрикс — це «решітка» із високополімерних речовин, яка функціонує як транзитна ділянка і «молекулярне сито» між кров'ю та спеціалізованими клітинами тканини, що спрямоване на видалення продуктів обміну клітин та інших токсинів. У матриксі концентруються всі регуляторні сигнали, тобто здійснюється взаємодія систем регуляції з тканинами. Матрикс може знаходитися у стані золя — це здоровий стан матриксу з однорідною структурою, або в стані гелю, при якому матрикс ущільнюється, стає неоднорідним, набухає та закиснюється. Біорегуляційні препарати відновлюють структуру та дренажні властивості матриксу.

Компоненти біорегуляційних препаратів підрозділяються на шість груп: реакційні, органотропні, потенційовані алопатичні компоненти, біокаталізатори та суїс-органні компоненти. Біокаталізатори чинять енергетичний вплив, їхню основу становлять кислоти ЦЛК, коензим А, АТФ, хінони, вітаміни та мікроелементи. Вони усувають блокаду ферментів на різних етапах окиснювально-відновних процесів організму (у циклі Кребса, дихального ланцюга та ін.), входять до складу групи «композитум»: Acidum alpha ketoglutaricum, Adenosinum triphosphoricum, Coenzyme A, Manganum phosphoricum, Nadidum, Acidum ascorbicum, Nicotinamadum, Anthrachinonum, Hydrochinonum.

Суїс-органні компоненти виготовляються із тканин та органів молочних поросят та ембріонів свиней. Вони діють безпосередньо на гомологічний орган, оптимізуючи його функції, завдяки підтримці фізіологічної регенерації всіх структурних елементів органа, а також виступають як провідники, що направляють у гомологічні органи дію інших компонентів комплексного біорегуляційного препарату (КБП), входять до складу групи «композитум»: *Mucosa nasalis suis*, *Cerebrum suis*, *Embryo totalis suis*, *Funiculus umbilicalis suis*, *Placenta totalis suis*.

Нозоди — компоненти, виготовлені за гомеопатичною технологією з ліофілізату культур мікроорганізмів або продуктів розпаду органів чи секрету організму. У потенційованому вигляді вони сприяють виведенню гомотоксинів, депонованих в міжклітинному матриксі та клітинах після перенесених захворювань, активують заблоковані захисні реакції при хронічних інфекційних захворюваннях, входять до складу групи «композитум» або існують у вигляді самостійних препаратів — ін'єлей: *Grippeimpfstoff nosode*, *Streptococcus haemoliticus nosode*, *Staphylococcus nosode*, *Sinusitis nosode*, *Pyrogenium nosode*.

Потенційовані алопатичні компоненти розблоковують захисні системи організму та відновлюють їх нормальну реакційну здатність. Вони застосовуються для лікування наслідків алопатичної та хіміотерапії за принципом ізопатії, тобто лікарський препарат, що викликає ураження організму, вводиться у високій потенції як протидіючий засіб. До потенційованих ало-

патичних компонентів належать: *Cortisonum aceticum*, *Histaminum*, *Acidum acetylsalicylicum*, *Levothyroxinum*, *Nitroglycerinum*.

Біорегуляційні засоби ТМ Хеель рекомендовані протоколами та стандартами на основі доказової медицини.

Біорегуляційні препарати ТМ Хеель вироблені за передовими технологіями із сертифікованої сировини, на обладнанні, яке відповідає вимогам ВООЗ, GMP та іншим міжнародним стандартам. Їх призначення зменшує побічну дію алопатичних лікарських засобів, забезпечує зниження дози та скорочення прийому інших лікарських препаратів. Ця терапія економічна, знижує вартість курсової терапії алопатичними препаратами, скорочує терміни лікування в стаціонарі, підвищує опірність організму, подовжує ремісію, знижує захворюваність та підвищує якість життя. Крім того, біорегуляційні препарати можуть призначатися з метою профілактики ГРВІ, грипу та їх ускладнень, заго-стрення хронічних захворювань.

Таким чином, у первинній ланці охорони здоров'я велике значення у боротьбі з антимікробною резистентністю належить стратегії відтермінування антимікробної терапії. У кожному конкретному випадку слід визначати доцільність призначення антибактеріальної терапії, застосовувати біорегуляційний підхід, що дозволить максимально відновити власні механізми захисту організму та допоможе скоротити термін лікування, дозволить запобігти розвитку ускладнень.

Підготувала Тетяна Чистик ■



«Аксімед»
завжди
попереду!

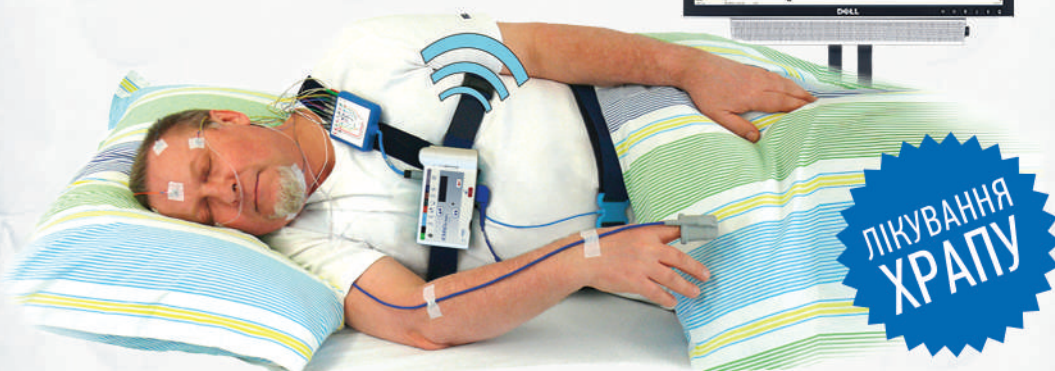
НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

АлфаВіт®

дієтичні добавки

ГРАМОТНА ТУРБОТА ПРО ЗДОРОВ'Я



СТВОРЕНИЙ З УРАХУВАННЯМ СУМІСНОСТІ КОМПОНЕНТІВ



Можливість збільшити користь від прийому вітамінів на 30–50 %¹.



Імовірність алергії зведена до мінімуму².



При роздільному прийомі таблеток з інтервалом у 4–6 годин компоненти, що входять до складу однієї таблетки, засвоються і не будуть взаємодіяти з компонентами наступної.

ТИПИ ВЗАЄМОДІЇ МІКРОНУТРИЄНТІВ

СИНЕРГІЗМ

Одночасна дія на організм, при якій одна речовина підсилює дію іншої або посилюються властивості обох.



ВІТАМІН D збільшує біодоступність **КАЛЬЦІЮ**



АНТАГОНІЗМ

Негативна взаємодія речовин, взаємне ослаблення корисних властивостей або ослаблення властивостей однієї з них під впливом іншої.



КАЛЬЦІЙ знижує засвоєння **ЗАЛІЗА**



ВІТАМІНО-МІНЕРАЛЬНІ КОМПЛЕКСИ

АлфаВіт® ТАКОЖ МІСТЯТЬ

C

ЦИНК

СЕЛЕН

D₃



Вітамін С є необхідним для:

- захисту від інфекцій, стимуляції роботи імунної системи;
- синтезу колагену, що зміцнює стінки судин, суглобів, робить шкіру еластичною;
- забезпечення постачання вітаміну D до клітин*.



Цинк є необхідним для:

- підтримання імунної системи, впливу на захист організму від інфекцій*;
- покращення обміну речовин*;
- гальмування процесу старіння організму*.



Селен є необхідним для:

- сприяння роботі імунної системи*;
- уповільнення старіння організму*;
- синтезу гормонів щитоподібної залози*;
- зниження ризику утворення злоякісних пухлин*.



Вітамін D є необхідним для:

- підсилення імунітету*;
- запобігання виникненню хвороб верхніх дихальних шляхів та загостренню астми*;
- зниження розвитку серцево-судинних захворювань та цукрового діабету*.

* <https://alfavit.ua/enciklopediya.php> 1. Ших Е.В. Повышение биодоступности микроэлементов при рациональном конструировании витаминно-минеральных комплексов // Врач. – 2011. – №11. 2. Ревякина В.А. Особенности применения витаминно-минеральных комплексов при аллергических заболеваниях у детей // Лечащий врач. – 2011. – №1. 3. Сорокина Н.В. и др. Применение витаминно-минеральных комплексов у детей // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т.5. – №1. 4. Почивалов А.В., Фокина Н.А. Опыт применения витаминно и минералов в комплексном оздоровлении младших школьников // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т.9. – №1. 5. Петунина Н.А. Возможность использования витаминно-минерального комплекса Алфавит Диабет в коррекции дефицита витаминов и минеральных веществ у больных сахарным диабетом типа 2 // Клиническая Эндокринология. – 2011. – №5. 6. Черникова Н.А. Антиоксидантная терапия в комплексном управлении сахарным диабетом. Consilium medicum. – 2010. – №12.

Інформація про дієтичні добавки для професіоналів сфери охорони здоров'я. АлфаВіт® Класик, вітамінно-мінеральний комплекс з трьох таблеток, по 60 або 120 таблеток в упаковці, **АлфаВіт® Школяр**, вітамінно-мінеральний комплекс з трьох жувальних таблеток, по 60 таблеток в упаковці, **АлфаВіт® Діабет**, вітамінно-мінеральний комплекс з трьох жувальних таблеток, по 60 таблеток в упаковці, **АлфаВіт® Діабет**, вітамінно-мінеральний комплекс з трьох жувальних таблеток, по 60 таблеток в упаковці. Властивості дієтичних добавок підтверджені науковими дослідженнями складу. Не є лікарськими засобами. Рекомендуються як дієтична добавка до їжі для корекції раціону харчування, як джерело вітамінів, макро- і мікроелементів, з метою загальнооздоровчої дії та підтримки оптимального обміну речовин. Запобіжні заходи при застосуванні: підвищена чутливість до компонентів дієтичних добавок, гіперфункція щитовидної залози, дієтичні добавки не призначені для діагностики, лікування або запобігання будь-яким хворобам, не повинні використовуватися як заміники дієт. Повна інформація про застосування міститься на етикетках дієтичних добавок.

Умови відпуску: без рецепта. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Власник прав на території України:** ТОВ «РЕКОРДАТІ УКРАЇНА», 04050, Україна, м. Київ, вул. Глибочицька, 40, тел.: (044) 351-18-63. **Виробник:** ПАТ «Вітаміни», Україна. Затверджено до друку: серпень 2024 р.

Бекетова Г.В.¹, Мозгова Г.П.², Бекетова Н.В.²

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

²Український державний педагогічний університет імені М.П. Драгоманова, м. Київ, Україна

Постковідний синдром у дітей і підлітків: що нового в підходах до запобігання психологічним, нейровегетативним і фізичним проявам та їх корекції?

Резюме. Стаття присвячена проблемі негативних впливів пост-COVID-19 синдрому (ПКС) на здоров'я та якість життя дітей і підлітків. Авторами надана нова сучасна інформація, що стосується епідеміології та механізмів формування ПКС, особливостей його клінічних, психологічних та нейровегетативних проявів залежно від віку пацієнта, сучасних підходів до лікування та профілактики захворювання з використанням фізіологічних підходів, зокрема за допомогою інноваційних вітамінно-мінеральних комплексів. У статті зазначається, що вирішення цієї актуальної медико-психолого-соціальної проблеми потребує подальших широкомасштабних наукових досліджень за участі мультидисциплінарної команди лікарів різних спеціальностей, психологів і соціальних працівників для ефективного збереження та відновлення здоров'я, поліпшення якості життя пацієнтів з ПКС та мінімізації економічних збитків на рівні держави.

Ключові слова: підлітки; діти; постковідний синдром; фактори ризику; клінічні, психологічні та нейровегетативні прояви; лікування; профілактика; інноваційні вітамінно-мінеральні комплекси; АлфаВіт®

У 2019 році світ стикнувся з новою, раніше невідомою пандемічною інфекцією COVID-19, яка стала серйозним викликом для національних систем охорони здоров'я, значним економічним і соціальним тягарем для країн та залишила багато відкритих питань, що стосуються її глобальних наслідків для людства. І хоча з пандемією вдалося справитися, на жаль, COVID-19 залишився у людській популяції як сезонна інфекція, особливою якою є тяжкі постковідні стани з ураженням не тільки фізичної, але й психологічної та нейровегетативної сфери [7]. Ось чому у світі продовжуються наукові дослідження щодо розробки точних діагностичних критеріїв, ефективності вакцинації та низки оновлених і експериментальних препаратів для лікування не тільки гострої інфекції SARS-CoV-2, але й постковідних наслідків для здоров'я дітей і дорослих [9, 16].

Саме для вирішення цієї медико-психолого-соціальної проблеми в 2021 році Національний інститут

охорони здоров'я (NIH) США започаткував ініціативу RECOVER щодо ранньої діагностики, лікування та профілактики постковідного синдрому (ПКС), який призводить до тривалого порушення стану здоров'я, якості життя і працездатності всіх верств населення [15, 30]. Так, за даними статистики, при ПКС з легким, помірним і тяжким перебігом відповідно 12, 23 і 80 % пацієнтів були відсутні на роботі/навчанні від 3 до 7 місяців [23] і близько 20 % взагалі не могли працювати [32]. Тому для координації досліджень RECOVER між державними установами США було створено спеціальний Офіс досліджень і практики Post-COVID-19 і визначено пріоритетні напрямки щодо лікування потенційно стійкої інфекції, корекції розладів сну, когнітивних та нейровегетативних порушень при ПКС [21].

На сьогодні ПКС (синоніми: long COVID, довготривалий/віддалений COVID-19, пост-COVID-19 стан, постгострі наслідки COVID-19 (PASC), хронічний COVID-синдром [29]) визначається як стан, що

характеризується низкою проблем зі здоров'ям, які зберігаються або розвиваються чи рецидивують після інфікування та початку інфекції SARS-CoV-2 [29].

Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) вважають, що ПКС виникає через 3 місяці після зараження вірусом SARS-CoV-2 [29], тоді як Центр з контролю та профілактики захворювань (CDC) та NIH США встановили початок «станів після COVID-19» з триваючими, рецидивуючими чи новими симптомами або іншими наслідками для здоров'я вже через 4 тижні після гострої фази інфекції [12]. Зважаючи на різні терміни тривалості ПКС, Британський національний інститут здоров'я та досконалості догляду (NICE) розділив перебіг ПКС у пацієнтів всіх вікових груп на дві категорії [15]:

— триваюча симптоматика COVID-19 від 4 до 12 тижнів після його початку;

— прояви ПКС, які зберігаються 12 або більше тижнів після початку захворювання.

Спеціально для дітей та підлітків експерти з Інституту дитячого здоров'я (UCL) та інших установ у Великобританії визначили ПКС як стан, що характеризується принаймні 1 фізичним (соматичним) та/або психологічним симптомом (від легкого ступеня до стану непрацездатності) [23, 25], що зберігається протягом мінімум 12 тижнів після первинної підтвердженої інфекції SARS-CoV-2 і не пояснюється альтернативним діагнозом, впливаючи на повсякденне функціонування хворого, та може рецидивувати з часом [27].

Таким чином, спираючись на результати найсучасніших досліджень, експерти UCL, NICE та ВООЗ одностайно наголошують на необхідності виключення альтернативних діагнозів [21], оскільки ПКС перебігає з великою кількістю виснажливих для хворого симптомів, що можуть як зникати, так і з'являтися знову та зазвичай посилюються через 12–48 годин після фізичних/розумових навантажень [5, 17, 20]. Такими симптомами ПКС є [3, 16, 26]:

1) соматичні (фізичні) прояви:

— утруднене дихання, задишка, біль у грудях;

— тривалий постійний кашель;

— діарея, що не пов'язана з прийомом лікарських засобів/їжі;

— нудота, зниження апетиту;

— м'язова слабкість на тлі саркопенії (зниження маси м'язів);

— емболія легеневої артерії;

— випадіння волосся;

— шкірні висипання;

— біль у суглобах і м'язах;

2) психологічні розлади:

— підвищена тривожність;

— когнітивні порушення:

- дефіцит уваги та зниження здатності тривалий час її концентрувати;

- швидке розумове виснаження та стомлюваність;

- труднощі при навчанні;

- розлади короткочасної і довготривалої пам'яті;

- зниження швидкості реакції на зовнішні стимули;

- порушення мовленнєвої активності;

- розлади осмислення завдання і розробки стратегій;

- труднощі переходу з одного етапу когнітивної діяльності на наступний;

- проблеми при здійсненні складних повсякденних дій, що супроводжуються порушеннями соціальної і побутової адаптації та зниженням якості життя пацієнта;

3) нейровегетативні розлади:

— порушення нюху та смаку;

— головний біль;

— запаморочення;

— патологічна втома (паралізуюча слабкість);

— так званий мозковий туман;

— судоми [16];

— дистерморегуляція (тривала лихоманка/субфебрилітет);

— інсульт/тромбоз венозного синуса;

— порушення сну [4, 11, 13];

— дизавтономія (серцебиття і тахікардія після незначних зусиль та вставання) [28];

— синдром постуральної ортостатичної тахікардії (POTS);

— міалгічний енцефаломієліт/синдром хронічної втоми (ME/CFS), які, за прогнозами експертів ВООЗ, можуть зберігатися протягом усього подальшого життя [3];

4) психічні:

— депресія;

— адитивна поведінка;

— суїцидальні думки/спроби;

— постстресові психічні розлади [4, 11].

На відміну від дорослих, у дітей і особливо у підлітків найчастішими симптомами ПКС є патологічна втома, біль у м'язах/грудях, задишка і когнітивні розлади, що порушують їх якість життя та здатність до навчання, призводячи до розвитку шкільної дезадаптації і хронічного стресу [3, 12].

За консервативною оцінкою, заснованою лише на підтверджених випадках COVID-19, загальна кількість людей з ПКС становить 65 мільйонів (10 % із понад 651 мільйона задокументованих випадків захворювання у всьому світі) [16]. У метааналізі 2022 року надана загальна поширеність ПКС 43 % (9–81 %), зокрема 54 % у госпіталізованих хворих і 34 % — у негоспіталізованих [13, 22], яка суттєво зменшується до 10–12 % у вакцинованих осіб [16, 10].

У США в 2023 році 6 % жителів вказали, що мають симптоми ПКС, які тривають 3 місяці і більше [18], а серед осіб, які раніше перенесли цю інфекцію, ПКС розвинувся в 11 % зі значним обмеженням активності у 25 % з них [11].

У великому когортному дослідженні в Шотландії 42 % респондентів не повністю одужали через 6–18 місяців після COVID-19, а 6 % взагалі не одужали, що було в 4,6 раза частіше у госпіталізованих пацієнтів (через недоїдання і саркопенію), ніж в осіб, які лікувались амбулаторно [19].

У дітей і підлітків ПКС виникає рідше, ніж у дорослих [34], та згідно з даними системного огляду 2023 року становить 16,2 %. Найпоширенішими симптомами ПКС у них є постійна лихоманка, біль у горлі, розлади сну, м'язова слабкість, тривога і втома [20]. При

цьому саме психологічні прояви є значними і порушують якість життя та знижують здатність таких пацієнтів до навчання [24].

І хоча причини формування ПКС ще до кінця не з'ясовані, на сьогодні сформульована низка гіпотез, що можуть пояснити його розвиток шляхом [16]:

— *дисрегуляції імунної відповіді та порушень у мікробіомі* з розвитком стійкості вірусу SARS-CoV-2, його тривалою персистенцією і реактивацією латентних вірусів (Епштейна — Барр і ретровірусів) [8, 14];

— *саркопенії* (зменшення маси м'язової тканини) та *дисфункції мітохондрій* і клітинної енергетичної системи [5];

— *системного запалення, порушень у системі згортання крові* (гіперкоагуляція через гіперактивність тромбоцитів, автоантитіл, мікротромби з гіпоксією тканин) [31], *тривалого прямого пошкодження кровоносних судин* (ендотеліальна дисфункція) *та органів* (порушення передачі сигналів від стовбура головного мозку та блукаючого нерва з формуванням нейровегетативних розладів і когнітивної дисфункції) [5].

Ось чому експерти Американської академії педіатрії (AAP), Американської академії дитячої і підліткової психіатрії (AACAP) та Асоціації дитячих лікарень оголосили надзвичайну ситуацію щодо психічного і психологічного здоров'я дітей і підлітків, які перенесли COVID-19 [1, 6].

Розуміння ключових патофізіологічних механізмів формування ПКС стало основою для створення для лікарів першого контакту та психологів сучасних рекомендацій AAP (Тимчасове керівництво з інтеграції і підтримки емоційного та поведінкового здоров'я дітей, які постраждали від COVID-19) [6], CDC (Тимчасове керівництво для лікарів і психологів з оцінки стану здоров'я дітей і підлітків з ПКС [1]) та Міжнародної асоціації дієтологів, що включають низку фізіологічних впливів (рис. 1) [6].

На сьогодні визнано, що особи із ПКС потребують довгострокового спостереження та моніторингу фахівцями мультидисциплінарної команди лікарів різних спеціальностей, психологів і соціальних працівників для корекції психологічних проблем, нейровегетатив-

них і фізичних симптомів та надання соціальних послуг [2]. Для цього були створені спеціалізовані амбулаторні клініки для хворих з ПКС у Великобританії і Німеччині та центри постковідної допомоги у США [33]. І саме лікарі первинної ланки, як вказано в двох найновіших системних оглядах, повинні надавати першу оцінку стану осіб із ПКС та, за наявності більш складних і тривалих симптомів, вчасно направляти хворих до інших спеціалістів (психолога, невролога/психіатра) [2, 33].

Створені сучасні медико-психологічні рекомендації для дітей і підлітків з ПКС спрямовані на повернення їх до повсякденного життя і навчання, відновлення фізичної та психічної активності і включають [1, 2]:

- 1) психологічну підтримку:
 - поступове повернення в школу і до пізнавальної діяльності;
 - забезпечення додаткових «періодів відпочинку» протягом учбового дня;
 - інтервальні академічні заняття;
 - ретельний моніторинг з боку членів сім'ї, представників школи, педіатра/сімейного лікаря і психолога для оцінки успішності дитини;
 - інші академічні зміни у міру необхідності;
 - консультація психолога з визначенням рівня тривожності та ознак депресії;
 - дотримання раціонального співвідношення праці/навчання і відпочинку;
 - навчання щодо планування та визначення пріоритетів;
 - групові та індивідуальні заняття з психологом;
 - оволодіння методикою автотренінгу і позитивного мислення;
- 2) медичний супровід, а саме заохочення до дотримання здорового способу життя:
 - достатній нічний сон;
 - дозована фізична активність;
 - відсутність шкідливих звичок (тютюнопаління, вживання алкоголю і психоактивних речовин, тривалого використання гаджетів);
 - оптимальне харчування);
- 3) дієтологічні впливи [6]:

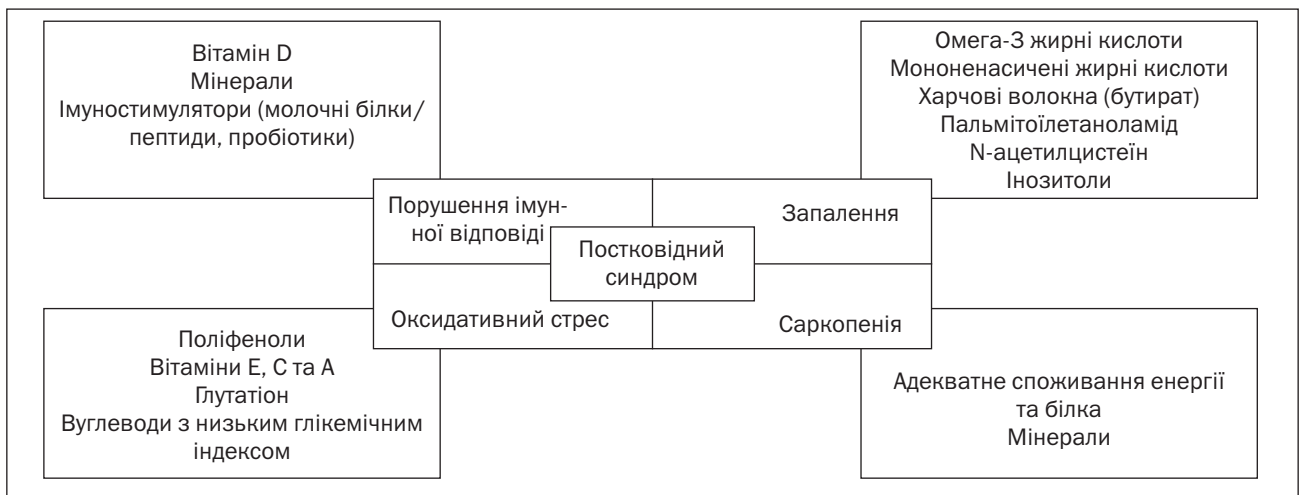


Рисунок 1. Основні патогенетичні механізми формування ПКС та фізіологічні впливи для їх корекції [6]

— споживання їжі меншими об'ємами до 6 разів на день з перекусами кожні 3 години;

— вживати рідину окремо від прийому їжі, щоб уникнути відчуття раннього насичення;

— обмежити споживання їжі та напоїв, позначених як «легкі», «з низьким вмістом жиру» або «низькокалорійні»;

— рекомендувати готові до вживання невеликі за обсягом харчові добавки для перорального прийому;

— достатня гідратація (об'єм рідини до 30 мл/кг/добу);

4) макронутрієнти:

— збільшити на кожен прийом їжі кількість високоякісних білків рослинного (фрукти, овочі, цільнозернові та бобові) і тваринного (риба, нежирне м'ясо, птиця, яйця та нежирний сир) походження, щоб усунути саркопенію, уникнути подальшої втрати м'язової маси, запобігти автофагії;

— збільшити частку рослинного жиру в раціоні (оливкова олія першого віджиму для забезпечення поліфенолами, токоферолами і мононенасиченими жирними кислотами з протизапальними й антиоксидантними властивостями, оскільки ліпіди становлять 50–70 % сухої маси мозку, а зміни в ліпідному середовищі мозку призводять до функціональних змін активності рецепторів та інших мембранних білків, що впливає на нейротрансмісію);

— вуглеводи з низьким глікемічним індексом для зменшення запалення, окисного стресу, тривожності і депресії;

— в'язкі і ферментовані волокна (β -глюкан і арабіноксилани з цільного зерна, пектини з фруктів, овочів і бобових) через їх пребіотичну дію на бактерії, що продукують бутират і знижують рівень запалення;

5) нутрицевтики (імунодепресанти, імуностимулятори, амінокислоти, водо-, жиророзчинні вітаміни, мінерали (макро-, мікро та ультрамікроелементи), жирні кислоти):

— нутрицевтики-імунодепресанти (кверцетин, ресвератрол, катехіни), N-ацетил-цистеїн (NAC) і пальмітолетаноламід (PEA), що інгібують шляхи запалення (NLRP3, опосередкований інфламасомою синтез IL- β) і зменшують реплікацію вірусу (інгібують основні вірусні протеази);

— нутрицевтики-імуностимулятори (молочні білки та пептиди (бичачий лактоферин, лактопероксидаза, сироватковий альбумін, β -лактоглобулін та α -лактальбумін) та пробіотики (лактобацили, біфідобактерії), які поліпшують імунну відповідь, сприяючи конкуренції з патогенами за колонізацію в кишечнику та підтримуючи цілісність кишкового бар'єра, зменшують його проникність для патогенів і їх метаболітів;

— амінокислоти аргінін і глутамін для модуляції імунної відповіді;

— вітамін D (підвищує стійкість до інфекцій через стимуляцію синтезу кателіцидинів і дефензинів та знижує реплікацію вірусу SARS-CoV-2, зменшує концентрації прозапальних цитокінів і підвищує рівень ACE2, знижує рівень окиснювального стресу (потужний антиоксидант), впливає на метаболізм кальцію й ек-

спресію некальціємічного гена, знижує ризик тяжкого перебігу хвороби, критично важливий для роботи ЦНС та системи згортання крові);

— вітамін E — потужний антиоксидант та імуномодулятор;

— бета-каротин і вітамін A — антиоксиданти, посилюють протиінфекційний захист, протизапальна дія;

— вітамін C — потужний антиоксидант, поліпшує протиінфекційний захист через стимуляцію інтерферонів та натуральних кілерів, регулює синтез кортизолу (антистресова дія), впливає на синтез нейромедіаторів серотоніну та норадреналіну, поліпшує засвоєння калію, заліза, вітамінів групи B, відновлює убіхінон та вітамін E;

— за участі вітамінів A і C здійснюється синтез норадреналіну, що поліпшує контроль уваги і підвищує стресостійкість;

— вітаміни групи B (B_1 , B_3 , B_5 , B_6 , B_9 , B_{12}) для відновлення фізичної та інтелектуальної працездатності і зосередженості;

— магній — найпотужніший антистресовий макроелемент, який людина втрачає при стресі, поліпшує пам'ять, сприяє перетворенню вітамінів групи B в активну форму;

— мікроелемент цинк — активує утворення енергії, синергіст вітамінів-антиоксидантів, кофактор понад 200 ферментів;

— ультрамікроелемент селен — антиоксидант, посилює дію магнію та вітаміну E (антистресова дія), імуномодулятор;

— ультрамікроелемент молібден — синергіст вітамінів-антиоксидантів;

— омега-3 поліненасичені (ейкозапентаєнова та докозагексаєнова) жирні кислоти — пригнічують реплікацію/знижують імовірність персистенції вірусів SARS-CoV-2, зменшують запалення, поліпшують когнітивні функції, мінімізують ризик розвитку різних психічних розладів;

— полівітамінно-мінеральні комплекси [6].

На сьогодні, згідно із сучасними рекомендаціями щодо менеджменту пацієнтів з ПКС, для відновлення їх фізичного і психологічного стану та поліпшення якості життя й працездатності в арсеналі лікаря є інноваційні вітамінно-мінеральні комплекси АлфаВіт®. Ці сучасні нутрицевтики створені з використанням технології цілеспрямованого підбору синергічних компонентів з урахуванням хронофармакологічного підходу, вікових потреб і фізіологічного стереотипу харчування сучасної людини. Вітамінно-мінеральні комплекси АлфаВіт® містять необхідні водо- і жиророзчинні вітаміни, а також макро-, мікро- та ультрамікроелементи для забезпечення фізіологічних мікронутрієнтних потреб дітей віком від 3 до 7 років, 7–14 років та підлітків з 14 років і дорослих, підвищення їх працездатності та стресостійкості, нормалізації фізичного, психологічного та нейровегетативного стану. Правильний, ефективний та безпечний підбір синергічних компонентів вітамінно-мінерального комплексу АлфаВіт® у вигляді трьох видів жувальних таблеток різних смаків без консервантів, барвників та штучних ароматизато-

рів забезпечує вірогідне підвищення вмісту вітамінів та мінералів у сироватці крові, мінімізує ризики розвитку алергії та поліпшує засвоєння мікронутрієнтів на 30–50 %.

Отже, на сьогодні нова для людства пандемічна інфекція COVID-19 визнана світовою медичною спільнотою та громадськістю як актуальна медико-психолого-соціальна проблема, оскільки захворювання супроводжується довготривалими негативними постковідними впливами на соматичне, психологічне та психічне здоров'я всіх верств населення. Це призводить до порушення їх якості життя, зниження працездатності, колосальних економічних збитків, є тяжким медико-психологічним тягарем для систем охорони здоров'я та потребує подальшого вивчення і вирішення проблеми на державному рівні.

Докази того, що COVID-19 тривало негативно впливає на стан здоров'я людини навіть при безсимптомному/малосимптомному перебігу хвороби, обґрунтовують нагальну необхідність ранньої діагностики, моніторингу та лікування ПКС мультидисциплінарною командою лікарів, психологів і соціальних працівників. Згідно із сучасними міжнародними рекомендаціями щодо менеджменту пацієнтів з ПКС, в їх комплексному лікуванні можна рекомендувати з урахуванням віку безпечні та високоефективні інноваційні вітамінно-мінеральні комплекси АлфаВіт® Дитячий садок/Школяр/Класик, що усувають дефіцит мікронутрієнтів, нейровегетативні, фізичні, психологічні розлади, поліпшують якість життя та запобігають формуванню психосоматичних розладів і психосоматичних захворювань у подальшому.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. AAP, AACAP, CHA declare national emergency in children's mental health. <https://publications.aap.org/aapnews/news/17718>.
2. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, et al. (2021). Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 114 (9): 428-442. doi: 10.1177/01410768211032850.
3. Altmann DM, Whettlock EM, Liu S, Arachchillage DJ, Boyton RJ (July 2023). The immunology of long COVID. *Nature Reviews. Immunology*. 23 (10): 618-634. doi: 10.1038/s41577-023-00904-7.
4. Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, Shaar BA, Almamlouk R, Riaz M, et al. (2022). Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 28 (5): 657-666. doi: 10.1016/j.cmi.2022.01.014.
5. Astin R, Banerjee A, Baker MR, Dani M, Ford E, Hull JH, et al. (2023). Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery. *Experimental Physiology*. 108 (1): 12-27. doi: 10.1113/EP090802.
6. Barrea L, Grant WG, Frias-Toral E, Vetrani C, Verde L, de Altierris G, et al. (2022) Dietary Recommendations for Post-COVID-19 Syndrome. *Nutrients*. 14(6): 1305; <https://doi.org/10.3390/nu14061305>.
7. Beketova GV, Horiacheva IP, Volosovets AA, Mozgova GP, Beketova NV (2022). Psychological characteristics of children and adolescents who have undergone COVID-19: possibilities of correction. *Pediatrics. Eastern Europe*. 1. 10: 145-160. doi: 10.34883/PI.2022.10.1.019.
8. Brodin P (2021). Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nature Medicine*. 27 (1): 28-33. doi: 10.1038/s41591-020-01202-8.
9. Buonsenso D (2023). Pharmacological trials for long COVID: first light at the end of the tunnel *The Lancet. Regional Health — Europe*. 24: 100544. doi: 10.1016/j.lanep.2022.100544.
10. Byambasuren O, Stehlik P, Clark J, Alcorn K, Glasziou P (2023). Effect of COVID-19 vaccination on long covid: systematic review. *BMJ Medicine*. 2 (1): e000385. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000385.
11. Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services. 2023-07-20. Archived from the original on 2022-01-14. Retrieved 2023-07-23.
12. Centers for Disease Control and Prevention. 2022-12-16. Archived from the original on 2023-08-12. Retrieved 2023-08-10.
13. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B (November 2022). Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *The Journal of Infectious Diseases*. 226 (9): 1593-1607. doi: 10.1093/infdis/jiac136.
14. Chen B, Julg B, Mohandas S, Bradfute SB (May 2023). Viral persistence, reactivation, and mechanisms of long COVID. *eLife*. 12. doi: 10.7554/eLife.86015.
15. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. National Institute for Health and Care Excellence. 2021-11-11. P. 5. Archived from the original on 2023-08-02. Retrieved 2023-09-09.
16. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ (March 2023). Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Reviews. Microbiology*. 21 (3): 133-146. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2.
17. Evaluating and Caring for Patients with Post-COVID Conditions: Interim Guidance. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-index.html>.
18. Ford ND, Slaughter D, Edwards D, Dalton A, Perrine C, Vahratian A, et al. (2023). Long COVID and Significant Activity Limitation Among Adults, by Age — United States, June 1–13, 2022, to June 7–19, 2023. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 72 (32): 866-870. doi: 10.15585/mmwr.mm7232a3.
19. Hastie CE, Lowe DJ, McAuley A, Winter AJ, Mills NL, Black C, et al. (2022). Outcomes among confirmed cases and a matched comparison group in the Long-COVID in Scotland study. *Nature Communications*. 13 (1): 5663. Bibcode:2022.NatCo..13.5663H. doi: 10.1038/s41467-022-33415-5.
20. Jiang L, Li X, Nie J, Tang K, Bhutta ZA (2023). A Systematic Review of Persistent Clinical Features After SARS-CoV-2 in the Pediatric Population. *Pediatrics*. 152 (2). doi: 10.1542/peds.2022-060351.
21. Kozlov M (2023). NIH launches trials for long COVID treatments: what scientists think. *Nature*. doi: 10.1038/d41586-023-02472-1.
22. Ledford H (2022). How common is long COVID? Why studies give different answers. *Nature*. 606 (7916): 852-853. Bibcode: 2022Natur.606..852L. doi: 10.1038/d41586-022-01702-2.
23. Long COVID: fatigue predicts poor everyday functioning. UK National Institute for Health and Care Research. 2023-11-23. doi: 10.3310/nihrevidence_60359. Archived from the original on 2023-12-04. Retrieved 2023-12-04.
24. Messiah SE, Francis J, Weerakoon S, Mathew MS, Shaikh S, Veeraswamy A, et al. (2023). Persistent symptoms and conditions among children and adolescents hospitalised with COVID-19 illness: a qualitative study. *BMJ Open*. 13 (9): e069073. doi: 10.1136/bmjopen-2022-069073.

25. NIH launches new initiative to study Long COVID. National Institutes of Health (NIH). 2021. Archived from the original on 2021-05-13. Retrieved 2021-02.
26. Proal AD, Vanelzakker MB (2021). Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms. *Frontiers in Microbiology*. 12. doi: 10.3389/fmicb.2021.698169.
27. Rao S, Gross RS, Mohandas S, Stein CR, et al. (2024). Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 in Children. *Pediatrics*. 153 (3). doi: 10.1542/peds.2023-062570.
28. Stefanou MI, Palaiodimou L, Bakola E, Smyrnis N, Papadopoulou M, Paraskevas GP, et al. (2022). Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 13: 20406223221076890. doi: 10.1177/20406223221076890.
29. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV (2022). A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *The Lancet. Infectious Diseases*. 22 (4): e102–e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.
30. Subbaraman N (2021). US health agency will invest \$1 billion to investigate long COVID. *Nature*. 591 (7850): 356. Bibcode:2021Natur.591.356S. doi: 10.1038/d41586-021-00586-y.
31. Turner S, Khan MA, Putrino D, Woodcock A, Kell DB, Pretorius E (2023). Long COVID: pathophysiological factors and abnormalities of coagulation. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 34 (6). Pathophysiology of Long COVID: 321-344. doi: 10.1016/j.tem.2023.03.002.
32. Walker S, Goodfellow H, Pookarnjanamorakot P, Murray E, Bindman J, et al. (2023). Impact of fatigue as the primary determinant of functional limitations among patients with post-COVID-19 syndrome: a cross-sectional observational study. *BMJ Open*. 13 (6): e069217. doi: 10.1136/bmjopen-2022-069217.
33. Wolf S, Zechmeister-Koss I, Erdös J (2022). Possible long COVID healthcare pathways: a scoping review. *BMC Health Services Research*. 22 (1): 1076. doi: 10.1186/s12913-022-08384-6.
34. Zheng YB, Zeng N, Yuan K, Tian SS, Yang YB, Gao N, et al. (2023). Prevalence and risk factor for long COVID in children and adolescents: A meta-analysis and systematic review. *Journal of Infection and Public Health*. 16 (5): 660-672. doi: 10.1016/j.jiph.2023.03.005.

Отримано/Received 02.05.2024

Рецензовано/Revised 11.06.2024

Прийнято до друку/Accepted 18.06.2024 ■

Information about authors

Galyna V. Beketova, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Department of Pediatrics, Child Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docbeketova59@gmail.com; phone: +380 (97) 487-48-00; <https://orcid.org/0000-0002-8400-4580>

Galyna P. Mozgova, Doctor of Psychological Sciences, Professor, Head of the Department of practical psychology, psychological rehabilitation, National Pedagogical Dragomanov University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4836-245X>

Nataliia V. Beketova, PhD-student, Department of practical psychology, psychological rehabilitation, National Pedagogical Dragomanov University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5698-3430>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

G. V. Beketova¹, G. P. Mozgova², N. V. Beketova²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²National Pedagogical Dragomanov University, Kyiv, Ukraine

Post-COVID-19 syndrome in children and adolescents: what is new in approaches to the prevention and correction of psychological, neuro-vegetative and physical manifestations?

Abstract. The article deals with the problem of the negative effects of post-COVID-19 syndrome (PCS) on health and the quality of life of children and adolescents. The authors provided new up-to-date information related to the epidemiology, and mechanisms of PCS formation, its characteristic clinical, psychological and neuro-vegetative manifestations depending on the age of a patient, and modern approaches to the treatment and prevention using innovative vitamin and mineral complexes. The article states that the solution for this urgent medical-psychological-social problem re-

quires further large-scale scientific research with participation of a multidisciplinary team of doctors of various specialties, psychologists and social workers in order to effectively preserve and restore health, improve the quality of life of patients with PCS and minimize economic losses at the state level.

Keywords: adolescents; children; post-COVID syndrome; risk factors, clinical, psychological and neuro-vegetative manifestations; treatment; prevention; innovative vitamin and mineral complexes; AlfaVit®



Particulars of breastfeeding age in preterm child (case report)

Abstract. Background. General physicians often encounter preterm infants and adverse sequelae of prematurity-related morbidities. Interruption of intrauterine development leads to considerable deficits in the internal organs structure and function. It can lead to endothelial dysfunction, hypertension, proteinuria and metabolic abnormalities that persist throughout life. Children born early or low birth weight (LBW) infants also have relatively increased risk for the development of kidney injury later in life. Often these infants have history of treatment at the intensive care unit due to hypoxic damage or inflammatory response that also affects kidneys necessitating the use of nephrotoxic medications. The treatment and diagnosis outcomes were applied to make a conclusion about clinical features of the preterm 7-month-old girl. The data were analyzed using PubMed/MEDLINE and Google Scholar databases. The aim is to summarize particulars of breastfeeding period in a LBW baby, providing a physician with practical information regarding organization of a follow-up. **Material and methods.** The baby was moderately preterm (32–33 weeks of gestation) with LBW (2100 g). Her mother was consulted regarding hypertension and threat of miscarriage during pregnancy. The child had renal borderline states in the newborn period. Apgar score was low, neonatal resuscitation and respiratory support by the continuous positive airway pressure were used. The newborn had poor regulation of body temperature, depended on environmental factors and prone to rapid heat loss, so she was nursed in incubator. A feeding tube was used despite poor sucking at the first days after delivery and breastfeeding was continued as soon as possible. Eventually, formula feeding was started. **Results.** Fever, vomiting, dehydration, loss of body weight and oliguria appeared in the 7-month-old baby after the upper respiratory tract infection. Examination showed the stigmas, neurodevelopmental delay, physical growth gap. Blood tests revealed anemia of the first stage and a rapid increase in the level of white blood cells with a left shift and electrolyte imbalance. The laboratory tests of primary and secondary hemostasis were normal. Physical, chemical and microscopic urine properties were changed according to results of urine test. The sonography revealed changes in renal tissue and thymic hyperplasia. The child was diagnosed with acute pyelonephritis and treated. **Conclusions.** Physicians should focus attention on the stigmas, neurodevelopmental delay, physical growth gap, life history, clinical signs and results of examination to make timely conclusion about child's general state. Kidney injury could be diagnosed in preterm LBW infants.

Keywords: kidney disorders; preterm infant; breastfeeding age

Introduction

Early childhood is interesting and important period of the people life. Physicians keep eye on the parameters of physical and psychomotor development, feeding, vaccination, prevention appearing of anemia's and rickets' symptoms also seizures [10, 18, 20]. Acute disorders of the toddlers' general state depend on infection triggers and im-

maturity of internal organs and immune system. On the one hand, modern perinatal technology and approaches to the prevention, diagnosis and treatment neonatal diseases could save the life and health of infants and toddlers, however, infant mortality rate concerns the wide pediatric society [1, 22]. So, mean reasons of the death are congenital diseases, unexpected infant's death, pathology of perinatal

period of childhood, low term of gestation. Infectious diseases are threatened milestones of children's mortality too, like pneumonia, measles, malaria, diarrhea and more another [8].

European and American professional medical societies do their best in order to reduce children morbidity and mortality. General practice physicians are successful in pediatric. However, there is an issue of patience care, diagnosis and treatment of late (34–36 weeks' gestational age) and moderate (from 32–33 to 37 weeks' gestational age) preterm infants [17]. As rule, this group of infants is prone to various morbidities and adverse long-term consequences due to their anatomic-physiological particulars [2, 21].

Nearly 8 million children in developing countries die before they reach their fifth birthday, a lot of them during the first year of life. Renal diseases are important causes of morbidity and mortality in children. According to the data of references, falciparum malaria, obstetric mechanisms, and hemolytic uremic syndrome could be reason of acute kidney injury (AKI) in patients from the developing countries [16, 19]. The worldwide incidence of kidney disorders (KD) is poorly known due to underreporting, regional disparities, and differences in definition and case mix [4, 12, 13]. Preterm birth interrupts fetal nephrogenesis, leads to rise of chronic kidney disease susceptibility later in life [3, 11]. Critically ill newborns represent a high-risk population for developing AKI too. They are often treated with a combination of various therapeutic agents, each of them potentially inducing renal tissue injury [9]. Antibiotics, antifungal, and non-steroidal anti-inflammatory drugs can induce nephrotoxic damage of different segments of the nephron [6, 14].

Clinical management of toddlers with KD has required multidisciplinary collaboration and it is challenging due to the amount of care aspect. Case report could improve the practical skills and knowledge of family physicians in the part of diagnosis and treatment of the late and moderate preterm newborns.

Case summary

The 7-month-old girl was admitted to the hospital because of fever, vomiting, dehydration and loss of bodyweight and oliguria. The girl had secreted 200 ml of urine; the frequency of urination was 5 times per day. Two weeks before admission the mother saw in a child signs of a cough and rhinorrhea, but it has not influenced on the quality of the baby's life and disappeared soon. The girl has been well. On the evening before admission, her temperature was 39.2 °C and she began to vomit.

Data of obstetric history: the child was born in 32–33 weeks of gestation due to caesarian section from the first complicated pregnancy (hypertension and risk of the interruption of the pregnancy in early and later period), the estimation by Apgar scale was 7–8 points. Body weight after birth was 2100 g, body length was 48 cm. The reanimation was done for the child, that consisted in CPAP respiratory support and warming in the incubator. The baby had natural feeding due to a tube. The child was discharged from the Intensive Care a Maternity Hall on the 10th day with body

weight 2080 g. Feeding of the baby was artificial due to 6 months. Weaning was added in 5 months.

In the first month of life the baby had borderline states such as: the albuminuria (is caused by the increased permeability of the epithelium of glomeruli and canals of the kidneys), the urine acid kidney infarction (is shown by deposition of uric acid in the lumen of collective tubules and ducts papillary of kidneys, that were formed during the increased destruction of the nucleus of cells), the longer jaundice (due to 4 weeks). The physical development was estimated according to the Fenton chart due to 50 weeks of adjusted age of newborn. It was in the borders from 10 to 90 percentile [7].

The general condition of child was satisfactory due to 7-month-old.

Results

A lot of stigmas were found out at common examination of baby such as brachydactyly and syndactyly fingers of the hands and “sandals-like” deformation of feet. The impaired psychomotor development was documented. The infant was not able to sit well in a good position and crawl without assistance. However, examination of both upper and lower limbs was revealed normal power and reflexes.

At common examination of baby was found out:

- body weight was 6300 g, body length was 62 cm;
- the heart rate was 160 per minute, the breathing rate was 42 per minute;
- the temperature was 38.2 °C, the oxygen saturation was 95 % while the patient was breathing ambient air;
- abnormal levels of sodium, chloride and potassium in the blood.

Laboratory values obtained in the moment of admission are shown in Table 1.

The blood clotting by Lee-White and tests of primary hemostasis (platelets count, bleeding time by Duke) were normal.

According to data of the common blood test, the baby had anemia of the first degree and rapidly increasing of the level of white blood cells with the left shift of leukocyte formula. So, we could think about serious inflammatory reaction in the child and go on all necessary additional investigations.

The urine was negative for glucose; urine protein was 0.12 ‰, density — 1010, the sediment contained 0 to 2 red cells, 10 to 15 white cells, 2 to 3 polymorphic epithelial cells and 2 to 4 pus cylinders per low-power field. *Escherichia coli* and uric acid crystals (++) were found too.

During instrumental research was found out:

- QRS 0.08 s, QT 0.26 s, PQ 0.11 s for data of ECG;
- sonography of brain and chest X-ray were without pathology;
- sonography of kidneys showed: the size of left kidney was increased and a rise acoustic transparency of the tissue was determined;
- sonography of urinary bladder was normal for the age and hyperplasia of the thymus was determined too.

All investigations were started after obtaining the consent of the patient's parents to participate in the study in compliance with the provisions of the UN Convention on

the Child Rights. The research materials do not contradict the International Code of Medical Ethics (1983) and the laws of Ukraine, meet the basic bioethical norms of the Helsinki Declaration, adopted by the General Assembly of the World Medical Association, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1977).

According to the results of patient exam (fever, vomiting, oliguria, inflammatory reaction of the blood, leukocyturia, bacteriuria, structural changes in the kidney) acute urine tract infection was diagnosed in the child. It was kidney injury like acute pyelonephritis.

According to the guideline of acute urine tract infection treatment in the children (guidelines.moz.gov.ua), cephalosporin of III generation was prescribed in the age dose due to 7 days and also symptomatic treatment of the fever. The toddler was discharged with the satisfactory condition and her physician should look after premature infant during the first year of baby's life.

Discussion

This child has a functional immaturity, and her systems of internal organs are developed insufficiently for maintenance of their normal existence in the extra uterine conditions. Also, mechanisms of perinatal technologies (such as the prevention of respiratory distress syndrome with cold injury,

particulars of respiratory support after the birth, the natural feeding, skin to skin contact with mother) have influenced on the long-term consequences, adaptation and restoration vital functions of the toddler. Complex of mother's care has the important role in the treatment of preterm newborn too. General condition of the preterm child depends on immunodeficiency, when preterm baby doesn't produce antibodies and T-lymphocytes enough, which carry out the cellular immunity and are formed in the thymus just. That is why, viruses and bacteria are caused illnesses of preterm infants. So, we can say about an ascending type of infecting of urine system in our case. On the other hand, the morphological dysfunction of organs leads to increase of frequency tissue's injury [5, 15]. The stigmas belong to anatomic-physiological dysfunction and promote complications developing. Moreover, the clinical signs of different preterm children's diseases are not specific. In addition, these toddlers own of slowly physical and psychomotor development in the first year of life. We use the "UK-WHO growth charts — 0–4 years" for the estimation of the optimal growth of preterm born toddler. Taking into account the results of an estimation of physical development we believe that growth rate was compromised by the acute infection disease.

Conclusions

This case report has highlighted the importance of early recognition of the kidney complication of upper respiratory tract infection in preterm children of breastfeeding age. The changes in organs and associating systems with development of kidney disorders in the preterm infants have been displayed. The important clinical determinants that can be used for diagnostic search of family physician have been determined. The most important the clinical determinants in premature infants of the breastfeeding age, that can say about disease are the stigmas, impaired physical growth and delay of psychomotor development, the borderline states in neonatal period of the life, anemia, neutrophilia, the left shift of leukocyte formula, proteinuria, detection of bacteria, leukocyturia and leukocytic cylinders in the urinary sediment, the change of kidneys sizes and acoustic transparency during ultrasound investigation.

Acknowledgements. Firstly, we would like to express our sincere gratitude to Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University for the continuous support of our study.

References

1. Alipour A., Hantoushzadeh S., Hessami K. et al. A global study of the association of cesarean rate and the role of socioeconomic status in neonatal mortality rate in the current century. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022. 22. 821. doi: 10.1186/s12884-022-05133-9.
2. Balachandran L., Jacob L., Al Awadhi R., Yahya L.O., Ca-troon K.M. et al. Urinary Tract Infection in Pregnancy and Its Effects on Maternal and Perinatal Outcome: A Retrospective Study. *Cureus*. 2022. 14(1). e21500. doi: 10.7759/cureus.21500.
3. Crump C. An overview of adult health outcomes after preterm birth. *Early Human Development*. 2020. 150. 105187. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2020.105187.
4. Cleto-Yamane T.L., Gomes C.L.R., Suassuna J.H.R., Nogueira P.K. Acute Kidney Injury Epidemiology in Pediatrics. *Jornal Brasileiro*

Table 1. Hematologic laboratory data

Variable	Data on admission
Hemoglobin (g/l)	98
White blood cells (per 1 mm ³)	15,100
Differential count (%)	
Neutrophils	65
Band forms of neutrophils	10
Lymphocytes	23
Monocytes	2
Glucose (mmol/l)	4.2
Protein (g/l)	
Total	60
Albumin (%)	45
Globulin (%)	55
Sodium (mmol/l)	128
Potassium (mmol/l)	3.8
Ionized calcium (mmol/l)	1.02
Chloride (mmol/l)	90
Creatinine (mmol/l)	0.04
Urea (mmol/l)	5.5
Clearance of creatinine (ml/min)	60
Total bilirubin (μmol/l)	16.5
Nonconjugated bilirubin (μmol/l)	13.3
Aspartate aminotransferase (UN)	10
Alanine aminotransferase (UN)	20

de Nefrologia. 2019. 41(2). 275–283. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0127.

5. Dyson A., Kent A.L. The Effect of Preterm Birth on Renal Development and Renal Health Outcome. *NeoReviews*. 2019. 20(12). e725-e736. doi: 10.1542/neo.20-12-e725.

6. Fanos V., Antonucci R., Zaffanello M. Neonatal Drug-Induced Nephrotoxicity: Old and Next Generation Biomarkers for Early Detection and Management of Neonatal Drug-Induced Nephrotoxicity, with Special Emphasis on uNGAL and on Metabolomics. *Current Medicinal Chemistry*. 2012. 19(27). 4595–4605. doi: 10.2174/092986712803306439.

7. Fenton T.R., Kim J.H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics*. 2013. 13. 59. doi: 10.1186/1471-2431-13-59.

8. GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet (London, England)*. 2022. 400(10369). 2221–2248. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02185-7.

9. Gul R., Anwar Z., Sheikh M., Salamat A., Iqbal S. et al. Neonatal AKI profile using KDIGO guidelines: A cohort study in tertiary care hospital ICU of Lahore, Pakistan. *Frontiers in Pediatrics*. 2022. 10. 1040077. doi: 10.3389/fped.2022.1040077.

10. Han L.Y., Xu X.J., Tong X.M., Zhang X., Liu J. et al. Effect of breastfeeding on the development of infection-related diseases during hospitalization in late preterm infants in 25 hospitals in Beijing, China. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. 2020. 22(12). 1245–1250 (in Chinese). doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2007065.

11. Ingelfinger J.R., Kalantar-Zadeh K., Schaefer F., World Kidney Day Steering Committee. Averting the legacy of kidney disease: focus on childhood. *Journal of Nephrology*. 2016. 29(2). 137–142. doi: 10.1007/s40620-016-0270-0.

12. Levey A.S. Defining AKD: The Spectrum of AKI, AKD, and CKD. *Nephron*. 2022. 146(3). 302–305. doi: 10.1159/000516647.

13. Masalskienė J., Rudaitis Š., Vitkevič R., Čerkauskienė R., Dobilienė D., Jankauskienė A. Epidemiology of Chronic Kidney Disease in Children: A Report from Lithuania. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2021. 57(2). 112. doi: 10.3390/medicina57020112.

14. Minuth W.W. Action Plan for Prolongation of Nephrogenesis in Preterm and Growth Restricted Babies: Explore Ultrastructure of the Nephrogenic Zone, Identify a Molecular Target, Select a Viable Drug and Find a Path for Administration. *Drug Research*. 2018. 68(1). 5–16. doi: 10.1055/s-0043-113637.

15. Minuth W.W. Shaping of the nephron — a complex, vulnerable, and poorly explored backdrop for noxae impairing nephrogenesis in the fetal human kidney. *Molecular and Cellular Pediatrics*. 2020. 7(1). 2. doi: 10.1186/s40348-020-0094-9.

16. Muoneke V.U., Una A.F., Eke C.B., Anyanwu O.U. The Burden and Outcome of Pediatric Renal Admissions at the Federal Teaching Hospital Abakaliki: A 3-year Review (2011–2013). *Annals of Medical and Health Sciences Research*. 2016. 6(4). 243–250. doi: 10.4103/amhsr.amhsr_342_14.

17. Natarajan G., Shankaran S. Short- and Long-Term Outcomes of Moderate and Late Preterm Infants. *American Journal of Perinatology*. 2016. 33(3). 305–317. doi: 10.1055/s-0035-1571150.

18. Pisani F., Spagnoli C., Facini C. Seizures in preterm newborns. *Minerva Pediatrica*. 2018. 70(1). 105–107. doi: 10.23736/S0026-4946.16.04742-3.

19. Recommendations for management of common childhood conditions. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789241502825>.

20. Snyers D., Lefebvre C., Viellevoe R., Rigo V. Late preterm: high risk newborns despite appearances. *Revue Medicale de Liege*. 2020. 75(2). 105–110 (in French).

21. Williams J.E., Pugh Y. The Late Preterm: A Population at Risk. *Critical Care Nursing Clinics of North America*. 2018. 30(4). 431–443. doi: 10.1016/j.cnc.2018.07.001.

22. Womack L.S., Rossen L.M., Hirai A.H. Urban-Rural Infant Mortality Disparities by Race and Ethnicity and Cause of Death. *American Journal of Preventive Medicine*. 2020. 58(2). 254–260. doi: 10.1016/j.amepre.2019.09.010.

Received 07.04.2024

Revised 16.04.2024

Accepted 27.04.2024 ■

Information about authors

Leonid Bulat, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Propedeutics of Pediatric Diseases with Patient Care, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: bulatlm@ukr.net; phone: +380 (67) 747-24-54; <https://orcid.org/0000-0002-7663-3598>

Oksana Lysunets, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Propedeutics of Pediatric Diseases with Patient Care, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: olysunets@gmail.com; fax: +380 (432) 67-01-91; phone: +380 (63) 475-46-74; <https://orcid.org/0000-0001-9225-9893>

Natalia Didyk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine of Medical Faculty 2, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: didyknatalia076@gmail.com; phone: +380 (63) 629-66-45; <https://orcid.org/0000-0002-4296-4591>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Булат Л.М., Лисунець О.В., Дідик Н.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Особливості грудного періоду в передчасно народжених дітей (клінічний випадок)

Резюме. Актуальність. Лікарі загального профілю часто стикаються з передчасно народженими дітьми та несприятливими наслідками захворювань, пов'язаних із недоношеністю. Переривання внутрішньоутробного розвитку викликає значущі порушення будови й функції внутрішніх органів, що може призвести до ендотеліальної дисфункції, гіпертензії, протеїнурії та метаболічних аномалій, які зберігаються протягом усього життя. Діти, народжені передчасно, або не-

мовлята з низькою масою тіла при народженні також мають відносно підвищений ризик розвитку пошкодження нирок у майбутньому. Часто ці немовлята лікуються у відділеннях інтенсивної терапії через гіпоксичне ураження або реакцію запалення, це також впливає на нирки, що змушує використовувати нефротоксичні препарати. Результати лікування й діагностики були застосовані, щоб зробити висновок про клінічні особливості недоношеної 7-місячної дівчинки. Дані

проаналізовані за допомогою баз даних PubMed/MEDLINE та Google Scholar. **Метою** статті є узагальнення особливостей періоду грудного віку в дитини з низькою масою тіла, надання лікарям практичної інформації щодо організації подальшого спостереження. **Матеріали та методи.** Дитина народилася помірно передчасно (32–33 тижні вагітності) з низькою масою тіла (2100 г). Породілля була консультована з приводу гіпертензії та загрози переривання вагітності. У дитини в неонатальному періоді діагностовано транзиторні стани нирок. Оцінка за шкалою Апгар була низькою, проводилися реанімаційні заходи з респіраторною підтримкою з постійним позитивним тиском на видиху. Новонароджена дитина погано утримувала тепло, залежала від температури навколишнього середовища та була схильною до тепловтрати, тому виходжувалася в кюветі. Було налагоджене вигодовування через зонд, незважаючи на погане смоктання в перші дні після пологів, і при першій можливості грудне вигодовування продовжили. Згодом дитину почали годувати сумішшю. **Результати.** Після перенесеної інфекції верхніх дихальних шляхів у 7-місячної

дитини з'явилися лихоманка, блювання, зневоднення, втрата маси тіла та олігурія. При обстеженні виявлені стигми, затримка нервового розвитку, відставання у фізичному розвитку. Аналіз крові встановив анемію I стадії та стрімке підвищення рівня лейкоцитів зі зсувом лейкоцитарної формули вліво й електролітними порушеннями. Лабораторні показники первинного та вторинного гемостазу в нормі. Фізичні, хімічні, а також мікроскопічні властивості сечі були змінені відповідно до результатів її аналізу. При ультразвуковому дослідженні виявлені зміни ниркової тканини та гіперплазія тимуса. У дитини діагностовано гострий пієлонефрит та проведено лікування. **Висновки.** Лікарі повинні звернути увагу на стигми, затримку нервового розвитку, відставання у фізичному розвитку, дані анамнезу життя, клінічні ознаки та результати обстеження, щоб своєчасно зробити висновок про загальний стан дитини. У передчасно народжених із низькою масою тіла може бути діагностовано пошкодження нирок.

Ключові слова: ниркові розлади; недоношена дитина; грудний вік



Вплив нейротрансмітерів на перебіг функціональних гастроінтестинальних розладів, асоційованих з порушеннями емоційно-вольової сфери, що обумовлені стресом, у дітей

Резюме. Актуальність. Медико-соціальна значущість функціональних гастроінтестинальних розладів (ФГІР) у дітей обумовлена їх поширеністю і впливом на якість життя хворих. Відповідно до біопсихосоціальної моделі ФГІР є гетерогенними захворюваннями, що виникають як результат комплексної взаємодії біологічних, психоемоційних та психосоціальних факторів. **Мета:** на основі узагальнення наявних літературних даних висвітлити вплив нейротрансмітерів серотоніну та мелатоніну на перебіг ФГІР, асоційованих з порушеннями емоційно-вольової сфери, що обумовлені стресом, у дітей. **Матеріали та методи.** Розглянуто і проаналізовано сучасну вітчизняну та міжнародну наукову літературу щодо впливу нейротрансмітерів серотоніну та мелатоніну на перебіг ФГІР, асоційованих з порушеннями емоційно-вольової сфери, що обумовлені стресом, у дітей. Для пошуку літературних джерел вивчалися бази даних Scopus, PubMed, ResearchGate, Wiley Online Library, Google Scholar за 2016–2024 рр., загалом 98 джерел. **Результати.** Описано сучасні етіопатогенетичні чинники виникнення ФГІР у дітей із висвітленням ключових складових їх біопсихосоціальної моделі. Розглянуто вплив стресорів на розвиток психічних розладів у дітей з ФГІР, зокрема змін емоційно-вольової сфери. Продемонстровано роль нейротрансмітерів серотоніну та мелатоніну у регуляції настрою, емоцій, сну, поведінки, виникнення тривожності, депресії тощо. Висвітлено значення цих нейромедіаторів у механізмі виникнення гастроінтестинальних симптомів при ФГІР. Розглянуті сучасні підходи до менеджменту дітей із ФГІР, асоційованими з порушеннями емоційно-вольової сфери, що обумовлені стресом. Виділено перспективний терапевтичний напрямок — використання саплементів певних нейротрансмітерів (зокрема, серотоніну та мелатоніну) у дітей з цією патологією. **Висновки.** Проаналізовані дані літератури демонструють гетерогенність ФГІР у дітей та значення стресорів у їх розвитку. Нейромедіатори відіграють суттєву роль у формуванні відповіді на стрес та перебіг ФГІР, асоційованих з порушеннями емоційно-вольової сфери, що обумовлені стресом, у дітей. Дані щодо ефективності саплементу серотоніну та мелатоніну при ФГІР у дітей нечисленні, тому існує необхідність у подальших дослідженнях з даної проблеми з метою поліпшення ефективності лікування та якості життя цих хворих.

Ключові слова: діти; мелатонін; серотонін; стрес; триптофан; функціональні гастроінтестинальні розлади; огляд

Вступ

Захворювання органів травлення посідають одне з провідних місць у структурі соматичної патології у дітей, поступаючи лише захворюванням органів дихання [1, 2]. Поширеність функціональних гастроінтести-

нальних розладів (ФГІР) серед дитячого населення, за даними різних авторів, становить 19–40 % [3, 4].

ФГІР знижують якість життя хворих та є економічним тягарем для системи охорони здоров'я [1, 2, 5, 6]. Клінічні прояви цієї групи захворювань, особливо абдомінальний

біль, обумовлюють не тільки фізичне страждання пацієнта, але й спричиняють негативний вплив на психологічний клімат у родині та школі [3, 4]. Діти часто почуваються сумними, пригніченими, вони потребують додаткових пояснень щодо симптомів їх захворювання [3, 4].

Для нашої країни нині це має особливе значення, адже в умовах триваючої війни, за даними дослідження Фондації Олени Зеленської рівня добробуту дітей — «Індексу майбутнього» (2024), 44 % українських дітей мають ознаки посттравматичного стресового розладу та лише 6 з 10 дітей почуваються у безпеці, що, безумовно, сприяє прогресуванню у них такої психосоматичної патології, як ФГПР [7]. Про це ж свідчать і дослідження стану ментального здоров'я дітей під час війни науковців Національного медичного університету імені О.О. Богомольця [8, 9].

Діагноз ФГПР встановлюється відповідно до Римських критеріїв IV (2016), згідно з якими зазначена група захворювань є результатом взаємодії між психологічними факторами і зміненою фізіологією кишечника через вісь «головний мозок — кишечник» [4, 5, 10–13]. У Римських критеріях IV (2016) фразу «немає доказів запального, анатомічного, метаболічного або неопластичного процесу, які пояснюють симптоми суб'єкта» було замінено на «після відповідного медичного обстеження симптоми не можна віднести до іншого захворювання». Таке визначення ФГПР з метою підтвердження діагнозу дозволяє проводити вибіркоче обстеження пацієнтів чи не проводити його взагалі [3, 11, 12, 14].

ФГПР, що супроводжуються абдомінальним болем, є однією з найчастіших причин звернення дітей по медичну допомогу [12, 15–17]. Ця група функціональних захворювань органів травлення характеризується наявністю хронічного, рецидивуючого болю в животі без біохімічних та/або структурних змін, що можуть пояснити наявні симптоми [4, 5, 11, 16]. До ФГПР, що супроводжуються абдомінальним болем, належать функціональна диспепсія (ФД), синдром подразненого кишечника (СПК), функціональний абдомінальний біль органонеспецифічний та абдомінальна мігрень (АМ) [6, 14, 16, 18, 19].

Етіопатогенез цієї групи захворювань є багатфакторним; патофізіологія ФГПР, що супроводжуються абдомінальним болем, включає взаємодію низки факторів, як-от спадкової схильності, перенесених захворювань, психосоціального впливу, вісцеральної гіперчутливості, порушень моторної функції шлунка та кишечника, зміненої реакції центральної нервової системи (ЦНС), мікробіоти кишечника, порушень імунної функції слизової оболонки (СО) шлунка й кишечника тощо [1, 2, 5, 6, 10, 12, 14, 18]. Різноманітність патофізіологічних механізмів виникнення ФГПР продемонстровано в дослідженнях A. Vernon-Roberts et al., C. Friesen et al., S. Heuckendorff et al., A. Karunanayake et al., Yu.V. Karulina [5, 16–18, 20].

Роль стресу у розвитку ФГПР у дітей

Розлади психіки та поведінки в дітей є актуальною проблемою сучасної педіатричної науки та практики [21]. За даними V.G. Maydannik, N. Thapar et al.,

M. Gordon et al., L. Keefer et al., B. Reed et al., ФГПР слід розглядати як групу біопсихосоціальних розладів, що включають дисфункцію органів системи травлення та порушення стану психічного здоров'я [12, 14, 19, 22, 23]. Біопсихосоціальна модель ФГПР у дітей включає біологічні (порушення моторної функції шлунка та кишечника, вісцеральну гіперчутливість, зміну складу мікробіоти кишечника та порушення осі «головний мозок — кишечник»), психологічні (стрес, почуття тривоги, депресію, порушення харчової поведінки тощо) та соціальні (рівень освіти, доступ до медичної допомоги, фінансовий стан родини, культурні переконання, соціальну підтримку тощо) аспекти [12, 14, 16, 24, 25]. Вищезазначені фактори відіграють суттєву роль у виникненні та варіанті перебігу ФГПР у дітей, впливають на виникнення в них загострення захворювання, тривалість його симптомів та можуть бути причиною низької ефективності лікування [12, 16, 25].

Біопсихосоціальна модель ФГПР відображає її багатогранну природу і передбачає мультидисциплінарний підхід до лікування цієї групи захворювань, містить вплив на всі компоненти зазначеної моделі, а саме: модифікацію способу життя, симптоматичну терапію, психологічну інтервенцію, вирішення на державному рівні проблеми соціальних детермінант здоров'я тощо [12, 23, 25].

Стрес може бути причиною загострення гастроінтестинальних симптомів при ФГПР, впливати на перебіг захворювання та поведінку дитини, а згодом викликати тривалу персистенцію хвороби, що у подальшому відбивається на психосоціальному функціонуванні пацієнта [16, 17, 26, 27]. Симптоми ФГПР часто асоціюються із супутніми психічними розладами [3, 10, 14, 22]. До 50 % дітей із ФГПР мають клінічно значущу тривогу або депресію [14]. При ФГПР, що супроводжуються абдомінальним болем, у дітей найбільш поширеними варіантами порушень психоемоційного стану є підвищені рівні тривожності та соматизації [4, 14, 24, 28, 29].

Психологічний стрес негативним чином впливає на перебіг ФГПР [16, 17, 22, 24]. Він може знизити поріг абдомінального болю, порушити секреторну та бар'єрну функції СО шлунка і кишечника, обумовити сповільнення швидкості спорожнення шлунка та кишкового транзиту. Водночас посилення моторики шлунка та/або кишечника може активувати висхідний вісцеральний шлях, впливаючи на відповідні ділянки головного мозку (ГМ), та зумовити посилення інтенсивності абдомінального болю і зміну психічного функціонування хворого [12, 23, 26, 27, 30]. Зв'язок між функціональними захворюваннями органів травлення та психологічним станом дитини вивчали N. Thapar et al., C. Friesen et al., S. Heuckendorff et al., O.P. Volosovets et al., L. Keefer et al., M. Cinquetti et al. [14, 16, 17, 21, 22, 25].

S. Sarkar et al., X. Yao et al. описали прояви тривоги та депресії для ізольованих і поєднаних варіантів ФГПР. Вони продемонстрували, що пацієнти з ФГПР мають більш високі рівні тривоги та депресії порівняно з контрольною групою, хворі з СПК — більш високий рівень тривожності порівняно з особами з ФД та

контрольною групою. Також при ФД і СПК спостерігається більш тяжкий ступінь депресії [31, 32].

У сучасному суспільстві стрес — це поширене явище [21, 33]. Він є потенційно небезпечним для здоров'я людини. Стрес активує гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову і симпатичну нервову системи та призводить до надмірної продукції вільних радикалів і необоротного пошкодження клітин [14, 34–37]. Адаптивна реакція на стресори є захисною щодо виживання людини. За обставин високої інтенсивності стресорів та/або довготривалості їх впливу на організм людини реакція на стрес може бути дезадаптивною (неадекватною або надмірною) [36–39]. Дезадаптивна реакція на стрес погіршує стан здоров'я, викликає соматизовані реакції, обумовлює розвиток психосоматичних розладів, зокрема з боку органів травлення [16, 24, 29, 36, 39–41].

Для дитячого віку характерною є підвищена вразливість до стресових факторів [34, 36, 39, 41–43]. Надмірна або тривала дія стресу в цей період життя людини може мати драматичні наслідки. Вплив частих, тривалих та/або інтенсивних негативних переживань у дитинстві асоціюється з довгостроковими негативними наслідками щодо стану здоров'я й у дорослому житті [36, 41, 42]. Стрес може призводити до розладів емоційно-вольової сфери дитини — виникнення низки порушень психологічних і поведінкових станів, як-от емоційних реакцій, соціальних взаємодій, когнітивних функцій, настрою, загального самопочуття тощо [29, 39, 44, 45]. Це складний феномен психічного життя людини, який є сферою психіки, що пов'язана з переживанням дитиною свого ставлення до дійсності, людей, з якими вона спілкується, її діяльності тощо та відіграє значну роль в адаптації в зовнішньому середовищі [44, 45].

Роль емоцій і волі в розвитку дитини неможливо переоцінити. Маючи вплив на майже всі пізнавальні процеси, вони визначають, яким дитина бачить навколишній світ і яким буде її сприйняття оточення в майбутньому [43, 44, 45]. Перші 25 років життя людини є надзвичайно вразливим періодом, протягом якого негативний досвід може несприятливо вплинути на її емоційний, поведінковий і когнітивний розвиток [42]. Стрес призводить до порушення поведінки, помилок у сприйнятті дійсності, пам'яті, процесів мислення, тимчасових психічних розладів, зокрема фобій, страхів, розладів особистості, настрою, сну тощо [29, 36, 41, 43, 45].

На сучасному етапі діти стикаються з такими життєвими подіями, які були невідомі попереднім поколінням, що може сприяти формуванню в них певних психічних розладів [33, 40, 46]. Вони піддаються впливу різноманітних психогенних факторів, як-от надмірне навчальне навантаження (інтенсивна шкільна програма, додаткові заняття, позашкільні гуртки), соціальні (психологічний тиск з боку однолітків, булінг, соціальне відторгнення та/або конфлікти з іншими дітьми), сімейні стресори (складнощі у стосунках між батьками, їх розлучення, фінансові труднощі, вимушена зміна місця постійного проживання), травматичні події (нешасний випадок, стихійне лихо, війна, насильство тощо), сучасні технології і соціальні медіа

(цифрова залежність, кіберзалякування, переслідування в інтернеті), медичні процедури та/або госпіталізації через загострення хронічного захворювання, дорослішання та пов'язані з ним зміни в житті, вимоги відповідати соціальним стандартам, дисморфобії та страх не відповідати очікуванням оточуючих тощо. Вищезазначене може бути причиною виникнення психічних розладів та/або захворювань у дитячому віці [25, 26, 36, 38, 40, 41].

С. Friesen et al., S. Bradshaw et al. вивчили вплив стресу на фізичну складову здоров'я дітей різного віку, виділили внутрішні та зовнішні стресорні чинники, що сприяють виникненню у них абдомінального болю при ФГПР, та продемонстрували його різноплановий вплив не тільки на самого хворого, але й на всіх членів родини [16, 27].

Інтернет та соціальні мережі є визнаною причиною виникнення стресу, який може обумовлювати розвиток ФГПР у дітей, що використовують ці медіа цифрової взаємодії [25, 40, 47, 48]. М. Cinquetti et al., М.А. Bekalu et al., А. Roeder зазначають, що використання соціальних медіа є корисним для спілкування та розвитку дітей, а інтернет надає можливість подолати бар'єри відстані та часу, дозволяє розширювати соціальні зв'язки та міжособистісну взаємодію [25, 46, 49]. Водночас F. Karim et al., L.N. Wolfers et al. у своїх роботах демонструють асоціацію між інтенсивним використанням соціальних медіа та тривогою, почуттям самотності, депресією, самоушкодженням, суїцидальними думками серед дітей [50, 51]. М. Cinquetti et al. вивчили зв'язок між використанням смартфонів і поширеністю ФГПР серед 1594 суб'єктів навчання (середній вік досліджуваних 12,87 року). Діти із залежністю від мобільного телефону мали більш значну поширеність ФГПР порівняно з учасниками дослідження без такої залежності [25].

Натомість E. Samuel et al. не виявили кореляції між часом, проведеним за екраном гаджета, та кількістю використовуваних соціальних медіаплатформ за добу з інтенсивністю абдомінального болю та вираженістю інших симптомів ФГПР у дітей. З огляду на кількість дітей, включених у це дослідження (загалом 59, з них 26 із ФГПР та 33 здорових особи), існує необхідність у подальшому вивченні зазначеної проблеми [47]. В. Ariatama et al., В. Dresch-Langley et al. наголошують, що залежність від цифрових технологій утруднює доступність серотоніну (5-гідрокситриптаміну, 5-HT) через зниження активності серотонінергічної системи та обумовлює зміну циркадного ритму через дефіцит мелатоніну (N-ацетил-5-метокситриптаміну, MEL), що може призводити до виникнення ФГПР [52, 53].

Залежність від інтернету може супроводжуватися безсонням. Порушення сну асоціюються з погіршенням самопочуття, зниженням шкільної успішності, психічними розладами тощо [46, 53]. У пацієнтів із ФГПР порушення сну є характерним, що сприяє посиленню абдомінального болю та вираженості інших гастроінтестинальних симптомів [16, 40, 48]. За даними С. Friesen et al., J. Jansen et al., дітям із ФГПР, що супроводжуються абдомінальним болем, притамані коротка

тривалість та зниження якості сну, часті нічні пробудження [16, 54]. S. Xu et al. зазначають, що порушення сну є фактором ризику виникнення ФГПР [55].

У дослідженнях C.G. Schiopu et al., V.A. Ortega et al., N. Dhoptkar et al., C.A. Simpson et al. було показано, що мікробіота кишечника (сукупність усіх мікроорганізмів, які колонізують кишечник та мають значний вплив на стан здоров'я людини) відіграє суттєву роль у траєкторії розвитку стресової осі [30, 37, 56, 57]. Останніми роками вивчення мікробіоти кишечника стало одним з основних напрямків досліджень при ФГПР у дітей як можливого фактора впливу на вісь «головний мозок — кишечник» [12, 14, 30, 58].

Одним зі шляхів, яким мікробіота кишечника впливає на мозково-кишкову взаємодію, є її участь в синтезі 5-НТ — критично важливого регулятора сигналів осі «головний мозок — кишечник», який бере участь у модуляції стану основних функцій органів травної системи [30, 40].

Вплив похідних триптофану на перебіг ФГПР

5-НТ є метаболітом амінокислоти триптофан [59–63]. Він відіграє роль ключового нейромедіатора ЦНС та регуляторного гормону, що контролює широкий спектр фізіологічних функцій організму людини, як от настрої, тривожність, пізнання, навчання, пам'ять, сон, апетит тощо [30, 61, 64, 65]. Дефіцит 5-НТ може призводити до виникнення таких патологічних станів, як депресія, шизофренія, аутизм тощо [66]. Близько 95 % периферичного 5-НТ синтезується в ентохромафінних (ентероендокринних) клітинах (ЕК) і в підгрупі нейронів ентэральної нервової системи (ЕНС). Лише 5 % 5-НТ продукується іншими типами клітин (ентэральними нейронами, епіфізом, тромбоцитами тощо) [59, 60, 65–67].

W. Roth et al. дослідили роль 5-НТ щодо нейрогенних моторних патернів травної системи та продемонстрували, що механічна деформація ЕК, спричинена скороченням кишкової стінки, є стимулом для продукції 5-НТ цими клітинами, а не навпаки; вивільнення 5-НТ є каталітичним кроком ініціації перистальтики [68]. Тривала активація ЕК здатна викликати вісцеральну гіперчутливість за відсутності провокаційного запального епізоду, сприяти зміні поведінки, подібній до тривоги, яка нормалізується при блокуванні серотонінергічної сигналізації [61, 65]. C.G. Schiopu et al., E. Tao et al. повідомляють, що у ранньому віці ЕК відіграють суттєву роль у розвитку СПК, спричиненого стресом, через їх гіперплазію, збільшення продукції 5-НТ та вісцеральну гіпералгезію при зазначеному розладі [30, 61].

5-НТ бере участь у регуляції роботи органів травлення, особливо моторної функції кишечника, секреції ферментів, вазодилатації, сприйнятті болю/нудоти тощо [13, 30, 58, 62, 66]. Так, D.J. Keating et al. показали, що ендogenous 5-НТ не потрібен для генерації основних нейрогенних рухових патернів, принаймні в товстому кишечнику, але, ймовірно, він діє як модулятор частоти його скорочень [67]. 5-НТ регулює

функцію органів травлення опосередковано шляхом активації відповідних рецепторів (5-НТР), розташованих на внутрішніх і зовнішніх аферентних нервових волокнах підслизової оболонки, м'язових сплетень, ентероцитах і гладком'язових клітинах шлунка та кишечника. Завдяки мультимодальній ролі зазначеного нейромедіатора його фізіологічні ефекти відрізняються залежно від виду рецепторів, на які він впливає [61, 67–69]. Існує 7 типів 5-НТР (5-НТ_{1–7}R), і щонайменше 14 їх підтипів локалізуються в кишечнику та ГМ [61, 62, 65, 66]. Діючи на 5-НТ₄R, 5-НТ стимулює продукцію електролітів та води ентероцитами, келихоподібними клітинами — слизу; діючи на 5-НТ_{1A}R, індукує адгезію, міграцію та дегрануляцію тучних клітин, стимулює протизапальну дію моноцитів та дендритних клітин [61, 66].

Найпоширенішими серотоніновими рецепторами, що локалізуються в кишечнику, є 5-НТ₃R, 5-НТ₄R та 5-НТ₇R [58, 62, 65, 66]. Діючи на 5-НТ₃R аферентних волокон блукаючого нерва, 5-НТ зумовлює виникнення вагусних реакцій. Впливаючи на 5-НТ₃R аферентних волокон спинномозкових нервів та/або ЕНС, 5-НТ бере участь у фізіологічних реакціях, пов'язаних з емоціями, пізнанням, пам'яттю, відчуттям болю. Діючи на 5-НТ₇R дендритних клітин, 5-НТ посилює ступінь запального процесу в організмі [58, 65, 66]. N.M. Barnes et al. дослідили роль серотонінергічної системи у виникненні хронічного болю, що здійснюється шляхом впливу 5-НТ на рецептори еферентних шляхів спинного мозку, які беруть участь у проноцицептивних ефектах і антиноцицепції [69].

Одним з механізмів виникнення абдомінального болю у хворих із ФГПР є вплив 5-НТ на мікробіоту кишечника, що обумовлює стимуляцію мезентеріальних сенсорних, вагусних та спінальних аферентних волокон ЦНС [61, 65]. 5-НТ є одним із найбільш вивчених нейромедіаторів, що бере участь у розвитку СПК [61, 62]. У більшості робіт, присвячених СПК, прикладом яких є дослідження, що проведені K.G. Margolis et al., W. Roth et al., G. Fakhfour et al., вивчалися рецептори 5-НТ₃R та 5-НТ₄R, оскільки саме їх активація може впливати на настрої, моторну функцію шлунка і кишечника та виникнення абдомінального болю [58, 68, 70].

В огляді T. Guzel et al. було описано, що підвищення рівня 5-НТ у плазмі крові викликає посилення моторики кишечника та зумовлює розвиток СПК з діареєю, зниження — СПК із запором [66]. M. Kurin et al., навпаки, продемонстрували, що хворі на СПК із запором мають вищі постпрандіальні рівні 5-НТ у сироватці крові [71]. У свою чергу, I.S. Vahora et al. відмічають, що високий рівень 5-НТ не є специфічним для різних підтипів СПК [62]. S.A. Najjar et al. зазначають, що концентрації 5-НТ у плазмі натще не відрізняються у порівнюваних групах, а саме хворих на СПК та контрольній (здорові особи) [65].

У низці досліджень описано порушення метаболізму 5-НТ в осіб із психічними розладами [13, 28, 35, 72]. Дослідження N. Israelyan et al. на тваринних моделях продемонструвало роль 5-НТ у патогенезі таких захворювань, як функціональний запор, депре-

сія [72]. J.M. Hollier et al. виявили підвищений рівень тривожності, схильність до депресії, соматизації та катастрофізації мислення у дітей з СПК [28]. Натомість A.Y. Thijssen et al. не встановили жодних змін рівнів 5-НТ, спричинених симптомами тривоги чи депресії [63].

5-НТ є попередником MEL — нейрогормону, який головним чином синтезується епіфізом із 5-НТ відповідно до циклу «світло — темрява» [73, 74, 75]. У темний час доби MEL плазми крові має переважно епіфізарне походження, однак, на думку F. Söderquist et al., Z. Zhao et al., R. Vaccaro et al., його рівень протягом світлого часу доби має периферичне походження, що пояснюється пригнічувальною дією світла на продукцію зазначеного індоламіну епіфізом [74–76]. За даними L. Molcan et al., отриманими на тваринних моделях, використання штучного світла вночі призводить до порушення синтезу MEL, що негативним чином впливає на стан здоров'я через хронорозлад [77].

У кишечнику MEL виробляється навіть у світлий час доби, коли його синтез епіфізом є зниженим [73–75]. У дослідженнях K. Repova et al., A.N. Bezerra et al., Z. Zhao et al., проведених на тваринних моделях, експериментальна пінеалектомія призводила до зниження рівня MEL у плазмі крові, але не до повної його ерадикації, і це свідчить про те, що епіфіз є важливим, але не єдиним джерелом MEL [35, 73, 75].

MEL також може продукуватися клітинами екстраепіфізарних тканин. В оглядах F. Söderquist et al., A. Miranda-Riestra et al., L. Pham et al. було описано, що цей індоламін синтезується в кишечнику, сітківці ока, печінці, плаценті, щитоподібній та підшлунковій залозах, тимусі, селезінці, нирках, серці, шкірі тощо [74, 78, 79].

У шлунку та кишечнику екстрапінеальний MEL виробляється ЕК (які також синтезують 5-НТ), натуральними клітинами-кілерами та мікробіотою кишечника [35, 74, 80]. Як зазначають A.N. Bezerra et al., R. Vaccaro et al., P.K. Pal et al., продукція MEL ЕК перевищує таку епіфізом у декілька сотень разів [73, 76, 80]. Продукція 5-НТ та MEL ентерохромафінними клітинами шлунка та кишечника має подібний біосинтез, їх попередником є триптофан, але фізіологічні ефекти 5-НТ та MEL часто є антагоністичними [74, 76].

Щодо впливу на перистальтику шлунка та кишечника, MEL є інгібітором 5-НТ. Стимулюючи 5-НТ₄R, він викликає розслаблення гладкої мускулатури зазначених органів, а діючи на 5-НТ₃R — її скорочення [74]. R. Vaccaro et al. на тваринних моделях продемонстрували, що спастичні скорочення клубової кишки щурів, спричинені 5-НТ, припиняються дією MEL [76].

Фізіологічні ефекти MEL різноманітні. Він відіграє провідну роль у регуляції циклу «сон — неспання» та інших біологічних процесів, що перебігають в організмі людини і пов'язані зі зміною дня та ночі, порою року тощо [35, 74, 80–82]. Циркадні ритми є важливим регулятором процесів травлення та всмоктування поживних речовин, бар'єрної функції ентероцитів, моторної функції шлунка та кишечника тощо [80, 83]. За даними S. Fowler et al., швидкість потоку слини та рівень її

секреції змінюються протягом доби; секреція соляної кислоти парієтальними клітинами шлунка, активність дисахаридаз, стан моторної функції органів травлення також демонструють добові коливання [83].

S. Fowler et al., M.K. Hyun et al., J.M. Colombo et al. відмічають, що особи з хронічним безсонням мають більшу поширеність захворювань органів травлення [83–85]. J.K. Park et al. з'ясували, що хворі з ФД частіше скаржаться на порушення сну порівняно з контрольною групою [86]. A. Oh et al. зазначають, що проблеми з настанням та тривалістю сну мають майже 75 % дітей із ФГП, відмічається їх зв'язок із гастроінтестинальними симптомами, включно з абдомінальним болем [48]. За даними S. Tordjman et al., S.V. Ahmad et al., дітям з психічними розладами притаманний дефіцит MEL та клінічні прояви його наслідків; при застосуванні в них саплементів MEL відбувається відновлення циклу «сон — неспання», що позитивно впливає на стан розумового розвитку, інтелектуальні здібності, поведінку, настрої цих пацієнтів [82, 87].

Окрім модуляції циркадних ритмів, MEL має імунорегуляторну, протизапальну, антиоксидантну, нейропротекторну, плейотропну, апоптичну, антиноцицептивну, антидепресивну, анксиолітичну дію, стимулює нейрогенез тощо [35, 75, 76, 78, 82, 87]. MEL зменшує прояви окиснювального стресу шляхом запобігання утворенню та/або нейтралізації після утворення вільних радикалів, викликаного стресом [34, 76, 80, 87]. Він проявляє синергетичну антиоксидантну дію з такими антиоксидантами, як вітамін С, вітамін Е, глутатіон та, за даними K. Repova et al., J. Cipolla-Neto et al., є більш ефективним, ніж вітамін С, α -ліпоева кислота, ресвератол щодо запобігання окисному пошкодженню ДНК [35, 81].

Завдяки здатності цього нейрогормону поліпшувати емоційний стан хворих із психічними розладами Z. Zhao et al. рекомендують його використання як саплементу при лікуванні зазначеної патології [75]. За результатами роботи I. Sundberg et al., у пацієнтів молодого віку підвищений рівень MEL у слині після ланчу (денний рівень) асоціювався з наявністю тривожного розладу [88].

З огляду на протизапальну, антиоксидантну, антиноцицептивну дію тощо MEL визнається як терапевтичний варіант при низці захворювань органів травлення [48, 73, 80, 89]. Він бере участь у регулюванні моторної функції шлунка та кишечника: чинить збудливу або гальмівну дію на гладку мускулатуру (ефект залежить від дози) [74, 83]. S. Fowler et al. зазначають, що низькі дози саплементів MEL прискорюють кишковий транзит, а високі — усувають цей ефект [83].

Поява гастроінтестинальних симптомів у частини пацієнтів із ФГП асоційована з прийомом їжі [75, 80]. Утворення MEL в шлунку та кишечнику, ймовірно, регулюється прийомом та складом їжі, а не впливом циклу «світло — темрява»; підвищена продукція зазначеного нейрогормону у світлий час доби, за даними S. Fowler et al., може бути асоційована з вираженістю гастроінтестинальних симптомів ФГП, зокрема при ФД [83].

F. Söderquist et al. показали, що денний рівень MEL (у слині після прийому їжі) позитивно корелює із симптомами СПК у хворих молодого віку [74]. D.M. Minich et al., K.-H. Chen et al. у своїх дослідженнях продемонстрували потенційну користь призначення саплементів MEL при лікуванні СПК у дорослих, що призводило до зменшення ступеня тяжкості перебігу захворювання та інтенсивності абдомінального болю, підвищення якості життя пацієнтів [89, 90].

Ключовим субстратом для синтезу 5-НТ та MEL в організмі людини є триптофан, який разом зі своїми метаболітами відіграє ключову роль у нормальному функціонуванні травної, імунної, нервової систем, виникненні реакцій на стрес тощо [34, 59, 63, 80]. Ферментативний механізм синтезу триптофану в організмі людини відсутній. Це обумовлює необхідність споживання зазначеної незамінної амінокислоти у достатній кількості з їжею [59, 61, 68]. До продуктів з високим вмістом триптофану належать м'ясо, птиця, риба і морепродукти, гриби, сир, яйця, горіхи, насіння, пророслені зернові культури, бобові, соєві продукти, овочі, фрукти, ягоди тощо [60, 68]. Відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, добова норма споживання триптофану становить 4 мг/кг/день для дорослих, для дітей віком до 7 років — 1 г [91].

У травній системі метаболізм триптофану відбувається 2 основними шляхами: кінуреніновим та серотоніновим. 90–95 % спожитої амінокислоти перетворюється на кінуренін, кінуренову, ксантуренову, хінолінову та піколінову кислоти через кінуреніновий шлях. 1–2 % триптофану перетворюється в 5-НТ і MEL. До 5 % триптофану може метаболізувати мікробіота кишечника [59, 60, 68, 91]. Здійснюючи модулюючий вплив на складові осі «головний мозок — кишечник», зазначена амінокислота позитивно впливає на стан здоров'я дитини та сприяє її нормальному розвитку [59, 60, 91].

Порушення метаболізму триптофану є поширеним у пацієнтів із ФГП [91]. Коменсальні мікроорганізми порожнини рота, стравоходу, шлунка, кишечника впливають на доступність триптофану в кишечнику і розглядаються як рушійна сила, що впливає на метаболізм цієї амінокислоти [30, 59, 91]. З іншого боку, ендогенні та бактеріальні метаболіти триптофану мають суттєвий вплив на мікробний склад кишечника, мікробний метаболізм, інтерфейс мікробіому та їх взаємодію між собою [68, 91].

Мікробіота кишечника може формувати метаболічні шляхи триптофану за допомогою прямих та/або непрямих механізмів, модулюючи фізіологічні реакції та поведінку хазяїна, зокрема функціонування імунної та травної систем, метаболічні процеси, а також нервовий розвиток, тривогу та депресивну поведінку [30, 91]. K. Gao et al., A. Agus et al. зазначають, що певні штами *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* можуть безпосередньо перетворювати триптофан у 5-НТ [59, 91].

L.C. Rankin et al. на тваринних моделях показали, що дефіцит триптофану, який надходить в організм з їжею, негативно впливає на склад, кількість, різнома-

ніття коменсальної мікробіоти кишечника, що є найбільш вираженим в клубовій кишці, де відбувається основне всмоктування поживних речовин [92].

На сьогодні продовжуються експерименти, покликані дослідити мікроорганізми, що метаболізують триптофан, а також пов'язані з ними біохімічні шляхи утворення його метаболітів. Розуміння метаболічного шляху зазначеного нейромедіатора та дослідження ролі його похідних в розвитку та/або перебігу різних захворювань є перспективним напрямком щодо досягнення потенційних терапевтичних цілей при низці хвороб дитячого віку [59, 60, 91].

Сучасні погляди на лікування ФГП у дітей

За даними M. Gordon et al., станом на 2023 рік не було видано жодних міжнародних рекомендацій щодо лікування ФГП, які супроводжуються абдомінальним болем, у дітей [19]. Однак у 2022 році члени NASPGHAN та ESPGHAN спільно з методологічною підтримкою відділу «Biomedical Evidence Synthesis and Translations to practice» (BEST) Unit at the University of Central Lancashire (редакційний центр групи Cochrane Gut) розпочали спільну роботу щодо створення настанови з лікування ФГП у дітей [19].

На сучасному етапі методи лікування ФГП, що супроводжуються абдомінальним болем, у дітей мають низку обмежень. Доказова база щодо менеджменту дітей із зазначеною патологією невелика, тому багато пропозицій щодо їх лікування базуються на дослідженнях у дорослих [1, 10, 13, 14, 16, 22]. Очікувано, що не всі діти реагують на запропоновані методи лікування ФГП, що супроводжуються абдомінальним болем, які використовуються у дорослих. Через біопсихосоціальний характер ФГП, що супроводжуються абдомінальним болем, кожна дитина має унікальний набір патофізіологічних факторів і по-різному реагує на лікування [14, 16]. Запорукою поліпшення ефективності лікування цієї групи захворювань є використання його нефармакологічної складової, як-от модифікація способу життя, включно з призначенням лікувального харчування та психологічної інтервенції, які не завжди доступні через брак медичних працівників суміжних спеціальностей [11, 14, 16, 22].

При ФГП, що супроводжуються абдомінальним болем, у дітей найбільш оптимальним є поєднання нефармакологічної (зокрема, модифікації способу життя — лікувальне харчування та психологічна інтервенція) та фармакологічної складової лікування [6, 11, 19, 35, 48].

Розуміння значення впливу стресу на виникнення та перебіг зазначеної патології є важливим для розробки ефективних підходів до її лікування, як-от стратегія управління стресом, яка сприятиме нівелюванню наслідків його впливу, усуненню гастроінтестинальних симптомів, поліпшенню якості життя дитини [11, 14, 16, 22, 23, 27, 35].

Незважаючи на те, що дієтичні фактори відіграють важливу роль у розвитку ФГП, переваги дієтичних модифікацій залишаються суперечливими [16, 59]. За

даними N. Thapar et al., до 93 % дітей із ФГПР ідентифікували принаймні один продукт та/або вид продуктів як причину загострення гастроінтестинальних симптомів [14].

Більшість досліджень, у яких вивчалась роль харчування у перебігу ФГПР, стосувалися СПК, а щодо ФД, АМ та функціонального абдомінального болю органонеспецифічного дані поодинокі [14, 62]. Низка робіт, у яких досліджувались як діти, так і дорослі з СПК, показала позитивний вплив використання дієти з низьким вмістом FODMAP або специфічного зменшення фруктанів у раціоні, який виражався в нівелюванні гастроінтестинальних симптомів [14, 16, 62, 71]. Однак дієта з низьким вмістом FODMAP є складною і передбачає обов'язкове включення в мультидисциплінарну команду дитячого дієтолога [16].

Дієтична інтервенція є перспективною складовою комплексного лікування як захворювань органів травлення, так і психічних розладів [59, 60]. В обсерваційному дослідженні C. Lassale et al. було показано, що здорове харчування, уникнення прозапальної дієти з високим вмістом насичених жирів, очищених вуглеводів, ω -6 жирних кислот тощо сприяють запобіганню розвитку депресії [93]. Рандомізоване контрольоване дослідження N. Parletta et al. продемонструвало зменшення симптомів депресії у дорослих, які дотримувалися середземноморської дієти [94].

Мікробіологічні харчові саплементації — пробіотики можуть бути одним з ефективних та безпечних методів дієтичної інтервенції при веденні дітей, хворих на ФГПР, і на сьогодні продовжує зростати кількість досліджень, що присвячені доцільності їх використання при захворюваннях органів травлення у дітей та дорослих [14, 16, 30].

P. Rahmani et al., O. Jadresin et al. показали, що використання *L. reuteri* призвело до зменшення інтенсивності та тривалості абдомінального болю при ФД, СПК і АМ у дітей та поліпшення якості життя [95, 96]. V. Dipasquale et al. отримали зменшення симптомів ФГПР у дітей при призначенні їм саплементації MEL у поєднанні з LGG [97]. Водночас результати дослідження F.C.L. Ding et al. щодо використання пробіотиків з метою зменшення абдомінального болю при ФД і СПК були суперечливими та неоднозначними [6]. M. Maragkoudaki et al. взагалі не виявили різниці у частоті зменшення епізодів абдомінального болю при ФГПР у дітей між групами, що отримували пробіотики або плацебо [98].

Пробіотики можуть позитивно впливати на функціональний стан як ЦНС, так і органів травлення [30]. Так, L. Matis et al. показали ефективність застосування у дітей з тривожними розладами збалансованої дієти в поєднанні з пробіотиками, що сприяло відновленню порушених функцій органів травлення, зменшувало прояви психічних розладів та поліпшувало якість життя [64].

Дані щодо ефективності фармакологічної корекції (спазмолітики, прокінетики, кислотознижуючі, антидепресанти тощо) ФГПР у дітей на сьогодні мають різноспрямований характер [6, 14, 16, 48].

Висновки

Однією з актуальних медико-соціальних проблем педіатрії сьогодення є ФГПР, поширеність яких зростає через виклики сучасності та суттєво знижує якість життя хворих. Дитяче населення є найвразливішою категорією громадян України щодо впливу та наслідків війни і пов'язаного з нею стресу. У зв'язку з цим існує необхідність у подальших дослідженнях, спрямованих на розробку підходів щодо лікування ФГПР, асоційованих з порушеннями емоційно-вольової сфери, що обумовлені стресом, у дітей, які б мали модулюючий вплив на вісь «головний мозок — кишечник». Триптофан та його метаболіти 5-НТ, MEL можуть розглядатися як саплементації при комплексному лікуванні зазначеної патології.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Volosovets OP, Kryuchko TO, Marushko YuV, Shadrin OH, Volosovets TM et al. Pathomorphosis of diseases of the digestive system allergic and non-allergic genesis in children of Ukraine in the dynamics of 25 years of observation. *World of Medicine and Biology*. 2022;3(81):40-45. doi: 10.26724/2079-8334-2022-3-81-40-45.
2. Shlieienkova HO, Shevchenko NS, Tsiura OM, Krutenko NV, Voloshyn KV et al. Analysis of the structure of comorbidity in children with gastrointestinal tract pathologies. *Modern gastroenterology*. 2023;6(134):21-26. doi: http://doi.org/10.30978/MG-2023-6-21.
3. Белоусова О.Ю., Зімницька Т.В., Казарян Л.В. Оцінка якості життя в дітей із поєднанням функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2023;1(129):23-27. doi: 10.15574/SP.2023.129.23.
4. Brodwall A, Brekke M. Children's and adolescents' experiences with functional abdominal pain: a qualitative study in Norway. *BMJ Open*. 2021 Sep 13;11(9):e048949. doi: 10.1136/bmjopen-2021-048949.
5. Vernon-Roberts A, Alexander I, Day AS. Systematic Review of Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders (Rome IV Criteria). *J. Clin. Med*. 2021;10(21):5087. https://doi.org/10.3390/jcm10215087.
6. Ding FCL, Karkhaneh M, Zorzela L, Jou H, Vohra S. Probiotics for paediatric functional abdominal pain disorders: A rapid review. *Paediatr Child Health*. 2019 Sep;24(6):383-394. doi: 10.1093/peh/pxz036.
7. Індекс майбутнього (Індекс добробуту дітей). Укрінформ. [Internet]. 2024 р. Лютий 28 [cited 2024 May 2]. Доступно за: https://www.ukrinform.ua/rubric-society/3833388-riven-dobrobutu-ditej-v-ukraini-visij-serednogo.html.
8. Volosovets OP, Vyhovska OV, Kryvopustov SP, Mozyrska OV, Yemets OV et al. Problems of providing medical care to children of Ukraine as a result of russian aggression. *Child's Health*. 2023;18(3):9-13. DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.3.2023.1578.
9. Volosovets OP, Kryuchko TO, Chernyshova OE, Volosovets AO, Trachuk LE et al. Changes in the morbidity and prevalence of mental and behavioral disorders of children living in the warzone in eastern Ukraine. *World of Medicine and Biology*. 2021;2(76):12-17. doi: 10.26724/2079-8334-2021-2-76-12-17.
10. Швец О.В. Патогенетично-орієнтована терапія функціональних гастроінтестинальних розладів. *Медицина газета «Здоров'я України 21 сторіччя»*. 2023;19/1(556):40-41.

11. Baaleman DF, Di Lorenzo C, Benninga MA, Saps M. The Effects of the Rome IV Criteria on Pediatric Gastrointestinal Practice. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020;22(5):21. <https://doi.org/10.1007/s11894-020-00760-8>.
12. Майданник В.Г. Функціональні гастроінтестинальні розлади в дітей: що нового? *Медична газета «Здоров'я України».* 2016;17(390):52-55.
13. Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szigethy E, Törnblom H et al. *Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report.* *Gastroenterology.* 2018 Mar;154(4):1140-1171.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2017.11.279.
14. Thapar N, Benninga MA, Crowell MD, Di Lorenzo C, Mack I et al. Paediatric functional abdominal pain disorders. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Nov 5;6(1):89. doi: 10.1038/s41572-020-00222-5.
15. Антупкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Марушко Р.В., Волосовець О.П., Дудіна О.О. Ситуаційний аналіз первинної медичної допомоги дітям України. *Здоров'я дитини.* 2020;15(6):399-408. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.6.2020.215525>.
16. Friesen C, Colombo JM, Deacy A, Schurman JV. An Update on the Assessment and Management of Pediatric Abdominal Pain. *Pediatric Health Med Ther.* 2021 Aug 6;12:373-393. doi: 10.2147/PHMT.S287719.
17. Heuckendorff S, Johansen MN, Overgaard C, Johnsen SP, Thomsen JL et al. Six-year-old children had greater risks of functional gastrointestinal disorders if their parents had mental health conditions. *Acta Paediatr.* 2022 Oct;111(10):2029-2037. doi: 10.1111/apa.16459.
18. Karunanayake A, Rajindrajith S, de Silva HA, Gunawardena S, Devanarayana NM. Autonomic functions and gastric motility in children with functional abdominal pain disorders. *World J Gastroenterol.* 2019 Jan 7;25(1):95-106. doi: 10.3748/wjg.v25.i1.95.
19. Gordon M, Benninga MA, Borlack R, Borrelli O, Chogle A et al. ESPGHAN and NASPGHAN 2023 protocol for paediatric FAPD treatment guidelines (standard operating procedure). *BMJ Paediatr Open.* 2023 Dec 20;7(1):e002166. doi: 10.1136/bmjpo-2023-002166.
20. Каруліна Ю.В. Клінічні прояви порушень моторної функції верхнього відділу травного каналу в дітей із вегетативною дисфункцією. *Здоров'я дитини.* 2020;5(15):302-308. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.5.2020.211439>.
21. Volosovets OP, Bolbot YuK, Volosovets AO, Trachuk LE, Kryvorustov SP et al. Dynamics of incidence of mental and behavior disorders in children of Ukraine: a 25-years' observation experience. *Medicini perspektivi.* 2020;25(2):48-54. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.2.206352>.
22. Keefer L, Palsson OS, Pandolfino JE. Best Practice Update: Incorporating Psychogastroenterology into Management of Digestive Disorders. *Gastroenterology.* 2018 Apr;154(5):1249-1257. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.045.
23. Reed B, Buzenski J, van Tilburg MAL. Implementing psychological therapies for gastrointestinal disorders in pediatrics. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 Nov;14(11):1061-1067. doi: 10.1080/17474124.2020.1806055.
24. Семен М.О., Личковська О.Л. Рівень особистісної тривожності та соматизації у дітей з синдромом подразненого кишечника. *Здоров'я дитини.* 2023;18(1):53-59 doi: 10.22141/2224-0551.18.1.2023.1559.
25. Cinquetti M, Dargenio V, Fingerle M, Marchiotta C, Biasin M et al. Role of social media use in onset of functional gastrointestinal disorders in children. *Clin Exp Pediatr.* 2023 Jun;66(6):226-232. doi: 10.3345/ser.2022.00843.
26. Güven B, Gülerman F, Akyüz E, Aydın G. Emotional dysregulation in adolescents with functional gastrointestinal disorders. *Arab J Gastroenterol.* 2020 Mar;21(1):24-27. doi: 10.1016/j.ajg.2020.02.002.
27. Bradshaw S, Brinkley A, Scanlan B, Hopper L. The burden and impact of recurrent abdominal pain — exploring the understanding and perception of children and their parents. *Health Psychol Behav Med.* 2022 Sep 21;10(1):888-912. doi: 10.1080/21642850.2022.2121710.
28. Hollier JM, van Tilburg MAL, Liu Y, Czynzewski DI, Self MM et al. Multiple psychological factors predict abdominal pain severity in children with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2019 Feb;31(2):e13509. doi: 10.1111/nmo.13509.
29. Хаустова О.О. Психосоматичні маски тривоги. *Укр. мед. часопис.* 2019;4/1(132) — VI/VII:53-60. doi: 10.32471/umj.1680-3051.132.160744.
30. Schiopu CG, Stefanescu C, Bolos A, Diaconescu S, Gilca-Blancariu GE et al. Functional Gastrointestinal Disorders with Psychiatric Symptoms: Involvement of the Microbiome-Gut-Brain Axis in the Pathophysiology and Case Management. *Microorganisms.* 2022 Nov 7;10(11):2199. doi: 10.3390/microorganisms10112199.
31. Sarkar S, Choudhury S, Balasundaram S, Balasubramanian SP. Depression and anxiety associated with functional bowel disorders and its impact on quality of life: A cross-sectional study. *Ind Psychiatry J.* 2020 Jan-Jun;29(1):68-75. doi: 10.4103/ipj.ipj_59_18.
32. Yao X, Yang Y, Zhang S, Shi Y, Zhang Q et al. The impact of overlapping functional dyspepsia, belching disorders and functional heartburn on anxiety, depression and quality of life of Chinese patients with irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2020 Jul 6;20(1):209. doi: 10.1186/s12876-020-01357-1.
33. Чабан О.С., Хаустова О.О. Медико-психологічні наслідки дистресу війни в Україні: що ми очікуємо та що потрібно врахувати при наданні медичної допомоги. *Укр. мед. часопис.* 2022;4(150). doi: 10.32471/umj.1680-3051.150.232297.
34. Хайтович М.В. Фармакологічна корекція стрес-індукованих вегетативних розладів та безсоння у дітей. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2018;8(102):38-43. doi: 10.22141/2224-0713.8.102.2018.153541.
35. Repova K, Vaka T, Krajcirovicova K, Stanko P, Aziriova S et al. Melatonin as a Potential Approach to Anxiety Treatment. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 19;23(24):16187. doi: 10.3390/ijms232416187.
36. Страшок Л.А., Рак Л.І., Даниленко Г.М., Єщенко А.В., Кашина-Ярмак В.Л. та ін. Вплив стресу на підлітків під час статевого дозрівання (частина 1). *Здоров'я дитини.* 2023;18(5):376-383. doi: 10.22141/2224-0551.18.5.2023.1616.
37. Ortega VA, Mercer EM, Giesbrecht GF, Arrieta MC. Evolutionary Significance of the Neuroendocrine Stress Axis on Vertebrate Immunity and the Influence of the Microbiome on Early-Life Stress Regulation and Health Outcomes. *Front Microbiol.* 2021 Apr 7;12:634539. doi: 10.3389/fmicb.2021.634539.
38. Хаустова О.О., Авраменко О.М. Стрес та тривога: психосоматичний підхід до терапії. *Укр. мед. часопис.* 2023;5(157) — IX/X. doi: 10.32471/umj.1680-3051.157.248382.
39. Mousikou M, Kyriakou A, Skordis N. Stress and Growth in Children and Adolescents. *Horm Res Paediatr.* 2023;96(1):25-33. doi: 10.1159/000521074.
40. Белоусова О.Ю., Казарян Л.В. Фактори ризику розвитку функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей. *Сучасна педіатрія. Україна.* 2022;6(126):62-67. doi: 10.15574/SP.2022.126.62.
41. Tzouvara V, Kupdere P, Wilson K, Matthews L, Simpson A et al. Adverse childhood experiences, mental health, and social functioning: A

- scoping review of the literature. *Child Abuse Negl.* 2023 May;139:106092. doi: 10.1016/j.chiabu.2023.106092.
42. Fusar-Poli P. Integrated Mental Health Services for the Developmental Period (0 to 25 Years): A Critical Review of the Evidence. *Front Psychiatry.* 2019 Jun 7;10:355. doi: 10.3389/fpsy.2019.00355.
43. Gruhn MA, Compas BE. Effects of maltreatment on coping and emotion regulation in childhood and adolescence: A meta-analytic review. *Child Abuse Negl.* 2020 May;103:104446. doi: 10.1016/j.chiabu.2020.104446.
44. Саржевський С.Н. Психологія та патологія емоцій, волі, уваги: навчально-методичний посібник для студентів 4 курсу медичних факультетів зі спеціальностей «Лікувальна справа» та «Педіатрія». Запоріжжя, 2017. 72 с.
45. Semenov O, Semenova N, Fenko M, Zdikhovskiy A, Udot V. Empirical research of the development of the emotional and volitional spheres of older preschool children. *Amazonia Investiga.* 2021;10(48):228-237. doi: <https://doi.org/10.34069/AI/2021.48.12.24>.
46. Bekalu MA, McCloud RF, Viswanath K. Association of Social Media Use with Social Well-Being, Positive Mental Health, and Self-Rated Health: Disentangling Routine Use from Emotional Connection to Use. *Health Educ Behav.* 2019 Dec;46(2_suppl):69-80. doi: 10.1177/1090198119863768.
47. Samuel E, Lahiri S, Hashmi S, Navarro F. Social Media Use in Adolescents with Functional Abdominal Pain. *Front Pediatr.* 2020 Nov 24;8:592972. doi: 10.3389/fped.2020.592972.
48. Oh A, Koehler A, Yonker M, Troester M. Sleep Disorders and Chronic Pain Syndromes in the Pediatric Population. *Semin Pediatr Neurol.* 2023 Dec;48:101085. doi: 10.1016/j.spen.2023.101085.
49. Roeder A. Harvard School of Public Health. Social media use can be positive for mental health and well-being. [Internet]. 2020 Jan 6. [cited 2024 Feb 28]. Available from: <https://www.hsph.harvard.edu/news/features/social-media-positive-mental-health/>.
50. Karim F, Oyewande AA, Abdalla LF, Chaudhry Ehsanullah R, Khan S. Social Media Use and Its Connection to Mental Health: A Systematic Review. *Cureus.* 2020 Jun 15;12(6):e8627. doi: 10.7759/cureus.8627.
51. Wolfers LN, Utz S. Social media use, stress, and coping. *Curr Opin Psychol.* 2022 Jun;45:101305. doi: 10.1016/j.copsyc.2022.101305.
52. Ariatama B, Effendy E, Amin MM. Relationship between Internet Gaming Disorder with Depressive Syndrome and Dopamine Transporter Condition in Online Games Player. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019 Aug 25;7(16):2638-2642. doi: 10.3889/oamjms.2019.476.
53. Dresch-Langley B, Hutt A. Digital Addiction and Sleep. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Jun 5;19(11):6910. doi: 10.3390/ijerph19116910.
54. Jansen J, Shulman R, Ward TM, Levy R, Self MM. Sleep disturbances in children with functional gastrointestinal disorders: demographic and clinical characteristics. *J Clin Sleep Med.* 2021 Jun 1;17(6):1193-1200. doi: 10.5664/jcsm.9166.
55. Xu S, Chen C, Ouyang Z, Duan C, Xu Z et al. Association between multiple sleep dimensions and functional bowel disorders among Chinese college freshmen. *Sleep Med.* 2022 Oct;98:168-173. doi: 10.1016/j.sleep.2021.05.015.
56. Dhopatkar N, Keeler JL, Mutwalli H, Whelan K, Treasure J et al. Gastrointestinal symptoms, gut microbiome, probiotics and prebiotics in anorexia nervosa: A review of mechanistic rationale and clinical evidence. *Psychoneuroendocrinology.* 2023 Jan;147:105959. doi: 10.1016/j.psyneuen.2022.105959.
57. Simpson CA, Mu A, Haslam N, Schwartz OS, Simmons JG. Feeling down? A systematic review of the gut microbiota in anxiety/depression and irritable bowel syndrome. *J Affect Disord.* 2020 Apr 1;266:429-446. doi: 10.1016/j.jad.2020.01.124.
58. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology.* 2021 Apr;160(5):1486-1501. doi: 10.1053/j.gastro.2020.10.066.
59. Gao K, Mu CL, Farzi A, Zhu WY. Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. *Adv Nutr.* 2020 May 1;11(3):709-723. doi: 10.1093/advances/nmz127.
60. Högglund E, Overli O, Winberg S. Tryptophan Metabolic Pathways and Brain Serotonergic Activity: A Comparative Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Apr 8;10:158. doi: 10.3389/fendo.2019.00158.
61. Tao E, Zhu Z, Hu C, Long G, Chen B et al. Potential Roles of Enterochromaffin Cells in Early Life Stress-Induced Irritable Bowel Syndrome. *Front. Cell. Neurosci.* 2022;16:837166. doi: 10.3389/fn-cel.2022.837166.
62. Vahora IS, Tsouklidis N, Kumar R, Soni R, Khan S. How Serotonin Level Fluctuation Affects the Effectiveness of Treatment in Irritable Bowel Syndrome. *Cureus.* 2020 Aug 19;12(8):e9871. doi: 10.7759/cureus.9871.
63. Thijssen AY, Mujagic Z, Jonkers DM, Ludidi S, Keszthelyi D et al. Alterations in serotonin metabolism in the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Jan;43(2):272-82. doi: 10.1111/apt.13459.
64. Matis L, Daina LG, Maris L, Ghitea TC, Trifan DF et al. Variety of Serotonin Levels in Pediatric Gastrointestinal Disorders. *Diagnostics (Basel).* 2023 Dec 15;13(24):3675. doi: 10.3390/diagnostics13243675.
65. Najjar SA, Hung LY, Margolis KG. Serotonergic Control of Gastrointestinal Development, Motility, and Inflammation. *Compr Physiol.* 2023 Jun 26;13(3):4851-4868. doi: 10.1002/cphy.c220024.
66. Guzel T., Mirowska-Guzel D. The Role of Serotonin Neurotransmission in Gastrointestinal Tract and Pharmacotherapy. *Molecules.* 2022. Mar;27(5):1680. doi: 10.3390/molecules27051680.
67. Keating DJ, Spencer NJ. What is the role of endogenous gut serotonin in the control of gastrointestinal motility? *Pharmacol Res.* 2019 Feb;140:50-55. doi: 10.1016/j.phrs.2018.06.017.
68. Roth W, Zadeh K, Vekariya R, Ge Y, Mohamadzadeh M. Tryptophan Metabolism and Gut-Brain Homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 15;22(6):2973. doi: 10.3390/ijms22062973.
69. Barnes NM, Ahern GP, Becamel C, Bockaert J, Camilleri M, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CX. Classification of Receptors for 5-hydroxytryptamine; Pharmacology and Function. *Pharmacol Rev.* 2021 Jan;73(1):310-520. doi: 10.1124/pr.118.015552.
70. Fakhfouri G, Rahimian R, Dyhrfeld-Johnsen J, Zirak MR, Beaulieu JM. 5-HT3 Receptor Antagonists in Neurologic and Neuropsychiatric Disorders: The Iceberg Still Lies beneath the Surface. *Pharmacol Rev.* 2019 Jul;71(3):383-412. doi: 10.1124/pr.118.015487.
71. Kurin M, Cooper G. Irritable bowel syndrome with diarrhea: Treatment is a work in progress. *Cleve Clin J Med.* 2020 Jul 31;87(8):501-511. doi: 10.3949/ccjm.87a.19011.
72. Israelyan N, Del Colle A, Li Z, Park Y, Xing A et al. Effects of Serotonin and Slow-Release 5-Hydroxytryptophan on Gastrointestinal Motility in a Mouse Model of Depression. *Gastroenterology.* 2019 Aug;157(2):507-521.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.022.
73. Bezerra AN, Peixoto CL, Lopes SC, Bruin VMS, Bruin PFC et al. The double burden of malnutrition and environmental enteric dysfunction as potential factors affecting gut-derived melatonin in children under adverse environments. *Front Nutr.* 2023 Nov 27;10:1217173. doi: 10.3389/fnut.2023.1217173.
74. Söderquist F, Sundberg I, Ramklint M, Widerström R, Hellström PM et al. The Relationship Between Daytime Salivary Melatonin and Gastro-

- intestinal Symptoms in Young Adults Seeking Psychiatric Care. *Psychosom Med.* 2019 Jan;81(1):51-56. doi: 10.1097/PSY.0000000000000644.
75. Zhao ZX, Yuan X, Cui YY, Liu J, Shen J et al. Melatonin Mitigates Oxazolone-Induced Colitis in Microbiota-Dependent Manner. *Front Immunol.* 2022 Jan 18;12:783806. doi: 10.3389/fimmu.2021.783806.
76. Vaccaro R, Casini A, Severi C, Lamazza A, Pronio A et al. Serotonin and Melatonin in Human Lower Gastrointestinal Tract. *Diagnostics (Basel).* 2023 Jan 5;13(2):204. doi: 10.3390/diagnostics13020204.
77. Molcan L, Sutovska H, Okuliarova M, Senko T, Krskova L et al. Dim light at night attenuates circadian rhythms in the cardiovascular system and suppresses melatonin in rats. *Life Sci.* 2019 Aug 15;231:116568. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116568.
78. Miranda-Riestra A, Estrada-Reyes R, Torres-Sanchez ED, Carreno-Garcia S, Ortiz GG et al. Melatonin: A Neurotrophic Factor? *Molecules.* 2022 Nov 10;27(22):7742. doi: 10.3390/molecules27227742.
79. Pham L, Baiocchi L, Kennedy L, Sato K, Meadows V et al. The interplay between mast cells, pineal gland, and circadian rhythm: Links between histamine, melatonin, and inflammatory mediators. *J Pineal Res.* 2021 Mar;70(2):e12699. doi: 10.1111/jpi.12699.
80. Pal PK, Sarkar S, Chattopadhyay A, Tan DX, Bandyopadhyay D. Enterochromaffin cells as the source of melatonin: key findings and functional relevance in mammals. *Melatonin Research.* 2019 Dec;2(4):61-82. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.32794/mr11250041>.
81. Cipolla-Neto J, Amaral FGD. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocr Rev.* 2018 Dec 1;39(6):990-1028. doi: 10.1210/er.2018-00084.
82. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E et al. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol.* 2017 Apr;15(3):434-443. doi: 10.2174/1570159X14666161228122115.
83. Fowler S, Hoedt EC, Talley NJ, Keely S, Burns GL. Circadian Rhythms and Melatonin Metabolism in Patients with Disorders of Gut-Brain Interactions. *Front Neurosci.* 2022 Mar 9;16:825246. doi: 10.3389/fnins.2022.825246.
84. Hyun MK, Baek Y, Lee S. Association between digestive symptoms and sleep disturbance: a cross-sectional community-based study. *BMC Gastroenterol.* 2019 Feb 19;19(1):34. doi: 10.1186/s12876-019-0945-9.
85. Colombo JM, Deacy AD, Schurman JV, Friesen CA. Heartburn in children and adolescents in the presence of functional dyspepsia and/or irritable bowel syndrome correlates with the presence of sleep disturbances, anxiety, and depression. *Medicine (Baltimore).* 2021 Apr 2;100(13):e25426. doi: 10.1097/MD.00000000000025426.
86. Park JK, Huh KC, Kwon JG, Jung KW, Oh JH et al. Sleep disorders in patients with functional dyspepsia: A multicenter study from the Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Mar;36(3):687-693. doi: 10.1111/jgh.15198.
87. Ahmad SB, Ali A, Bilal M, Rashid SM, Wani AB et al. Melatonin and Health: Insights of Melatonin Action, Biological Functions, and Associated Disorders. *Cell Mol Neurobiol.* 2023 Aug;43(6):2437-2458. doi: 10.1007/s10571-023-01324-w.
88. Sundberg I, Rasmusson AJ, Ramklint M, Just D, Ekselius L et al. Daytime melatonin levels in saliva are associated with inflammatory markers and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology.* 2020 Feb;112:104514. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.104514.
89. Minich DM, Henning M, Darley C, Fahoum M, Schuler CB et al. Is Melatonin the “Next Vitamin D?”: A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements. *Nutrients.* 2022 Sep 22;14(19):3934. doi: 10.3390/nu14193934.
90. Chen KH, Zeng BY, Zeng BS, Sun CK, Cheng YS et al. The efficacy of exogenous melatonin supplement in ameliorating irritable bowel syndrome severity: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Formos Med Assoc.* 2023 Mar;122(3):276-285. doi: 10.1016/j.jfma.2022.10.001.
91. Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe.* 2018 Jun 13;23(6):716-724. doi: 10.1016/j.chom.2018.05.003.
92. Rankin LC, Kaiser KA, de Los Santos-Alexis K, Park H, Uhlemann AC et al. Dietary tryptophan deficiency promotes gut RORγt+ Treg cells at the expense of Gata3+ Treg cells and alters commensal microbiota metabolism. *Cell Rep.* 2023 Mar 28;42(3):112135. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112135.
93. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, Jacka F, Sánchez-Villegas A et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry.* 2019 Jul;24(7):965-986. doi: 10.1038/s41380-018-0237-8.
94. Parletta N, Zarnowiecki D, Cho J, Wilson A, Bogomolova S et al. A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFIMED). *Nutr Neurosci.* 2019 Jul;22(7):474-487. doi: 10.1080/1028415X.2017.1411320.
95. Rahmani P, Ghouran-Orimi A, Motamed F, Moradzadeh A. Evaluating the effects of probiotics in pediatrics with recurrent abdominal pain. *Clin Exp Pediatr.* 2020 Dec;63(12):485-490. doi: 10.3345/cep.2019.01613.
96. Jadresin O, Hojsak I, Misak Z, Kekez AJ, Trbojevic T et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in the Treatment of Functional Abdominal Pain in Children: RCT Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Jun;64(6):925-929. doi: 10.1097/MPG.0000000000001478.
97. Dipasquale V, Palermo L, Barbalace A, Tumminello G, Romano C. Randomised controlled trial of melatonin for paediatric functional abdominal pain disorders. *J Paediatr Child Health.* 2023 Mar;59(3):458-463. doi: 10.1111/jpc.16323.
98. Maragkoudaki M, Chouliaras G, Orel R, Horvath A, Szajewska H et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and a placebo both significantly reduced symptoms in children with functional abdominal pain. *Acta Paediatr.* 2017 Nov;106(11):1857-1862. doi: 10.1111/apa.13992.

Отримано/Received 10.04.2024

Рецензовано/Revised 19.04.2024

Прийнято до друку/Accepted 30.04.2024 ■

Information about authors

Natalia Sliusar, Assistant, Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: natalia.sliusar.p2@gmail.com; phone: +380 (96) 525-42-12; <https://orcid.org/0000-0002-7712-4461>

Olexandr P. Volosovets, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: avolosovets@gmail.com; phone: +380 (50) 900-49-56; <https://orcid.org/0000-0001-7246-0768>

Sergii Kryvopustov, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergii.kryvopustov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8561-0710>

Svitlana D. Saltanova, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: saltanovas@ukr.net; phone: +380 (96) 696-14-1; <https://orcid.org/0000-0002-4828-9339>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

N.A. Sliusar, O.P. Volosovets, S.P. Kryvopustov, S.D. Saltanova
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The effect of neurotransmitters on the course of functional gastrointestinal disorders associated with emotional volitional disturbances caused by stress in children

Abstract. Background. The medico-social significance of functional gastrointestinal disorders (FGID) in children is due to their prevalence and impact on the quality of life of patients. According to the biopsychosocial model, FGID are heterogeneous diseases that arise as a result of a complex interaction of biological, psychoemotional, and psychosocial factors. **Objective:** based on the generalization of available literature data, to highlight the influence of serotonin and melatonin neurotransmitters on the course of FGIR associated with emotional volitional disturbances caused by stress in children. **Materials and methods.** Modern domestic and international scientific literature on the influence of serotonin and melatonin on the course of FGIR associated with emotional volitional disturbances caused by stress in children was reviewed and analyzed. To search for literary sources, the Scopus, PubMed, ResearchGate, Wiley Online Library, and Google Scholar databases were studied for 2016–2024, a total of 98 sources. **Results.** Modern etiopathogenetic factors for the occurrence of FGIR in children are described, with the key components of their biopsychosocial model highlighted. The influence of stressors on the development of mental disorders in children with FGIR, in particular emotional and volitional

changes, is considered. We have demonstrated the role of serotonin and melatonin in the regulation of mood, emotions, sleep, behavior, anxiety, depression, etc. The importance of these neurotransmitters in the occurrence of gastrointestinal symptoms in FGIR is highlighted with modern approaches to the management of children with FGIR associated with emotional volitional disturbances caused by stress being considered. A promising therapeutic direction is identified — the use of supplements of certain neurotransmitters (in particular, serotonin and melatonin) in children with this pathology. **Conclusions.** The analyzed literature data demonstrate the heterogeneity of FGIR in children and the importance of stressors in their development. Neurotransmitters play a significant role in the formation of the response to stress and the course of FGIR associated with emotional volitional disturbances caused by stress in children. Data on the effectiveness of serotonin and melatonin supplementation in children with FGIR are few, so there is a need for further research on this issue in order to improve the effectiveness of treatment and the quality of life of these patients.

Keywords: children; melatonin; serotonin; stress; tryptophan; functional gastrointestinal disorders; review



Аберантне метилювання ДНК, пов'язане з розвитком метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки

Резюме. Літературний огляд присвячений висвітленню ключового епігенетичного механізму, що контролює активність транскрипції генів, відіграє вирішальну роль у формуванні геномного імпринтингу, сайленсингу генів, інактивації X-хромосоми, сплайсингу РНК, репарації ДНК, клітинному диференціюванні й перепрограмуванні клітин, а також визначає виникнення, розвиток стеатотичного ураження печінки і метаболічних порушень, — метилювання ДНК. Метилювання цитозиндинуклеотиду (СрG) ДНК буває двох видів: метилювання *de novo* СрG, яке здійснюють райтери 5mC ДНК — ДНК-метилтрансферази (DNA-(cytosine-5)-methyltransferase — DNMT) 3a і 3b, і підтримуюче метилювання ДНК, що виконує DNMT1 під час реплікації ДНК. Встановлено, що підтримуюче метилювання ДНК дозволяє зберігати в клітинах нової генерації патерн метилювання, характерний для клітин-попередників, а метилювання ДНК тіла гена асоційоване з підвищеною його експресією. Активне деметилювання 5mC здійснюється діоксигеназами ТЕТ, ензиматичними представниками яких є ТЕТ1, ТЕТ2 і ТЕТ3. Продемонстровано, що аберантне метилювання нуклеотидів ДНК безпосередньо пов'язане з активністю синтезу ліпідів, ступенем оксидативного стресу, розвитком стеатозу печінки, низькорівневого запалення, інсулінорезистентності й прогресуванням фіброзу печінки. Автори детально подали функції та особливості ДНК-метилтрансфераз, ластиків і ридерів сайтів 5mC; можливі порушення балансу активності райтерів і ластиків 5mC ДНК; ландшафт і патерни метилювання ДНК; клінічне значення сигнатур метилювання ДНК при метаболічно-асоційованій жировій хворобі печінки. У хворих на метаболічно-асоційовану жирову хворобу печінки спостерігається глобальне гіпометилювання геному — як мінімум 55 генів. Автори наголошують на тому, що використання сигнатур метилювання ДНК є перспективним напрямом ранньої діагностики та прогнозування перебігу метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки, тоді як вивчення молекулярних компонентів механізмів метилювання ДНК, що беруть участь у регуляції експресії генів, залежності їх активності від впливу експозиції дозволить персоналізувати й удосконалити рекомендації щодо модифікації способу життя та дієти у хворих з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки.

Ключові слова: діти; ожиріння; метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки; метилювання ДНК

Вступ

Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЗХП) у дітей являє собою нозологічну одиницю, виникнення і прогресування якої обумовлене взаємодією різних генетичних факторів. Ключовими генетичними механізмами, які визначають виникнення, розвиток стеатотичного ураження печінки і метаболічних порушень, є мутації генів і епігенетичні механізми: метилювання ДНК, посттрансляційні мо-

дифікації гістонів, а також вплив некодуючих РНК [1–5]. Епігенетичні механізми змінюють рівень експресії генів без зміни послідовності нуклеотидів ДНК [6]. Епігенетичні механізми модулюють рівень експресії генів за допомогою зміни доступності структури гена РНК-полімерази всередині хроматину. Вважають, що зміна епігенетичних патернів може призвести як до прогресування, так і до регресу МАЗХП. Одним з епігенетичних механізмів, порушення якого асоційоване

з виникненням різних патологічних станів, є метилювання ДНК. Продемонстровано, що аберантне метилювання нуклеотидів ДНК безпосередньо пов'язане з активністю синтезу ліпідів, ступенем оксидативного стресу, розвитком стеатозу печінки, низькорівневого запалення, інсулінорезистентності й прогресуванням фіброзу печінки [3, 7–10].

Метилювання ДНК

Метилювання цитозиндинуклеотиду (CpG) ДНК є найбільш вивченим серед епігенетичних механізмів і відіграє найважливішу роль у багатьох біологічних процесах.

Патерни метилювання ДНК у ссавців створюються в результаті високоорганізованого процесу, обумовленого функціонуванням механізмів метилювання і деметилювання геному. Метилювання ДНК являє собою ковалентне додавання метильної групи до 5-го атому вуглецю цитозину з утворенням 5-метилцитозину (5mC), зазвичай у ділянках, багатих на цитозин-гуанін-динуклеотиди, відомі як CpG-острівці (CpG

islands — CGI). Уперше 5mC були продемонстровані в бацили *Mycobacterium tuberculosis* у 1925 році [11]. Проте лише в 1975 році Robin Holliday з John Pugh [12] і Arthur Riggs [13] навели дані щодо впливу метилювання ДНК на транскрипцію генів і визначили його як базовий епігенетичний механізм.

У ссавців метилювання ДНК забезпечується перенесенням метильної групи (CH₃) із S-аденозилметіоніну (SAM/AdoMet) на цитозин, присутній на сайті CpG (цитозин-фосфат-гуанін-динуклеотид) ДНК (рис. 1) [14].

Метилювання 5-го атому вуглецю цитозину здійснюють райтери 5mC ДНК — ДНК-метилтрансферази (DNA-(cytosine-5)-methyltransferase — DNMT). Видалення метильних груп з цитозину ДНК виконують спеціальні ферментні ластики — метилцитозиндіоксигенази ТЕТ (ten-eleven translocation). Сайти 5mC ДНК розпізнають метил-CpG-зв'язуючі протеїни, або ридери (табл. 1) [15].

Розрізняють два види метилювання ДНК: метилювання *de novo* CpG, яке здійснюють DNMT3a і DNMT3b, і підтримуюче метилювання ДНК — копіювання метилювання шаблонного (материнського) ланцюжка ДНК на реплікований (дочірній) ланцюжок ДНК, що виконує DNMT1 під час реплікації ДНК. Метилювання *de novo* забезпечує перерозподіл маркерів метилювання ДНК у періоді диференціювання клітин. Підтримуюче метилювання ДНК дозволяє зберігати в клітинах нової генерації патерн метилювання, характерний для клітин-попередників. Активне деметилювання (гідроксиметилювання) 5mC здійс-

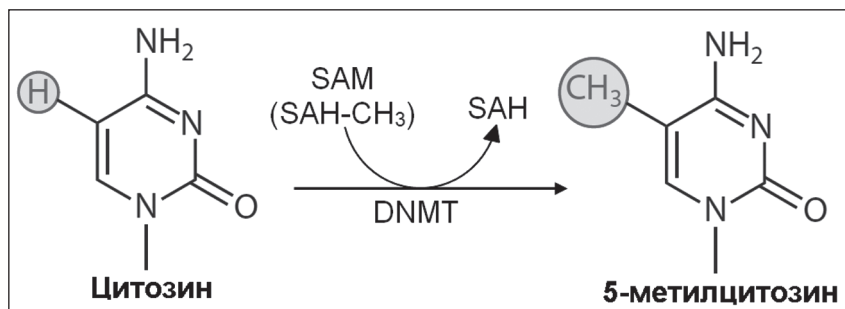


Рисунок 1. Передача метильної групи CH₃ від донора S-аденозилметіоніну на цитозин [14; модифікація]

Таблиця 1. Функції та особливості ДНК-метилтрансфераз, ластиків і ридерів сайтів 5mC [16]

Ген	Назва гена	Функції	Субстрат	Фенотип мишей з нокаутом гена (база даних MGI)
1	2	3	4	5
Райтери (ДНК-метилтрансферази)				
<i>DNMT1</i>	ДНК-метилтрансфераза-1	Метилювання новореplikованого ланцюжка ДНК	Гемиметильована ДНК	Затримка внутрішньоутробного розвитку, смерть настає в ембріональному періоді
<i>DNMT2</i>	ДНК-метилтрансфераза-2	Низька ДНК-метилтрансферазна активність; РНК (тРНК)-метилтрансферазна активність	Цитозин 38 транспортної РНКAsp	Відсутність особливого фенотипу. Спостерігається зниження відносного вмісту природних клітин-кілерів у периферичній крові
<i>DNMT3A</i>	ДНК-метилтрансфераза-3A	Метилювання <i>de novo</i> ДНК	Переважно неметильована і гемиметильована ДНК	Нормальний внутрішньоутробний розвиток, проте до чотириричного віку відзначається летальний кінець
<i>DNMT3B</i>	ДНК-метилтрансфераза-3B	Метилювання <i>de novo</i> ДНК	Переважно неметильована і гемиметильована ДНК	Азооспермія в гомозиготних особин чоловічої статі, гетерозиготні плоди гомозиготних самок гинуть у середині терміну гестації
<i>DNMT3L</i>	ДНК-метилтрансфераза-3L	Кофактор, який потрібний для метилювання <i>de novo</i> ДНК		

Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5
Ластики (цитозиндіоксигенази TET)				
<i>TET1-3</i>	Альфа-кетоглутарат- і Fe ²⁺ /α-кетоглукорат-залежні діоксигенази сімейства AlkB	Окислення метильної групи на 5-му атомі вуглецю цитозину сайту CpG	Метильований сайт CpG	
Ридери (метил-CpG-зв'язуючі протеїни)				
<i>MeCP2</i>	Метил-CpG-зв'язуючий протеїн-2	Репресія транскрипції	Симетричні 5meCpG; A/T-багаті послідовності поруч з 5meCpG	Прояви подібні до синдрому Ретта в гомозиготних самок мишей або гемізіготних самців мишей
<i>MBD1</i>	Протеїн 1, що містить метил-CpG-зв'язуючий домен	Репресія транскрипції	5meCpG у регіонах TCGCA і TGCGCA послідовностей	Дефекти розвитку гіпокампа, зниження диференціювання нейронів, порушення просторового навчання і збільшення геномної нестабільності
<i>MBD2</i>	Протеїн 2, що містить метил-CpG-зв'язуючий домен	Репресія та активація транскрипції	5meCpG	Миші життєздатні й фертильні; пригнічення туморогенезу
<i>MBD3</i>	Протеїн 3, що містить метил-CpG-зв'язуючий домен	Компонент Mi-2/NuRD комплексу; репресія транскрипції		Смерть настає в ембріональному періоді через відсутність диференціювання плюрипотентних клітин
<i>MBD4</i>	Протеїн 4, що містить метил-CpG-зв'язуючий домен	BER ДНК-глікозилювання, апоптоз; репресія транскрипції	Симетричні 5meCpG	Миші життєздатні й фертильні
<i>KAISO/ZBTB33</i>	KAISO/протеїн 33, що містить домен цинкового пальця і домен BTB	Репресія транскрипції; супресія Wnt сигнального шляху	Спарені сайти 5meCpG, розташовані в безпосередній близькості, переважно в тандемі	Миші життєздатні й фертильні; пригнічення туморогенезу
<i>ZBTB4</i>	Протеїн 4, що містить домен цинкового пальця і домен BTB	Репресія транскрипції	Висока специфічність зв'язування з єдиним метильованим CpG і неметильованою послідовністю CC/TGCCATC	
<i>ZBTB38</i>	Протеїн 38, що містить домен цинкового пальця і домен BTB	Репресія транскрипції	Єдиний метильований CpG	
<i>UHRF1</i>	Протеїн 1, що містить убіквітин-подібний PHD домен і домен 1 пальця RING	Кофактор метилювання ДНК; регуляція транскрипції; E3 убіквітин-лігазна активність для гістону H3	Геміметильована ДНК	Смерть настає в ембріональному періоді, затримка росту, різні вади розвитку через суттєвий дефіцит глобального та локального метилювання ДНК
<i>UHRF2</i>	Протеїн 2, що містить убіквітин-подібний PHD домен і домен 1 пальця RING	E3 убіквітин-лігазна активність; SUMO E3 лігазна активність, рекогніція 5hmC	Геміметильована ДНК	

снюється діоксигеназами TET. Сімейство TET включає три ензиматичних представники: TET1, TET2 і TET3, які належить до суперсімейства Fe²⁺/α-кетоглюкорат-залежних діоксигеназ. Усі білки TET мають один основний каталітичний домен на C-термінальному регіоні. На N-термінальному регіоні протеїнів TET1 і TET3, але не TET2 розташований домен CXXC, якій надає цим протеїнам здатність безпосередньо зв'язуватися з ДНК. У результаті функціонування діоксигеназ TET маркер 5mC окислюється до 5-гідроксиметилцитозину (5hmC). Формування 5hmC є першим кроком у деметилюванні маркера 5mC. У подальшому діоксигенази TET1 і TET3 зв'язуються з 5hmC за допомогою домену CXXC і окислюють 5hmC до 5-карбоксилцитозину (5caC) і 5-формілцитозину (5fC). Модифікації 5hmC, 5fC і 5caC є проміжними продуктами в процесі деметилювання ДНК (рис. 2) [17–21].

Неметильовані острівці CpG забезпечують взаємодію промоторів генів з різними факторами транскрипції, що контролюють активацію гена, а гіперметилювання регуляторних елементів перешкоджає експресії гена, у той час як метилювання ДНК тіла гена асоційоване з підвищеною його експресією. Отже, гіперметилювання CpG промоторів генів асоційоване з репресією генів, оскільки метильна група може: 1) блокувати зв'язування факторів транскрипції з ДНК; або 2) діяти як сайт зв'язування для репресорів транскрипції, таких як деацетилази гістонів; тоді як гіперметилювання CpG тіла генів і гіпометилювання промоторів генів дозволяє транскрипцію. Метилювання ДНК контролює активність транскрипції генів, відіграє вирішальну роль у формуванні геномного імпринтингу, сайленсингу генів, інактивації X-хромосоми, сплайсингу РНК, репарації ДНК, клітинному диференціюванні й перепрограмуванні клітин [22, 23].

Порушення балансу активності райтерів і ластиків 5mC ДНК

Порушення балансу активності райтерів DNMT і ластиків TET маркерів 5mC істотно впливає на глобальне або локус-специфічне метилювання ДНК генів,

що беруть участь у ліпідному й вуглеводному обміні, сприяючи розвитку МАЖХП. Зокрема, показано, що зниження активності DNMT1 в експериментальних тварин супроводжується суттєвим гіпометилюванням ДНК у повторюваних послідовностях, особливо в головних і другорядних сателітах, що супроводжується зниженням ступеня триметилювання лізину-9 (H3K9) і лізину-27 (H3K27) гістону H3 у гепатоцитах. З огляду на те, що епігенетичний маркер H3K27me3 хроматину функціонує як регуляторний елемент, подібний до сайленсора, його дефіцит може сприяти літогенезу. Зниження експресії DNMT3a призводить до ослаблення профібrogenного фенотипу в активованих зірчастих клітинах печінки (hepatic stellate cell — HSC). У фіброзній печінці спостерігається збільшення експресії DNMT1, DNMT3A і DNMT3B [24, 24]. Збільшення активності TET у печінці призводить до суттєвих змін транскрипції генів, що індукує трансдиференціювання HSC і, як наслідок, розвиток фіброзу печінки й значних патоморфологічних змін тканини печінки, специфічних для метаболічно-асоційованого стеатогепатиту. Продемонстровано, що підвищення концентрації TET3, одного з ключових ферментів деметилювання ДНК, у сироватці крові пов'язане з більш тяжким ступенем фіброзу печінки. Автори показали, що одночасне визначення концентрації TET3 у сироватці крові й індексу фіброзу 4 суттєво підвищить вірогідність діагностики й прогнозу розвитку фіброзу і цирозу печінки [26, 27].

Ландшафт метилювання ДНК при МАЖХП

У людини метильовано близько 1 % геномної ДНК і близько 4 % залишків цитозину знаходяться в метильованому стані. Ключовою особливістю маркера 5mC є збагачення ним конкретних регіонів і специфічна симетричність розташування 5mCpG динуклеотидів на обох ланцюжках ДНК. У ссавців характерною рисою метилому є убиквітарність метилювання геному. Так, у геномі людини від 60 до 90 % динуклеотидів CpG знаходяться в метильованому стані, утворюючи

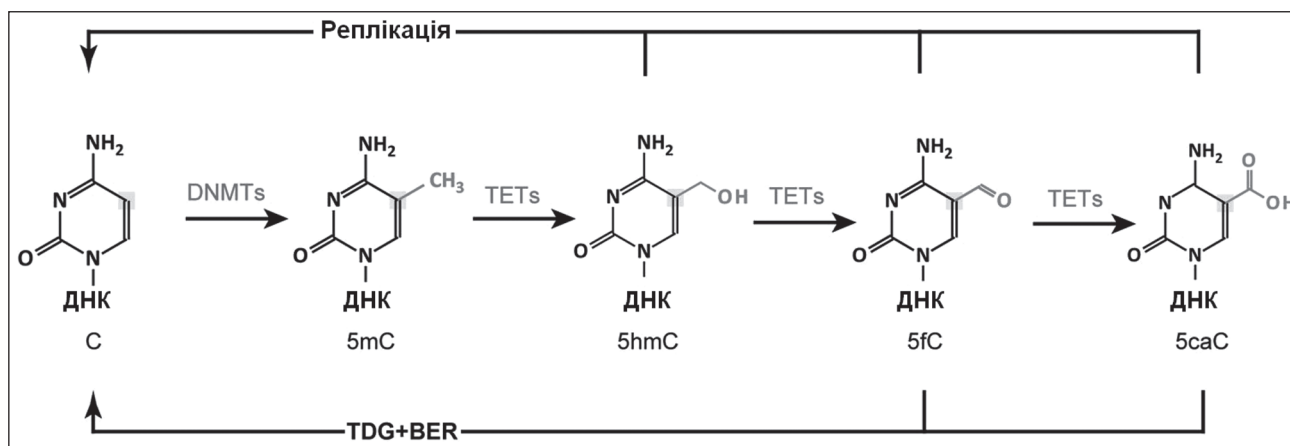


Рисунок 2. Динамічний цикл метилювання і деметилювання ДНК [18]

Примітка: ДНК-метилтрансферази утворюють маркер 5mC, який може бути видалений окисленням, опосередкованим TET, у поєднанні з ексцизією за участю тимін-ДНК-глікозилази (thymine-DNA glycosylase — TDG) і ексцизійною репарацією основ (base excision repair — BER).

глобальний метильований ландшафт з локальними консервативними неметильованими долинами, що спостерігаються в регіонах активних регуляторних елементів, таких як промотори й енхансери [28, 29]. Показано, що маркери 5mC зазвичай розташовуються в гетерохроматичних і повторюваних ділянках геному, а маркери 5hmC накопичуються в тілах генів, що експресуються, і регуляторних енхансерних елементах з диференціальним збагаченням за промоторами в клітинах більшості тканин. Маркери 5hmC у гепатоцитах дорослих індивідуумів надмірно присутні в промоторах генів, що беруть участь в активних катаболічних і метаболічних процесах [30].

Глобальне картування метилому клітини показало, що розподіл метильованих CpG має бімодальний характер: окремо розташовані CpG, як правило, метильовані, а CpG у CGI переважно перебувають у гіпометильованому стані. Унікально гіперметильовані локуси ДНК збагачені CpG-острівцями, мішенями для комплексу POLYCOMB і сайтами зв'язування фактора CTCF (CCCTC-binding factor), тоді як унікально неметильовані локуси в окремих типах клітин переважно розташовуються в енхансерах і містять сайти зв'язування ДНК для транскрипції [31, 32].

У хворих на МАЖХП спостерігається глобальне гіпометильовання геному [33, 34]. Баланс маркерів 5mC/5hmC є динамічним показником рівня активності транскрипції генів печінки і біомаркером стану гепатоцитів [35].

Розвиток МАЖХП супроводжується змінами метильовання як мінімум 55 різних генів [36]. Зокрема, Markus Ahrens та колеги [37] продемонстрували, що в людей з ожирінням і МАЖХП на відміну від здорових індивідуумів диференціально метильовані дев'ять генів ключових ферментів, які беруть участь у проміжному метаболізмі й інсулін-асоційованому сигнальному каскаді, такі як гени піруваткарбоксилази (pyruvate carboxylase — PC), АТФ-цитратліази (ATP citrate lyase — ACLY), фосфоліпази C-γ-1 (phospholipase C gamma 1 — PLCG1), інсуліноподібного фактора росту 1 (insulin like growth factor 1 — IGF1), білка 2, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (insulin like growth factor binding protein 2 — IGFBP2), і протеїнкінази С епсилон (protein kinase C epsilon — PRKCE), передбачуваного поліпептиду N-ацетилгалактозамінілтрансферази-18 (polypeptide N-acetyl galactosaminyltransferase 18 — GALNT18), субодиниці 1 глутаматного іонотропного рецептора дельта (glutamate ionotropic receptor delta type subunit 1 — GRID1) та інозитолгексафосфаткінази-3 (inositol hexakisphosphate kinase 3 — IP6K3). У хворих на МАЖХП більшість диференціально-метильованих ділянок (differentially methylated region — DMR) розташовані в генах, які належать до кластера ліпід-асоційованих генів. Також значна відмінність метильовання ДНК у хворих на МАЖХП відзначається в регіонах генів *APOC4*, *FABP1*, *NPC1L1*, *NR1H3/LXRα*; помірні — у генів *ACOX2*, *ANGPTL3*, *APOA2*, *APOB*, *APOC1*, *APOC3*, *FGF21*, *FOXA2*, *HMGCS2*, *MLXIPL*, *PDK4*, *PPARGC1A*, *SCD*, *SLC2A2*, *SLC27A2*, *SLC47A1*. Крім того, диференціально метильовано 14 генів, які беруть участь в енергетичному обміні [36].

Патерни метильовання ДНК, асоційовані з розвитком МАЖХП

Продемонстровано, що зміни ландшафту метильовання ДНК клітин печінки, лейкоцитів периферичної крові і фрагментів ДНК, які циркулюють у периферичній крові, несуть ризик виникнення і несприятливого розвитку МАЖХП (табл. 2).

Специфічна зміна патернів метильовання цих генів сприяє розвитку й прогресуванню МАЖХП у людей з ожирінням [38, 39].

Також показано, що гіпометильованість CpG26 гена парвіну β (parvin beta — PARVB) і гіперметильованість CpG99 гена протеїну 3, що містить пататин-подібний фосфоліпазний домен (patatin like phospholipase domain containing 3 — PNPLA3), асоційовані з розвитком МАЖХП. Крім того, гіпометильовання гена рецептора 2 фактора росту фібробластів (fibroblast growth factor receptor 2 — FGFR2), каспази-1 (caspase 1 — CASP1) і гіперметильовання гена метіонін-аденозилтрансферази 1A (methionine adenosyltransferase 1A — MAT1A) асоційовані з прогресуючим перебігом МАЖХП [3].

Вплив аберантного метильовання ДНК на розвиток стеатозу печінки

Згідно з результатами метааналізу EWAS, метилом дорослих індивідуумів зі стеатозом печінки відрізняється 22 значущими DMR, які розташовані в регіонах таких генів: *ABCG1*, *ABCG1*, *ASAM*, *COX6A1P2a*, *CPT1A*, *DHCR24*, *GARS*, *LINC00649a*, *LOC100132354a*, *PHGDH*, *RPS6KA2*, *SARS*, *SC4MOL*, *SKI*, *SLC1A5*, *SLC43A1*, *SLC7A11*, *SLC9A3R1*, *SREBF1*, *TBCD*, *TXNIP*, *ZFR2* [40]. Також ідентифіковані DMR у генах довголанцюгової ацил-КоА-синтетази-4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4 — ACSL4), кардіоліпінсинтази-1 (cardiolipin synthase 1 — CRLS1), карнітинпальмітоїлтрансферази 1A (carnitine palmitoyltransferase 1A — CPT1A), протеїну, що містить одиночний Ig і домен TIR (single Ig and TIR domain containing — SIGIRR), білка 1, якій зв'язує одноланцюгову ДНК (single-stranded DNA binding protein 1 — SSBP1) і білка цинкового пальця 622 (zinc finger protein 622 — ZNF622) лейкоцитів периферичної крові хворих на МАЖХП з гістологічно підтвердженим простим стеатозом печінки [41]. Phillip E. Melton та колеги [42] визначили, що метильовання трьох генів *ANK1*, *miR10a*, *PTPRN2* принаймні номінально пов'язане зі стеатозом печінки в підлітків. Становить інтерес, що статус метильовання ДНК гена анкірину-1 (ankyrin 1 — ANK1) у новонароджених корелює з індексом маси тіла (ІМТ) матері, який рееструвався в неї до вагітності [43]. МікроРНК miR10a регулює різні гени, що беруть участь у метаболізмі білків, ліпідів і вуглеводів у печінці. Надекспресія miR10a в гепатоцитах інгібує експресію генів, що беруть участь у синтезі білків, таких як гени-мішені рапаміцину ссавців (mammalian target of rapamycin — mTOR) і рибосомальної протеїнкінази (S6 ribosomal protein S6 kinase — S6K); генів, що беруть участь у синтезі ліпідів, таких як гени білка 1c, що зв'язує регуляторний елемент стеролу (sterol regulatory element binding protein 1c — SREBP1c), синтази жирних кис-

лот (fatty acid synthase — FASN); гена, що бере участь у гліюкогенезі, такого як ген коактиватора 1-альфа γ рецептора, що активується пероксисомним проліфератором (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha — PPARGC1A) [44]. Пригнічення генерації miR10a сприяє розвитку стеатозу печінки. Тирозинова протеїнфосфатаза рецепторного типу N2 (protein tyrosine phosphatase, receptor type N2 — PTPRN2) кодує білок, який є автоантигеном, що бере участь у розвитку ЦД 1-го типу, який локалізується на мембрані везикул, що містять інсулін, із щільним ядром. Протеїн PTPRN2 відіграє важливу роль у секреції інсуліну у відповідь на стимули глюкози. Гіперметилування CpG (cg17429772 та cg158269415) у гені

PTPRN2 асоційовано з високим значенням ІМТ і відношенням талії до стегон (waist-hip ratio — WHR) [45].

Цікаво, що метилування ДНК, можливо, регулює експресію гена *PNPLA3*. Наприклад, у хворих з розвиненою МАЖХП регуляторна ділянка гена *PNPLA3* у гепатоцитах зразків біопсії перебуває в гіперметильованому стані й супроводжується низьким рівнем мРНК *PNPLA3* на відміну від хворих з легкою формою МАЖХП [46].

Продемонстровано, що МАЖХП асоційована з ожирінням і пов'язана зі зміною метилування локусів, гени яких беруть участь в адипогенезі й диференціюванні адипоцитів. Зокрема, з використанням нокаутних підходів було доведено, що численні гени, включно

Таблиця 2. Клінічні асоціації метилування ДНК [38]

Ген (CpG сайт)	Клінічні паралелі
Клітини тканини печінки	
<i>Гіперметилування</i>	
<i>PC</i> (cg04174538), <i>IGF1</i> (cg08806558), <i>GRID1</i> (cg27317356)	МАЖХП
<i>SLC02B1</i>	МАЖХП, фіброз печінки
<i>APO</i> , <i>NPC1L1</i> , <i>STARD</i>	
<i>MT-ND6</i>	
<i>CYP27A1</i> , <i>SLC51A</i> , <i>SLC27A5</i> , <i>SLC02B1</i> , <i>SLC47A1</i>	
<i>MAT1A</i> (cg19423196)	
<i>PPARA</i> , <i>PPARG</i> ,	Специфічно для метаболічно-асоційованого стеатогепатиту, гепатоцелюлярної карциноми
<i>WHSC1</i> (cg03150409), <i>MAML3</i> (cg14497545)	
<i>WDR6</i> (cg13003239), <i>FLCN</i> (cg07138452)	
<i>Гіпометилування</i>	
Глобальне гіпометилування ДНК	Запалення, фіброз печінки, прогресування захворювання
<i>ACLY</i> (cg25687894), <i>PLCG1</i> (cg18347630), <i>PRKCE</i> (cg04035064), <i>GALNTL4</i> (cg16337763), <i>IP6K3</i> (cg10714061)	МАЖХП
<i>TRIM4</i> (cg02756107, cg25591451), <i>PRC1</i> (cg01407062), <i>TUBA1B</i> (cg13709639)	Стеатоз печінки
<i>DPP4</i>	Несприятливий перебіг МАЖХП
<i>BCAT1</i> (cg09800500, cg07479001, cg16490209)	
<i>GRHL</i>	МАЖХП, фіброз печінки
<i>FGFR2</i> (cg01385327), <i>CASP1</i> (cg13802966), <i>TGFβ1</i> , <i>PDGFα</i>	Фіброз печінки
ДНК у периферичній крові	
<i>Гіперметилування</i>	
120 острівців CpG	Фіброз печінки
5 CpG сайтів, у тому числі LINC00649 (cg08309687)	Ризик розвитку МАЖХП і цукрового діабету 2-го типу
<i>PPARG</i>	МАЖХП, фіброз печінки
<i>Гіпометилування</i>	
32 острівці CpG	Фіброз печінки
17 CpG сайтів, у тому числі LINC00649 (cg08309687)	Ризик розвитку МАЖХП і цукрового діабету 2-го типу
<i>SLC7A11</i> (cg06690548)	Стеатоз печінки
<i>ACSL4</i> (cg15536552), <i>CPT1C</i> (cg21604803)	Ризик розвитку МАЖХП

з *DNMT3a*, *TET1*, *TET2*, *C/EBPα*, γ -рецептором, що активується пероксисомним проліфератором (peroxisome proliferator-activated receptors γ — *PPARG*), мають вирішальне значення для правильного адипогенезу. Під час адипогенезу в локусах, що несуть мотив зв'язування *C/EBP*, вибірково знижується рівень метилювання ДНК, якій корелює з активністю адипогенних промоторів та енхансерів. Показано, що фактор транскрипції *C/EBPα* рекрутує ластик *TET3*, який виконує гідроксиметилювання 5mC ДНК у мотиві зв'язування з *C/EBP* і стимулює експресію ключових адипогенних генів. Ектопічна експресія *TET3* посилює диференціювання адипоцитів *in vitro* та *in vivo* і відновлює знижений адипогенний потенціал [47].

Протеїни *PPARγ* та *C/EBPα* безпосередньо активують експресію генів адипоцитів. Інгібування активності експресії генів цих протеїнів супроводжується зниженням вивільнення жирних кислот, що зумовлює підвищення загального вмісту ліпідів у гепатоцитах. Слід зазначити, що рівень метилювання промоторів причинно-значимих генів має тканиноспецифічний характер. Так, у мишей з ожирінням спостерігається відносно низький рівень метилювання CpG промотора гена *Pparγ* в адипоцитах підшкірної жирової тканини і відносно високий рівень його метилювання в адипоцитах вісцеральної жирової тканини [48, 49]. З іншого боку, активність експресії гена *Pparγ* залежить від рівня метилювання кожного з трьох (P1, P2 і P3) промоторів цього гена. Зокрема, метилювання ДНК промотора P3 негативно пов'язане з експресією мРНК *Pparγ* в адипоцитах черевної жирової тканини, тоді як метилювання CpG49 P1 сприяє експресії гена *Pparγ*, принаймні частково, запобігаючи зв'язуванню фактора транскрипції *NRF1* з промотором P1 [50].

Відомо, що дієта з високим вмістом жирів призводить до надмірного збільшення маси тіла, гіперглікемії натще, порушення толерантності до вуглеводів, інсулінорезистентності й перипортального макровезикулярного стеатозу печінки. Стеатоз печінки, викликаний дієтою з високим вмістом жирів, асоційований з оборотним збільшенням маркерів 5hmC у регуляторних елементах генів, що беруть участь у розвитку стеатозу печінки [30]. Так, зниження метилювання гена, асоційованого з жировою масою та ожирінням (fat mass and obesity gene — *FTO*), і гена протеїну 3, подібного до метилтрансферази (methyltransferase like 3 — *METTL3*), з групи метилаз m6A (N-6 аденін-специфічних РНК-метилаз), які вибірково метилюють аміногрупу в C-6 положенні, сприяє розвитку стеатозу печінки. Зниження метилювання гена *METTL3* веде до посилення його експресії в тканині печінки, що в першу чергу сприяє індукції експресії мРНК синтази *FASN* та інгібуванню чутливості гепатоцитів до дії інсуліну [33]. Трансактивація гена *FTO* сприяє акумуляції ліпідів у гепатоцитах; дозріванню білка *SREBP1c*, транскрипції *DFFA*-подібного ефектора *c*, що індуктує загибель клітин (cell death inducing *DFFA* like effector *c* — *SIDEC*) [10].

Дієта з високим вмістом вуглеводів, що веде до розвитку МАЖХП, збільшує вміст 25-гідроксихолестерину в ядрі клітини, що призводить до посилення біосин-

тезу тригліцеридів, активації X-рецептора печінки (liver X receptor — *LXR*) і *DNMT1*. ДНК-метилтрансфераза 1 селективно метилює CpG на промоторних ділянках генів різних сигнальних шляхів, асоційованих з кіназою *PI3K*, *цАМФ*, інсуліном, чим пригнічує їх експресію [51]. Також підвищений рівень метилювання гена *IGFBP2* супроводжується розвитком стеатозу печінки. Показано, що метилювання промотора гена *IGFBP2* у гепатоцитах є епігенотипом ризику розвитку стеатозу і стеатогепатиту [52]. Гіпометилюваний стан, пов'язаний з надекспресією гена *Igfbp2*, деескалує стеатоз у мишей з ожирінням [53]. Показано, що пролонговане лікування рекомбінантним фактором росту фібробластів (recombinant fibroblast growth factor 1 — *rFGF1*) знижує рекрутування ДНК-метилтрансферази 3а в локус гена *Igfbp2*, що призводить до зниження метилювання цього гена, збільшення експресії його мРНК і продукції білка і зниження ступеня стеатозу печінки [52].

Вплив аберантного метилювання ДНК на розвиток низькорівневого запалення печінки

Більшість авторів свідчить про те, що аберантне метилювання ДНК сприяє розвитку запалення за допомогою гіпометилювання промоторів прозапальних генів, що зумовлює підвищення активності їх експресії. Зокрема, продемонстровано, що дієта з високим вмістом жирів в експериментальних мишей призводить до гіпометилювання ДНК генів, таких як гени образ-розпізнаючих рецепторів (*Tlr1*, *Tlr2*, *Tlr1*, *Tlr2*, *Nlr4*), цитокінів (*Tnfa*) та інтерлейкінів (*Il6* й *Il1β*) в адипоцитах, що сприяє розвитку запального процесу [14, 54].

Вплив аберантного метилювання ДНК на розвиток фіброзу печінки

Рівень метилювання CpG ДНК зумовлює виникнення й прогресування фіброзу печінки. За допомогою масиву *BeadChips* 850k ідентифіковано 130 068 DMR ДНК (58 474 гіперметилювані і 71 594 гіпометилювані) тканин фіброзної та нефіброзної печінки мишей [55]. Основним клітинним механізмом розвитку фіброзу печінки є трансдиференціювання HSC до активних міофібробластів. Активність трансдиференціювання HSC залежить від рівня метилювання таргетних генів [56, 57].

Метилювання ДНК, а також зміни активності ферментів, що безпосередньо беруть участь у процесі метилювання ДНК, визначають рівень транскрипції численних генів, що беруть участь у розвитку фіброзу. Зокрема, генів, пов'язаних з метаболізмом нуклеотидів, *TGF-β*-, *WNT*-, *PDGF*-асоційованими сигнальними шляхами, проліферацією клітин (*PTEN*), синтезом і/або деградацією компонентів екстрацелюлярного матриксу (*ACTG2*, *COL4A1/2*, *LOXL1/2*, *ADAMTS9*, *MMP15*). Також фіброз печінки супроводжується зміною експресії ДНК-метилтрансфераз *DNMT* і транслокаційних діоксигеназ *TET* [57]. Показано, що у хворих на МАЖХП із фіброзом печінки ДНК гепатоцитів DMR переважно розташовані в ді-

лянках генів *APO1A1, APOC2, APOE, CPT1A, HMGCS1, LDLR, PCSK9, PPARD, PPARG, SREBF1* [36].

Встановлено, що розвиток фіброзу печінки супроводжується підвищенням експресії генів як підтримуючої ДНК-метилтрансферази DNMT1, так і метилтрансфераз метилювання *de novo* DNMT3a і DNMT3b у поєднанні зі зниженням експресії генів деметилаз TET у тканині печінки [58, 59]. Переважання експресії райтерів над ластиками маркерів 5mC викликає зміну ландшафту метилому за рахунок збільшення кількості маркерів 5mC, що сприяє рекрутуванню ридерів 5mC. У свою чергу, ридери маркерів 5mC, зокрема ДНК метил-СрG-зв'язуючий білок 2 (methyl-CpG binding protein 2 — MeCP2), рекрутують комплекси репресорів транскрипції в місця метилювання ДНК, які пригнічують активність експресії генів. Зокрема, рекрутований протеїн MECP2 викликає сайленсинг гена *PPARG*, який є ключовим регулятором транскрипції нефіброгенних HSC. З огляду на те, що протеїн PPAR γ пригнічує трансдиференціювання HSC у міофібробласти, його дефіцит індукує розвиток фіброзу [58–61]. У даний час встановлені певні сайти СрG, розташовані на промоторі гена *PPARG* людини, гіперметилювання яких асоційоване з прогресуванням фіброзу печінки у хворих чоловічої статі з МАЖХП, підтвердженою гістологічним дослідженням біоптату печінки [62]. Для хворих з МАЖХП і фіброзом печінки характерна наявність гіперметилювання СрG (cg04645914, cg06215569, cg23663760, cg13781744 і cg07610777) гена *PPARG* позаклітинної ДНК у сироватці крові. Вважають, що визначення рівня метилювання СрG гена *PPARG* позаклітинної ДНК може використовуватися для ранньої діагностики фіброзу печінки у хворих із МАЖХП [63].

Також DNMT1-опосередковане гіперметилювання промотора гена гомолога фосфатази і тензину (phosphatase and tensin homolog — PTEN) призводить до пригнічення його експресії, що індукує аберантну активацію РІЗК/АКТ-асоційованих сигнальних шляхів, які збуджують трансдиференціювання HSC з подальшим розвитком фіброзу печінки [64].

Крім метилювання СрG описаних генів, розвиток фіброзу печінки залежить від статусу метилювання генів, продукти яких беруть участь у TGF- β -, WNT-, PDGF-сигнальних шляхах [55].

Загалом у хворих з МАЖХП і тяжким фіброзом печінки промотори фіброгенних генів, зокрема генів трансформуючого фактора росту β 1 (transforming growth factor beta 1 — TGFB1), субодиниці А фактора росту тромбоцитів (platelet derived growth factor subunit A — PDGFA), гіпометилювані. У той час як промотори антифіброгенних генів, зокрема генів α -рецептора, що активується пероксисомним проліфератором (peroxisome proliferator activated receptor alpha — PPARA), і Δ -рецептора, що активується пероксисомним проліфератором (peroxisome proliferator activated receptor delta — PPARD), перебувають у гіперметилюваному стані [65, 66]. Також гіпометилювання гена трансамінази амінокислот з розгалуженим ланцюгом 1 (branched chain amino acid transaminase 1 — BCAT1) обернено пропорційно пов'язане зі ступенем фіброзу [67].

Вплив аберантного метилювання ДНК на розвиток гіперглікемії та інсулінорезистентності

Зміни метилювання ДНК деяких генів гепатоцитів можуть сприяти розвитку інсулінорезистентності, яка є загальною метаболічною характеристикою ожиріння та МАЖХП і ключовим фактором ризику розвитку фіброзу печінки у хворих на МАЖХП (табл. 3) [66].

Найбільш вивчено вплив гіперметилювання промоторів на рівень печінкової інсулінорезистентності у хворих з МАЖХП таких генів, як *CYP1A1, CYP1A2, CYP2C19, PPARGC1A, PPARA, PPARG*.

Встановлено, що гіперметилювання промоторів деяких генів, які беруть участь у метаболізмі лікарських засобів, зокрема ферментів I фази метаболізму — цитохромів сімейства P450 (*CYP1A1, CYP1A2* та *CYP2C19*), що виникає на тлі МАЖХП, призводить до пригнічення їхньої експресії [67]. Недостатня активність цитохромів сімейства P450, зокрема *CYP1A1*,

Таблиця 3. МАЖХП-асоційоване аберантне метилювання регуляторних елементів генів, які беруть участь у розвитку гіперглікемії та інсулінорезистентності [66]

Гени	Гіпометилювання	Гіперметилювання
<i>CYP1A1, CYP1A2, CYP2C19</i>		+
<i>DPP4</i>	+	
<i>FADS2</i>	+	
<i>PARVB</i>	+	
<i>PNPLA3</i>		+
<i>PPARGC1A</i>		+
<i>TFAM</i>		+
<i>TGFB1</i>	+	
<i>PDGFA</i>	+	
<i>PPARA</i>		+
<i>PPARG</i>		+

спричиняє пригнічення секреції інсуліну і збільшує загибель β-клітин, що зумовлює зниження вмісту інсуліну і підвищення концентрації глюкози в сироватці крові [69].

Показано, що гіперметилування промотора гена *PPARGC1A*, основного ініціатора біогенезу мітохондрій, супроводжується прогресуванням інсулінорезистентності у хворих на МАЖХП [70, 71]. Встановлено, що ступінь метилування промотора гена *PPARGC1A* у клітинах печінки, яке супроводжується пригніченням активності його експресії, прямо корелює з рівнем інсулінорезистентності у хворих на МАЖХП [72]. Вважають, що дефіцит синтезу протеїну *PPARGC1A* призводить до зміни співвідношення інсулінових субстратів *IRS1* : *IRS2*, що усуває пригнічення неконтрольованої продукції глюкози [73]. Також гіперметилування гена *PPARGC1A* в клітинах печінки, характерне для хворих на МАЖХП, корелює з високим рівнем інсуліну в сироватці крові натще [74].

Гіперметилування антифіброгенних генів *PPARA* і *PPARD*, характерне для хворих на МАЖХП з прогресуючим перебігом, сприяє розвитку інсулінорезистентності, оскільки функціонування рецепторів *PPARα* і *PPARΔ* підвищує чутливість тканин до дії інсуліну [65, 75].

Також розвиток інсулінорезистентності у хворих на МАЖХП пов'язаний з гіпометилуванням промоторів генів *DPP4*, *FADS2*, *PARVB*, *TGFB1* і *PDGFA*.

Відомо, що гіперглікемія передуює ектопічному накопиченню жиру в печінці, яке створює основу для подальшого прогресування МАЖХП. Підвищений рівень дипептидилпептидази-4 (dipeptidyl peptidase 4 — *DPP4*) є відомим біомаркером захворювань печінки. У той же час повна відсутність пептиду *DPP4* у старих нокаутних мишей (*Dpp4^{-/-}*) з метаболічним синдромом прискорює розвиток фіброзу, проте без прогресування стеатозу печінки [76]. Гепакін *DPP4* являє собою серинову екзопептидазу, яка розщеплює та інактивує численні пептиди, включно з інкретиновими гормонами, глюкагоноподібним пептидом 1 (glucagon like peptide 1 — *GLP-1*) і шлунковим інгібуючим пептидом (gastric inhibitory polypeptide — *GIP*). Активність експресії гена *DPP4* пов'язана зі ступенем інсулінорезистентності [77–80]. Активність експресії гена *Dpp4* у мишей і людини обернено пропорційна статусу метилування його промотора, а метилування промотора гена *DPP4* передуює прояву фенотипу інсулінорезистентності. Зниження метилування чотирьох CpG промотора гена *Dpp4* гепатоцитів при розвитку стеатозу печінки супроводжується посиленням глюкозоіндукованої його транскрипції [81].

Гіпометилування двох сайтів CpG гена десатурази 2 жирної кислоти (fatty acid desaturase 2 — *FADS2*), яке спостерігається у хворих з МАЖХП, пов'язане з посиленням експресії гена і розвитком інсулінорезистентності. Один з цих гіперметильованих сайтів (cg06781209) розташований у межах прилеглого енхансера й ділянки, багатой на CpG, вище за течією від сайту початку транскрипції гена *FADS2*, а інший гіперметильований сайт (cg07999042) розташований у тілі гена *FADS2* [66, 82]. Продемонстровано, що рівень експресії

мРНК гена *FADS2* і ферментативна активність протеїну Δ6 десатурази жирних кислот *FADS2* у печінці й сироватці крові значно вищі у хворих зі стеатогепатитом порівняно зі здоровими людьми [83]. Десатураза *FADS2* є першим ферментом, який бере участь у біосинтезі довгих поліненасичених кислот. Вона перетворює отриману з їжею α-ліноленову кислоту (18:3ω3) на стеаридонову (18:4ω3). Надалі стеаридонова кислота (18:4ω3) під дією елонгази *ELOVL5* конверсується в ейкозатетраєнову кислоту (20:4ω3), яка під впливом *FADS1* перетворюється на ейкозапентаєнову кислоту (20:5ω3) [84]. Гіперекспресія *FADS2* призводить до змін балансу поліненасичених кислот, що зумовлює розвиток інсулінорезистентності. Також підтверджено факт зв'язування *PPARα* з промоторною ділянкою активного гена *FADS2*, що супроводжується інгібуванням *PPARα* і, як наслідок, гальмуванням окислення жирних кислот, посиленням оксидативного стресу і підвищенням ступеня інсулінорезистентності [85–87].

Таблиця 4. Діагностично значущі сигнатури метилування ДНК промоторів генів у хворих на МАЖХП

Гіперметилування	Гіпометилування
<i>ACOX2</i>	<i>ACLY</i>
<i>APC</i>	<i>ACSL4</i>
<i>APO</i>	<i>BCAT1</i>
<i>CDKN2A</i>	<i>CASP1</i>
<i>CYP27A1</i>	<i>CPT1C</i>
<i>FARP1</i>	<i>DPP4</i>
<i>GRID1</i>	<i>FGFR2</i>
<i>GSTP1</i>	<i>GALNTL4</i>
<i>IGF1</i>	<i>GRHL3</i>
<i>IGFBP2</i>	<i>IP6K3</i>
<i>MAT1A</i>	<i>PDGFA</i>
<i>MTND6</i>	<i>PLCG1</i>
<i>NPCC1L1</i>	<i>PRKCE</i>
<i>PC</i>	<i>SEC14L3</i>
<i>PPARGC1A</i>	<i>SLC7A11</i>
<i>PPARA</i>	<i>SREBF</i>
<i>PPARG</i>	<i>TGFβ1</i>
<i>RASSF1</i>	
<i>SREBF1</i>	
<i>SLC27A5</i>	
<i>SLC47A1</i>	
<i>SLC51A</i>	
<i>SLCO2B1</i>	
<i>SOCS1</i>	
<i>STARD10</i>	
<i>STARD4</i>	

Клінічне значення сигнатур метилювання ДНК

Сигнатури метилювання ДНК можуть використовуватися як діагностичні біомаркери, що дозволяють визначити як ризик виникнення МАЖХП, імовірність несприятливого перебігу, так і встановити стадію захворювання. Вважають, що процес метилювання ДНК є і терапевтичною мішенню, отже, медикаментозна регуляція цього процесу може стати новим напрямком лікування хворих з МАЖХП [6, 88].

Сигнатури метилювання ДНК, характерні для МАЖХП, подані в табл. 4, а для прогресуючого фіброзу — в табл. 5.

Таблиця 5. Діагностично значущі сигнатури метилювання ДНК промоторів генів у хворих із прогресуючим фіброзом печінки

Гіперметилювання	Гіпометилювання
PPARG	TGFB1
PPARA	PDGFA
PTEN	BCAT1

Висновок

Епігенетичні механізми регуляції активності експресії генів, у тому числі метилювання ДНК, визначають ймовірність виникнення й прогресування стеатозу, стеатогепатиту і фіброзу печінки. Використання сигнатур метилювання ДНК є перспективним напрямом ранньої діагностики та прогнозування перебігу МАЖХП. Вивчення молекулярних компонентів механізмів метилювання ДНК, які беруть участь у регуляції експресії генів, залежності їх активності від впливу зовнішніх факторів навколишнього середовища, продуктів харчування дозволить персоніфікувати й вдосконалити рекомендації щодо модифікації способу життя та дієти у хворих з МАЖХП. Імовірно, розробка лікарських засобів, здатних коригувати порушення метилювання ДНК, є майбутнім медикаментозного управління МАЖХП.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

- Lee J, Kim Y, Friso S, Choi SW. Epigenetics in non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Aspects Med.* 2017 Apr;54:78-88. doi: 10.1016/j.mat.2016.11.008. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27889327.
- Sookoian S, Pirola CJ, Valenti L, Davidson NO. Genetic Pathways in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Insights From Systems Biology. *Hepatology.* 2020 Jul;72(1):330-346. doi: 10.1002/hep.31229. PMID: 32170962; PMID: PMC7363530.
- Rodríguez-Sanabria JS, Escutia-Gutiérrez R, Rosas-Campos R, Armendáriz-Borunda JS, Sandoval-Rodríguez A. An Update in Epigenetics in Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jan 11;8:770504. doi: 10.3389/fmed.2021.770504. PMID: 35087844; PMID: PMC8787199.
- Geiger M, Gorica E, Mohammed SA, Mongelli A, Mengozi A, Delfino V et al. Epigenetic Network in Immunometabolic Disease. *Adv Biol*

(Weinh). 2024 Jan;8(1):e2300211. doi: 10.1002/adbi.202300211. Epub 2023 Oct 4. PMID: 37794610.

5. Abaturov A, Nikulina A. Role of genetic modification of the PNPLA3 gene in predicting metabolically unhealthy obesity and associated fatty liver disease in children. *Eur J Clin Exp Med.* 2023;21(1):5-13. doi: 10.15584/ejcem.2023.1.1.

6. Botello-Manilla AE, Chávez-Tapia NC, Uribe M, Nuño-Lámbarri N. Genetics and epigenetics purpose in nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 Aug;14(8):733-748. doi: 10.1080/17474124.2020.1780915. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32552211.

7. Aggelotopoulou I, Kalafateli M, Tsounis EP, Triantos C. Epigenetic Regulation in Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 16;24(16):12864. doi: 10.3390/ijms241612864. PMID: 37629043; PMID: PMC10454848.

8. Fu S, Debes JD, Boonstra A. DNA methylation markers in the detection of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer.* 2023 Sep;191:112960. doi: 10.1016/j.ejca.2023.112960. Epub 2023 Jun 28. PMID: 37473464.

9. Njei B, Al-Ajlouni YA, Ugwendum D, Abdu M, Forjindam A, Mohamed MF. Genetic and epigenetic determinants of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in lean individuals: a systematic review. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2023 Dec 6;9:11. doi: 10.21037/tgh-23-31. PMID: 38317742; PMID: PMC10838615.

10. Zhang N, Tian X, Yan T, Wang H, Zhang D, Lin C, Liu Q, Jiang S. Insights into the role of nucleotide methylation in metabolic-associated fatty liver disease. *Front Immunol.* 2023 Mar 20;14:1148722. doi: 10.3389/fimmu.2023.1148722. PMID: 37020540; PMID: PMC10067741.

11. Johnson TB, Coghil RD. The discovery of 5-methyl-cytosine in tuberculinic acid, the nucleic acid of the Tubercle bacillus. *J Amer Chem Society.* 1925;547:2838-2844.

12. Holliday R, Pugh JE. DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science.* 1975 Jan 24;187(4173):226-32. PMID: 1111098.

13. Riggs AD. X inactivation, differentiation, and DNA methylation. *Cytogenet Cell Genet.* 1975;14(1):9-25. doi: 10.1159/000130315. PMID: 1093816.

14. Horsburgh S, Robson-Ansley P, Adams R, Smith C. Exercise and inflammation-related epigenetic modifications: focus on DNA methylation. *Exerc Immunol Rev.* 2015;21:26-41. PMID: 25826329.

15. Rausch C, Hastert FD, Cardoso MC. DNA Modification Readers and Writers and Their Interplay. *J Mol Biol.* 2020 Mar 13;432(6):1731-1746. doi: 10.1016/j.jmb.2019.12.018. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31866298.

16. Meng H, Cao Y, Qin J, Song X, Zhang Q, Shi Y, Cao L. DNA methylation, its mediators and genome integrity. *Int J Biol Sci.* 2015 Apr 8;11(5):604-17. doi: 10.7150/ijbs.11218. PMID: 25892967; PMID: PMC4400391.

17. Абатуров О.Є., Крючко Т.О., Агафонова О.О. та співавтори. Геномний імпринтинг та імпринтинг-асоційовані захворювання. Том 1. Загальні уявлення про геномний імпринтинг та епігенетичні механізми. Харків: Планета-Прінт, 2016. 448 с.

18. Wu X, Zhang Y. TET-mediated active DNA demethylation: mechanism, function and beyond. *Nat Rev Genet.* 2017 Sep;18(9):517-534. doi: 10.1038/nrg.2017.33. Epub 2017 May 30. PMID: 28555658.

19. Zhang X, Zhang Y, Wang C, Wang X. TET (Ten-eleven translocation) family proteins: structure, biological functions and applications. *Signal Transduct Target Ther.* 2023 Aug 11;8(1):297. doi: 10.1038/s41392-023-01537-x. PMID: 37563110; PMID: PMC10415333.

20. López-Moyado IF, Ko M, Hogan PG, Rao A. TET Enzymes in the Immune System: From DNA Demethylation to Immunotherapy, Inflammation, and Cancer. *Annu Rev Immunol.* 2024 Feb 15. doi: 10.1146/annurev-immunol-080223-044610. Epub ahead of print. PMID: 38360546.

21. Kriukienė E, Tomkuvienė M, Klimašauskas S. 5-Hydroxymethylcytosine: the many faces of the sixth base of mammalian DNA. *Chem Soc*

- Rev. 2024 Mar 4;53(5):2264-2283. doi: 10.1039/d3cs00858d. PMID: 38205583.
22. Farsetti A, Illi B, Gaetano C. How epigenetics impacts on human diseases. *Eur J Intern Med.* 2023 Aug;114:15-22. doi: 10.1016/j.ejim.2023.05.036. Epub 2023 Jun 3. PMID: 37277249.
 23. Sergeeva A, Davydova K, Perenkov A, Vedunova M. Mechanisms of human DNA methylation, alteration of methylation patterns in physiological processes and oncology. *Gene.* 2023 Jul 30;875:147487. doi: 10.1016/j.gene.2023.147487. Epub 2023 May 19. PMID: 37211289.
 24. Pogribny IP, Tryndyak VP, Bagnyukova TV, Melnyk S, Montgomery B, Ross SA et al. Hepatic epigenetic phenotype predetermines individual susceptibility to hepatic steatosis in mice fed a lipogenic methyl-deficient diet. *J Hepatol.* 2009 Jul;51(1):176-86. doi: 10.1016/j.jhep.2009.03.021. Epub 2009 May 3. PMID: 19450891; PMCID: PMC2773516.
 25. Cui Y, Ru M, Wang Y, Weng L, Haji RA, Liang H et al. Epigenetic regulation of H3K27me3 in laying hens with fatty liver hemorrhagic syndrome induced by high-energy and low-protein diets. *BMC Genomics.* 2024 Apr 16;25(1):374. doi: 10.1186/s12864-024-10270-w. PMID: 38627644; PMCID: PMC11022457.
 26. Page A, Paoli P, Moran Salvador E, White S, French J, Mann J. Hepatic stellate cell transdifferentiation involves genome-wide remodeling of the DNA methylation landscape. *J Hepatol.* 2016 Mar;64(3):661-73. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.024. Epub 2015 Nov 26. PMID: 26632634; PMCID: PMC4904781.
 27. Feng LL, Liu RY, An K, Tang S, Wu J, Yang Q. TET3 as a non-invasive screening tool for the detection of fibrosis in patients with chronic liver disease. *Sci Rep.* 2023 Apr 19;13(1):6382. doi: 10.1038/s41598-023-33564-7. PMID: 37076545; PMCID: PMC10115894.
 28. Jones PA. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nat Rev Genet.* 2012 May 29;13(7):484-92. doi: 10.1038/nrg3230. PMID: 22641018.
 29. de Mendoza A. A mammalian DNA methylation landscape. *Science.* 2023 Aug 11;381(6658):602-603. doi: 10.1126/science.adj4904. Epub 2023 Aug 10. PMID: 37561871.
 30. Lyall MJ, Thomson JP, Cartier J, Ottaviano R, Kendall TJ, Meehan RR, Drake AJ. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with dynamic changes in DNA hydroxymethylation. *Epigenetics.* 2020 Jan-Feb;15(1-2):61-71. doi: 10.1080/15592294.2019.1649527. Epub 2019 Aug 7. PMID: 31389294; PMCID: PMC6961686.
 31. Loyfer N, Magenheimer J, Peretz A et al. A DNA methylation atlas of normal human cell types. *Nature.* 2023 Jan;613(7943):355-364. doi: 10.1038/s41586-022-05580-6. Epub 2023 Jan 4. PMID: 36599988; PMCID: PMC9811898.
 32. Minton K. Mapping the minutiae of the human methylome. *Nat Rev Genet.* 2023 Mar;24(3):139. doi: 10.1038/s41576-023-00576-y. PMID: 36646844; PMCID: PMC9841940.
 33. Xie W, Ma LL, Xu YQ, Wang BH, Li SM. METTL3 inhibits hepatic insulin sensitivity via N6-methyladenosine modification of Fasn mRNA and promoting fatty acid metabolism. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019 Oct 8;518(1):120-126. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.08.018. Epub 2019 Aug 10. PMID: 31405565.
 34. Lai Z, Chen J, Ding C, Wong K, Chen X, Pu L, Huang Q et al. Association of Hepatic Global DNA Methylation and Serum One-Carbon Metabolites with Histological Severity in Patients with NAFLD. *Obesity (Silver Spring).* 2020 Jan;28(1):197-205. doi: 10.1002/oby.22667. Epub 2019 Nov 29. PMID: 31785086.
 35. Meehan RR, Thomson JP, Lentini A, Nestor CE, Pennings S. DNA methylation as a genomic marker of exposure to chemical and environmental agents. *Curr Opin Chem Biol.* 2018 Aug;45:48-56. doi: 10.1016/j.cbpa.2018.02.006. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29505975.
 36. Mwinyi J, Boström AE, Pisanu C et al. NAFLD is associated with methylation shifts with relevance for the expression of genes involved in lipoprotein particle composition. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2017 Mar;1862(3):314-323. doi: 10.1016/j.bbalip.2016.12.005. Epub 2016 Dec 18. PMID: 27993651.
 37. Ahrens M, Ammerpohl O, von Schönfels W et al. DNA methylation analysis in nonalcoholic fatty liver disease suggests distinct disease-specific and remodeling signatures after bariatric surgery. *Cell Metab.* 2013 Aug 6;18(2):296-302. doi: 10.1016/j.cmet.2013.07.004. PMID: 23931760.
 38. Hyun J, Jung Y. DNA Methylation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 30;21(21):8138. doi: 10.3390/ijms21218138. PMID: 33143364; PMCID: PMC7662478.
 39. Vachher M, Bansal S, Kumar B, Yadav S, Burman A. Deciphering the role of aberrant DNA methylation in NAFLD and NASH. *Heliyon.* 2022 Oct 18;8(10):e11119. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e11119. PMID: 36299516; PMCID: PMC9589178.
 40. Ma J, Nano J, Ding J et al. A Peripheral Blood DNA Methylation Signature of Hepatic Fat Reveals a Potential Causal Pathway for Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Diabetes.* 2019 May;68(5):1073-1083. doi: 10.2337/DB18-1193. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30936141; PMCID: PMC6477898.
 41. Wu J, Zhang R, Shen F et al. Altered DNA Methylation Sites in Peripheral Blood Leukocytes from Patients with Simple Steatosis and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Med Sci Monit.* 2018 Oct 1;24:6946-6967. doi: 10.12659/MSM.909747. PMID: 30270343; PMCID: PMC6180948.
 42. Melton PE, Burton MA, Lillycrop KA et al. Differential DNA methylation of steatosis and non-alcoholic fatty liver disease in adolescence. *Hepatol Int.* 2023 Jun;17(3):584-594. doi: 10.1007/s12072-022-10469-7. Epub 2023 Feb 3. PMID: 36737504; PMCID: PMC9897882.
 43. Sharp GC, Salas LA, Monnereau C et al. Maternal BMI at the start of pregnancy and offspring epigenome-wide DNA methylation: findings from the pregnancy and childhood epigenetics (PACE) consortium. *Hum Mol Genet.* 2017 Oct 15;26(20):4067-4085. doi: 10.1093/hmg/ddx290. PMID: 29016858; PMCID: PMC5656174.
 44. Horii R, Honda M, Shirasaki T et al. MicroRNA-10a Impairs Liver Metabolism in Hepatitis C Virus-Related Cirrhosis Through Deregulation of the Circadian Clock Gene Brain and Muscle Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator-Like 1. *Hepatol Commun.* 2019 Sep 26;3(12):1687-1703. doi: 10.1002/hep4.1431. PMID: 31832575; PMCID: PMC6887665.
 45. Castellano-Castillo D, Moreno-Indias I, Sanchez-Alcoholado L et al. Altered Adipose Tissue DNA Methylation Status in Metabolic Syndrome: Relationships Between Global DNA Methylation and Specific Methylation at Adipogenic, Lipid Metabolism and Inflammatory Candidate Genes and Metabolic Variables. *J Clin Med.* 2019 Jan 13;8(1):87. doi: 10.3390/jcm8010087. PMID: 30642114; PMCID: PMC6352101.
 46. Kitamoto T, Kitamoto A, Ogawa Y et al. Targeted-bisulfite sequence analysis of the methylation of CpG islands in genes encoding PNPLA3, SAMM50, and PARVB of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2015 Aug;63(2):494-502. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.049. Epub 2015 Mar 14. PMID: 25776890.
 47. Park J, Lee DH, Ham S, Oh J, Noh JR, Lee YK, Park YJ et al. Targeted erasure of DNA methylation by TET3 drives adipogenic reprogramming and differentiation. *Nat Metab.* 2022 Jul;4(7):918-931. doi: 10.1038/s42255-022-00597-7. Epub 2022 Jul 4. PMID: 35788760.
 48. Lee JE, Schmidt H, Lai B, Ge K. Transcriptional and Epigenomic Regulation of Adipogenesis. *Mol Cell Biol.* 2019 May 14;39(11):e00601-18. doi: 10.1128/MCB.00601-18. PMID: 30936246; PMCID: PMC6517598.
 49. Malodobra-Mazur M, Cierznia A, Dobosz T. Oleic acid influences the adipogenesis of 3T3-L1 cells via DNA Methylation and may predispose to obesity and obesity-related disorders. *Lipids Health Dis.* 2019 Dec 28;18(1):230. doi: 10.1186/s12944-019-1173-6. PMID: 31883537; PMCID: PMC6935146.

50. Cui TT, Huang JX, Ning BL, Mu F, Chen HY, Xing TY, Li H et al. DNA methylation promotes the expression of PPAR γ transcript 1 at least in part by preventing NRF1 binding to the promoter P1 of chicken PPAR γ gene. *Poult Sci.* 2024 Feb 16;103(5):103559. doi: 10.1016/j.psj.2024.103559. Epub ahead of print. PMID: 38430780; PMCID: PMC10912915.
51. Wang Y, Chen L, Pandak WM, Heuman D, Hylemon PB, Ren S. High Glucose Induces Lipid Accumulation via 25-Hydroxycholesterol DNA-CpG Methylation. *iScience.* 2020 May 22;23(5):101102. doi: 10.1016/j.isci.2020.101102. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32408171; PMCID: PMC7225732.
52. Wang J, Zhang F, Yang W, Gao D, Yang L, Yu C, Chen C, Li X, Zhang JS. FGF1 ameliorates obesity-associated hepatic steatosis by reversing IGFBP2 hypermethylation. *FASEB J.* 2023 Apr;37(4):e22881. doi: 10.1096/fj.202201950R. PMID: 36934380.
53. Hedbacker K, Birsoy K, Wysocki RW, Asilmaz E, Ahima RS, Farooqi IS, Friedman JM. Antidiabetic effects of IGFBP2, a leptin-regulated gene. *Cell Metab.* 2010 Jan;11(1):11-22. doi: 10.1016/j.cmet.2009.11.007. Erratum in: *Cell Metab.* 2010 Mar 3;11(3):239. PMID: 20074524.
54. Ding Y, Li J, Liu S, Zhang L, Xiao H, Li J, Chen H et al. DNA hypomethylation of inflammation-associated genes in adipose tissue of female mice after multigenerational high fat diet feeding. *Int J Obes (Lond).* 2014 Feb;38(2):198-204. doi: 10.1038/ijo.2013.98. Epub 2013 May 27. PMID: 23736364.
55. Li D, Guo X, Zhao W, Jingyu J, Xia C, Yu G. Genome-wide DNA methylation dynamics in carbon tetrachloride-induced mice liver fibrosis. *Iran J Basic Med Sci.* 2023 Jan;26(1):85-92. doi: 10.22038/IJBMS.2022.66256.14555. PMID: 36594057; PMCID: PMC9790058.
56. Götze S, Schumacher EC, Kordes C, Häussinger D. Epigenetic Changes during Hepatic Stellate Cell Activation. *PLoS One.* 2015 Jun 12;10(6):e0128745. doi: 10.1371/journal.pone.0128745. PMID: 26065684; PMCID: PMC4466775.;
57. Caligiuri A, Gentilini A, Pastore M, Gitto S, Marra F. Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Liver Fibrosis Regression. *Cells.* 2021 Oct 15;10(10):2759. doi: 10.3390/cells10102759. PMID: 34685739; PMCID: PMC8534788.
58. Moran-Salvador E, Mann J. Epigenetics and Liver Fibrosis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017 Apr 26;4(1):125-134. doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.04.007. PMID: 28593184; PMCID: PMC5453904.
59. Yang L, Liu Y, Sun Y, Huang C, Li J, Wang Y. New advances of DNA/RNA methylation modification in liver fibrosis. *Cell Signal.* 2022 Apr;92:110224. doi: 10.1016/j.cellsig.2021.110224. Epub 2021 Dec 24. PMID: 34954394.
60. Panebianco C, Oben JA, Vinciguerra M, Pazienza V. Senescence in hepatic stellate cells as a mechanism of liver fibrosis reversal: a putative synergy between retinoic acid and PPAR-gamma signalings. *Clin Exp Med.* 2017 Aug;17(3):269-280. doi: 10.1007/s10238-016-0438-x. Epub 2016 Sep 21. PMID: 27655446.
61. Liu R, Li Y, Zheng Q, Ding M, Zhou H, Li X. Epigenetic modification in liver fibrosis: Promising therapeutic direction with significant challenges ahead. *Acta Pharm Sin B.* 2024 Mar;14(3):1009-1029. doi: 10.1016/j.apsb.2023.10.023. Epub 2023 Nov 4. PMID: 38486982; PMCID: PMC10935124.
62. Zeybel M, Hardy T, Wong YK, Mathers JC, Fox CR, Gackowska A, Oakley F et al. Multigenerational epigenetic adaptation of the hepatic wound-healing response. *Nat Med.* 2012 Sep;18(9):1369-77. doi: 10.1038/nm.2893. Erratum in: *Nat Med.* 2012 Oct;18(10):1592. PMID: 22941276; PMCID: PMC3489975.
63. Hlady RA, Zhao X, Pan X, Yang JD, Ahmed F, Antwi SO, Giama NH et al. Genome-wide discovery and validation of diagnostic DNA methylation-based biomarkers for hepatocellular cancer detection in circulating cell free DNA. *Theranostics.* 2019 Sep 25;9(24):7239-7250. doi: 10.7150/thno.35573. PMID: 31695765; PMCID: PMC6831291.
64. Zhu H, He C, Zhao H, Jiang W, Xu S, Li J, Ma T, Huang C. Sennoside A prevents liver fibrosis by binding DNMT1 and suppressing DNMT1-mediated PTEN hypermethylation in HSC activation and proliferation. *FASEB J.* 2020 Nov;34(11):14558-14571. doi: 10.1096/fj.202000494RR. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32946656.
65. Zeybel M, Hardy T, Robinson SM et al. Differential DNA methylation of genes involved in fibrosis progression in non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease. *Clin Epigenetics.* 2015 Mar 14;7(1):25. doi: 10.1186/s13148-015-0056-6. PMID: 25859289; PMCID: PMC4391139.
66. Maude H, Sanchez-Cabanillas C, Cebola I. Epigenetics of Hepatic Insulin Resistance. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 May 11;12:681356. doi: 10.3389/fendo.2021.681356. PMID: 34046015; PMCID: PMC8147868.
67. PLOS ONE Staff. Correction: Branched chain amino acid transaminase 1 (BCAT1) is overexpressed and hypomethylated in patients with non-alcoholic fatty liver disease who experience adverse clinical events: A pilot study. *PLoS One.* 2019 Feb 5;14(2):e0212144. doi: 10.1371/journal.pone.0212144. Erratum for: *PLoS One.* 2018 Sep 28;13(9):e0204308. PMID: 30721255; PMCID: PMC6363212.
68. Schiöth HB, Boström A, Murphy SK, Erhart W, Hampe J, Moylan C, Mwinyi J. A targeted analysis reveals relevant shifts in the methylation and transcription of genes responsible for bile acid homeostasis and drug metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Genomics.* 2016 Jun 14;17:462. doi: 10.1186/s12864-016-2814-z. PMID: 27301979; PMCID: PMC4908840.
69. Sayed TS, Maayah ZH, Zeidan HA, Agouni A, Korashy HM. Insight into the physiological and pathological roles of the aryl hydrocarbon receptor pathway in glucose homeostasis, insulin resistance, and diabetes development. *Cell Mol Biol Lett.* 2022 Nov 22;27(1):103. doi: 10.1186/s11658-022-00397-7. PMID: 36418969; PMCID: PMC9682773.
70. Wan X, Zhu X, Wang H, Feng Y, Zhou W, Liu P, Shen W et al. PGC1 α protects against hepatic steatosis and insulin resistance via enhancing IL10-mediated anti-inflammatory response. *FASEB J.* 2020 Aug;34(8):10751-10761. doi: 10.1096/fj.201902476R. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32633848.
71. Qian L, Zhu Y, Deng C, Liang Z, Chen J, Chen Y, Wang X et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 (PGC-1) family in physiological and pathophysiological process and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2024 Mar 1;9(1):50. doi: 10.1038/s41392-024-01756-w. PMID: 38424050; PMCID: PMC10904817.
72. Sookoian S, Rosselli MS, Gemma C, Burgueño AL, Fernández Gianotti T, Castañó GO, Pirola CJ. Epigenetic regulation of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: impact of liver methylation of the peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α promoter. *Hepatology.* 2010 Dec;52(6):1992-2000. doi: 10.1002/hep.23927. Epub 2010 Oct 1. PMID: 20890895.
73. Besse-Patin A, Jeromson S, Levesque-Damphousse P, Secco B, Laplante M, Estall JL. PGC1 α regulates the IRS1:IRS2 ratio during fasting to influence hepatic metabolism downstream of insulin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 Mar 5;116(10):4285-4290. doi: 10.1073/pnas.1815150116. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30770439; PMCID: PMC6410797.
74. Santos JL, Krause BJ, Cataldo LR et al. PPARGC1A Gene Promoter Methylation as a Biomarker of Insulin Secretion and Sensitivity in Response to Glucose Challenges. *Nutrients.* 2020 Sep 11;12(9):2790. doi: 10.3390/nu12092790. PMID: 32933059; PMCID: PMC7551463.
75. Sun N, Shen C, Zhang L, Wu X, Yu Y, Yang X, Yang C et al. Hepatic Krüppel-like factor 16 (KLF16) targets PPAR α to improve steatohepatitis and insulin resistance. *Gut.* 2021 Nov;70(11):2183-2195. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321774. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33257471; PMCID: PMC8515101.
76. Trzaskalski NA, Vulesevic B, Nguyen MA et al. Hepatocyte-derived DPP4 regulates portal GLP-1 bioactivity, modulates glucose production, and when absent influences NAFLD progression. *JCI Insight.* 2023

Jan 24;8(2):e154314. doi: 10.1172/jci.insight.154314. PMID: 36472923; PMCID: PMC9977314.

77. Baumeier C, Schlüter L, Saussenthaler S et al. Elevated hepatic DPP4 activity promotes insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Metab.* 2017 Oct;6(10):1254-1263. doi: 10.1016/j.molmet.2017.07.016. Epub 2017 Aug 4. PMID: 29031724; PMCID: PMC5641684.

78. Khan RS, Bril F, Cusi K, Newsome PN. Modulation of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology.* 2019 Aug;70(2):711-724. doi: 10.1002/hep.30429. Epub 2019 Jul 19. PMID: 30556145.

79. Barchetta I, Cimini FA, Dule S, Cavallo MG. Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP4) as A Novel Adipokine: Role in Metabolism and Fat Homeostasis. *Biomedicines.* 2022 Sep 16;10(9):2306. doi: 10.3390/biomedicines10092306. PMID: 36140405; PMCID: PMC9496088.

80. Wachsmuth HR, Weninger SN, Duca FA. Role of the gut-brain axis in energy and glucose metabolism. *Exp Mol Med.* 2022 Apr;54(4):377-392. doi: 10.1038/s12276-021-00677-w. Epub 2022 Apr 26. PMID: 35474341; PMCID: PMC9076644.

81. Baumeier C, Saussenthaler S, Kammel A et al. Hepatic DPP4 DNA Methylation Associates With Fatty Liver. *Diabetes.* 2017 Jan;66(1):25-35. doi: 10.2337/db15-1716. Epub 2016 Oct 10. PMID: 27999105.

82. Walle P, Männistö V, de Mello VD, Vaitinen M, Perfilyev A, Hanhineva K, Ling C et al. Liver DNA methylation of FADS2 associates with FADS2 genotype. *Clin Epigenetics.* 2019 Jan 17;11(1):10. doi: 10.1186/s13148-019-0609-1. Erratum in: *Clin Epigenetics.* 2019 Mar 12;11(1):47. PMID: 30654845; PMCID: PMC6337806.

83. Walle P, Takkunen M, Männistö V, Vaitinen M, Lankinen M, Kärjä V, Käkälä P et al. Fatty acid metabolism is altered in non-alcoholic

steatohepatitis independent of obesity. *Metabolism.* 2016 May;65(5):655-666. doi: 10.1016/j.metabol.2016.01.011. Epub 2016 Jan 23. PMID: 27085774.

84. Bláhová Z, Harvey TN, Pšenička M, Mráz J. Assessment of Fatty Acid Desaturase (Fads2) Structure-Function Properties in Fish in the Context of Environmental Adaptations and as a Target for Genetic Engineering. *Biomolecules.* 2020 Jan 31;10(2):206. doi: 10.3390/biom10020206. PMID: 32023831; PMCID: PMC7072455.

85. Shetty SS, Suchetha KN, Harshini D, Sharmila KP, Rai S. Association of FADS2 rs174575 gene polymorphism and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Afr Health Sci.* 2020 Dec;20(4):1770-1776. doi: 10.4314/ahs.v20i4.30. PMID: 34394238; PMCID: PMC8351823.

86. Shetty SS, Kumari NS. Fatty acid desaturase 2 (FADS 2) rs174575 (C/G) polymorphism, circulating lipid levels and susceptibility to type-2 diabetes mellitus. *Sci Rep.* 2021 Jun 23;11(1):13151. doi: 10.1038/s41598-021-92572-7. PMID: 34162950; PMCID: PMC8222307.

87. Qiu YY, Zhang J, Zeng FY, Zhu YZ. Roles of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Pharmacol Res.* 2023 Jun;192:106786. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106786. Epub 2023 May 3. PMID: 37146924.

88. Jonas W, Schürmann A. Genetic and epigenetic factors determining NAFLD risk. *Mol Metab.* 2021 Aug; 50:101111. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101111. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33160101; PMCID: PMC8324682.

Отримано/Received 04.04.2024

Рецензовано/Revised 13.04.2024

Прийнято до друку/Accepted 24.04.2024 ■

Information about authors

Oleksandr Abaturov, MD, DSc, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexandrabaturov56@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Anna Nikulina, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; phone: +380 (99) 978-16-59; <https://orcid.org/0000-0002-8617-9341>

Olena Rusakova, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: rusakova.elena78@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5097-1185>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

O.E. Abaturov, A.O. Nikulina, O.O. Rusakova
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Aberrant DNA methylation associated with the development of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease

Abstract. The literature review deals with DNA methylation, a key epigenetic mechanism that controls the activity of gene transcription, plays a decisive role in the formation of genomic imprinting, gene silencing, X-chromosome inactivation, RNA splicing, DNA repair, cell differentiation and cell reprogramming, and also determines the occurrence and development of liver steatotic lesions and metabolic disorders. Methylation of DNA cytosine dinucleotide (CpG) can be represented in two types: *de novo* CpG methylation, which is carried out by 5mC DNA writers — DNA-(cytosine-5)-methyltransferase (DNMT) 3a and 3b, and supporting DNA methylation, which is performed by DNMT1 during DNA replication. It has been found that the maintenance DNA methylation allows the preservation of the methylation pattern characteristic of progenitor cells in the cells of the new generation, and the DNA methylation of the gene body is associated with its increased expression. Active demethylation of 5mC is carried out by TET dioxygenases, including three enzymatic representatives: TET1, TET2 and TET3. It has been demonstrated that aberrant methylation of DNA nucleotides is directly related to the activity of lipid synthesis, the degree of oxidative stress, the development

of liver steatosis, low-grade inflammation, insulin resistance, and the progression of liver fibrosis. The authors presented in detail the functions and features of DNA methyltransferases, erasers, and readers of 5mC sites; possible violations of the balance of activity of writers and erasers of 5mC DNA; DNA methylation landscape and patterns; clinical significance of DNA methylation signatures in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. Global hypomethylation of genome, at least 55 genes, is observed in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. The authors emphasize that the use of DNA methylation signatures is a promising direction for early diagnosis and prognosis of the course of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, while the study of molecular components of DNA methylation mechanisms involved in the regulation of gene expression, the dependence of their activity on exposure to the exposome will allow to personalize and improve recommendations for lifestyle and diet modification in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease.

Keywords: children; obesity; metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; DNA methylation



Орофарингеальний кандидоз — міждисциплінарні аспекти медицини дитинства

Резюме. Наукові дослідження останніх років підвищили інтерес клініцистів до ролі мікроорганізмів у підтримці здоров'я і виникненні хвороб. У більшості випадків грибкове ураження слизової оболонки ротової порожнини є проявом численних соматичних хвороб та результатів їх лікування і сприяє їх ускладненню. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, Med Zine, PubMed, Google Scholar, взято до уваги нову версію міжнародної класифікації хвороб (МКХ-11) та Стандарти медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» (2023). В огляді наведені дані світової літератури щодо ролі грибової інфекції в розвитку орофарингеального кандидозу у дітей, сучасних поглядів на механізм його формування, клінічні прояви та діагностику. Надано порівняльну характеристику рекомендацій національних та зарубіжних настанов і узагальнення ретроспективних аналізів щодо доцільності призначення системних протигрибкових препаратів при кандидозному ураженні слизової оболонки ротової порожнини та можливі методи корекції мікоекологічних порушень у дітей. У контексті цієї проблеми рекомендований комплексний підхід лікаря первинної медичної допомоги, стоматолога і педіатра в діагностиці та лікуванні орофарингеального кандидозу у дітей. Своєчасна діагностика орофарингеального кандидозу у дітей, індивідуальний підбір антикандидозних препаратів, синбіотиків і мультикомпонентних препаратів на основі пробіотиків мають стати пріоритетним напрямком спільної роботи лікарів загальної практики — сімейної медицини, педіатрів та стоматологів.

Ключові слова: діти; орофарингеальний кандидоз; діагностика; лікування; огляд

Вступ

Сьогодні не викликає сумнівів найважливіша роль мікробної екологічної системи людини, основу якої становить симбіотична мікробіота (сукупність мікрофлори), що колонізує приєпітеліальні зони відкритих систем людини (ротової порожнини, шлунково-кишкового тракту, сечостатевої системи, верхніх дихальних шляхів і шкіри). Мікробні біоценози людини є невід'ємною частиною складної імунорегуляторної системи. Це забезпечує підтримку гомеостазу слизових оболонок (СО) та захист внутрішнього середовища організму від негативного впливу мікроорганізмів і шкідливих сполук. Популяційні зміни якісного і кількісного складу мікробних видів та їх метаболічна активність сприяють дисбіотичному порушенню в бік підвищення рівня опортуністичної інфекції, зокрема кандидозної [1].

У європейському регіоні умовно-патогенні гриби посідають провідне місце в структурі мікотичної патології. Найбільш поширені захворювання, викликані мікотичною інфекцією, обумовлені грибами роду *Candida*, що становить близько 70 % випадків, які є четвертою основною причиною всіх внутрішньолікарняних інфекцій. Діти частіше, ніж дорослі, заражаються *Candida non albicans*, які здатні утворювати біоплівки, тісно пов'язані з резистентністю до протимікробних препаратів, рецидивуючою інфекцією і неефективністю лікування [2].

Candida spp. є частиною нормальної мікрофлори ротової порожнини імункомпетентних осіб [3]. Особливості біотипу ротової порожнини і постійний ризик контамінації, висока ймовірність наявності хронічних вогнищ інфекцій визначають його роль для нормаль-

ного функціонування системи колонізаційної резистентності в цілому. Більшість цих видів грибів проживають у ротовій порожнині як коменсальна популяція, а не патологічна [4].

Травний тракт, зокрема ротова порожнина, повинні розглядатись як єдина збалансована система, обумовлена в процесі еволюції механізмами специфічних та неспецифічних (імунних) факторів захисту. При зниженні реактивності організму, і відповідно недостатності захисних та компенсаторних механізмів, вплив внутрішніх та зовнішніх факторів призводить до порушення динамічної рівноваги мікробних асоціацій в організмі та змін мікробіоценозу слизових оболонок ротової порожнини.

Зміни балансу *Candida* в ротовій порожнині та поширення анатомічного, фізико-клінічного захисту сприяють розвитку кандидозу [5].

Існує принаймні 15 різних видів *Candida*, які спричиняють захворювання людини, але > 90 % інвазивних захворювань викликають 5 найпоширеніших збудників: *C. albicans*, *C. non-albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* та *C. krusei*. Кожен із цих мікроорганізмів має унікальний вірулентний потенціал, протигрибкову чутливість та епідеміологію, але в цілому серйозні інфекції, спричинені цими мікроорганізмами, зазвичай називають інвазивним кандидозом [6]. Частота інвазивної кандидозної інфекції у дітей з ослабленим імунітетом реєструється від 5,3 до 24 % випадків, а рівень смертності становить від 18,6 до 67,0 % [7].

Незважаючи на те, що кандидозна інфекція менше поширена, ніж бактеріальна та вірусна, вона являє собою серйозну проблему для дітей та підлітків, чия імунна система ослаблена через наявність ендокринних та соматичних захворювань. Успіхи в лікуванні бактеріальних інфекцій сприяли розвитку маніфестних форм грибкових уражень, пов'язаних з порушенням гомеостазу організму і ендогенної мікробіоти на фоні антибіотикотерапії, наявністю дефекту вродженої та адаптивної імунної системи, змінами слизово-шкірного бар'єра, що дозволяє *C. albicans* стати умовно-патогенним мікроорганізмом у контексті експресії детермінант вірулентності [8, 9].

Кандидоз ротоглотки викликає значну захворюваність в осіб з ослабленим імунітетом внаслідок СНІДу, нейтропенії, цукрового діабету, використання імунодепресантів [10].

Заслужують на увагу дані, які дають підставу вважати, що зростанню кандидозної інфекції сприяє зростання показника активно персистуючої мікоплазмової та герпесвірусної інфекції. За результатами проведених досліджень, у 16,0 % дітей на фоні мікст-інфекції (мікоплазма та герпесвірусна інфекція) було виявлено збільшення кількісних показників умовно-патогенних мікроорганізмів — грибів роду *Candida* [11]. Встановлено, що стресові ситуації безпосередньо впливають на здатність грибка зберігатись у навколишньому середовищі та сприяють формуванню толерантності до ліків [12].

Носії *Candida* та хворі, особливо зі свіжими формами кандидозу, розглядаються як вогнище інфікування інших осіб. Колонізація макроорганізму зростає за ра-

хунок контактно-побутового та аліментарного шляху інфікування.

Отже, небезпека кандидозної інфекції для дітей і підлітків полягає, по-перше, у виникненні патологічних змін слизової оболонки та шкіри, внутрішніх органів; по-друге, тривала хронічна персистенція сприяє розвитку тяжких ускладнень, стійкого вторинного імунodefіциту, формуванню мікотоксикозів. При тривалому перебігу мікозів гриби сприяють розвитку мікогенної алергії та індукують різні захворювання.

Ефективність лікування орофарингеального кандидозу у дітей значною мірою залежить від своєчасної діагностики та адекватної стартової терапії. У Стандарті медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» наведені загальні вимоги до призначення антифунгальних препаратів [13].

Обґрунтування призначення антифунгальної терапії:

— терапію антифунгальними лікарськими засобами для системного застосування слід призначати при наявності у пацієнта лабораторно підтвердженої/обґрунтовано підозрюваної грибкової інфекції;

— для прийняття рішення щодо доцільності початку емпіричної антифунгальної терапії необхідно використовувати методи прискореної ідентифікації збудника інфекційної хвороби;

— виявлення у пацієнта без ознак інфекційного запалення штамів грибів-коменсалів (за результатами мікробіологічного дослідження) не є показанням для призначення антифунгальних засобів і заборонено, за винятком грибів, які підлягають обов'язковій ерадикації;

— персистенція грибів у кількості 10^2 – 10^3 КУО/мл у нестерильному локусі або виділення із нестерильного локусу нового штаму грибів без клінічних симптомів інфекційного захворювання не може бути обґрунтуванням для початку, продовження або корекції антифунгальної терапії;

— виділення *Candida* spp. та/або інших збудників інвазивних мікозів зі стерильних локусів (кров, ліквор, біоптат) з наявністю клінічних інфекцій є показанням для обов'язкового призначення системних антифунгальних препаратів (ехінокандинів або азолів). Азоли слід призначати виключно при стабільному стані пацієнта та наявності мікробіологічно підтвердженого інфікування *C. albicans*;

— призначення протигрибкової терапії проводиться індивідуально із урахуванням особливостей фармакокінетики лікарського засобу для кожного пацієнта окремо. Шлях введення повинен передбачати досягнення фунгіцидних концентрацій антифунгального засобу у тканинах ділянки вогнища грибкової інфекції;

— профілактичне призначення протигрибкових засобів пацієнтам, які отримують антибіотикотерапію, за відсутності факторів ризику розвитку інвазивного кандидозу заборонено.

Останніми роками відбувалися зміни в еволюції, прогнозі, діагностиці та лікуванні грибкових захворювань. Актуальність проблеми грибкових уражень слизової оболонки порожнини рота (СОПР) зумовлена збільшенням кількості пацієнтів, які страждають на

гострі та хронічні рецидивуючі форми захворювання, зростанням показників резистентності до протигрибкових лікарських засобів, що на сьогодні є суттєвою медико-соціальною проблемою [14].

Існує чотири форми *C. albicans*: дріжджі, гіфи, псевдоміцелій і спори. Здатність дріжджів перетворюватися на гіфи вважається однією з найважливіших патогенних особливостей *C. albicans*. Перехід *C. albicans* від нешкідливого коменсала до умовно-патогенного мікроорганізму відбувається паралельно з його морфологічною трансформацією від гриба до гіфального вигляду [15].

До вірулентних властивостей *Candida* spp. належить їх здатність утворювати біоплівку, у якій інкапсулюються мікроби в самосекретованому позаклітинному матриксі. Це утворення є конгломератом біомолекул і гідролітичних ферментів, зокрема ліпази, протеїнази та фосфоліпази. Окрім біоплівки, білки адгезини та перистерні клітини додатково підвищують їх стійкість, сприяють рецидиву кандидозу [16].

Характерними ознаками *Candida* є здатність до фіксації на СО, колонізація і пенетрація. При більш тяжких імунodefіцитних станах наступними етапами є генералізація процесу з дисемінацією і виникненням вторинних вогнищ у різних тканинах і органах [17].

Всебічне вивчення ролі мікроекології організму людини дозволило встановити, що мікози шкіри, СО, а також внутрішніх органів можуть виникати в результаті розмноження грибової інфекції, у першу чергу *C. albicans* в кишечнику, особливо коли є сприятливі умови, до яких належать зміни в імунній системі та порушення функції ендокринних залоз [18].

Імунна відповідь СОПР являє собою регулюючу систему протилежних про- та протизапальних медіаторів різних клітинних джерел для балансування імунного гомеостазу, який, у свою чергу, розрізняє коменсальні і патогенні форми *Candida* і включає природні імунні механізми для профілактики грибових інфекцій у здорових людей. Продукція протизапальних цитокінів (IL-17) і хемокінів відіграє важливу роль в епітеліальній імунній відповіді проти інфекції *Candida*, призводить до залучення нейтрофілів, ключових клітин антикандидозного імунітету СОПР [19]. Взаємодія *C. albicans* з макрофагами є важливою захисною відповіддю імунної системи на хворобу *Candida*, пов'язану з глибоким поширенням клітин *Candida* в організмі людини [20].

C. albicans викликає захисну алергічну реакцію через тромбоцитарну Th₂- і Th₁₇-поляризацію. Тромбоцити сприяють захисту дихальних шляхів від мікозу *C. albicans* через протигрибковий шлях за участю кандидалізину, GP1ba і Dkk-1, які забезпечують Th₂- і Th₁₇-відповідь [21].

Встановлено, що колонізація *C. albicans* стимулює широкий спектр реакцій організму людини, які є основною мішенню протигрибкових антитіл, включно з IgG у сироватці крові та IgA у кишечнику, а також циркулюючими протигрибковими Th₁₇-клітинами [22].

Дисбаланс цієї перехресної взаємодії між гемопоетичними і негемопоетичними клітинами призводить до

проліферації коменсальних грибів та провокує розвиток захворювання.

Ключовою ланкою вродженого імунітету, яка відіграє важливу роль у пригніченні інфекції *C. albicans* шляхом активації пектинового шляху комплементу, є манан-зв'язуючий лектин. Рівень манан-зв'язуючого лектину помітно підвищується під час інфекційного ураження у пацієнтів з інвазивним кандидозом, що свідчить про його роль на ранній стадії захворювання. Манани клітинної стінки *C. albicans* маскують β-(1,3)-глюкан від розпізнавання пектином-1, сприяючи ухиленню від вродженого імунітету. До мананових і білкових агентів грибів часто виявляються IgE. Оскільки посилення продукції IgE відображає ступінь активності Th₂-лімфоцитів, які пригнічують протигрибковий клітинний імунітет, виявлення інтенсивного збільшення концентрації IgE може слугувати прогностичним показником несприятливого перебігу інфекційного процесу. Пригнічення активності Th₁-лімфоцитів сприяє ослабленню фагоцитозу, оскільки не відбувається армування (повторної активації) імунною системою макрофагів і нейтрофілів [23, 24].

Клітинна стінка *C. albicans* являє собою структуру, яка складається з полісахаридів і білків та поділяється на внутрішній і зовнішній шари. Вона не є статичною структурою, а постійно перебудовується у відповідь на вплив зовнішнього середовища. Зовнішній шар в основному складається з манози та білків, переважно полімерів манози O- та N-типу (манози), ковалентно зв'язаних із білками з утворенням глікопротеїнів. Серед них O-ланцюговий манан, N-ланцюговий манан і фосфорильований манан є основними прозапальними факторами та забезпечують ключові функціональні властивості, як-от клітинна адгезія, необхідна для вірулентності. Внутрішній шар складається зі скелетних полісахаридів, β-1,3-глюкану, β-1,6-декстрану та хітину, і його основні компоненти надають форму та переваги виживанню клітини. β-1,3-глюкан є відносно другорядним компонентом, але вважається критичним полісахаридом матриксу, оскільки він пов'язаний зі стійкістю біоплівки до протигрибкових препаратів і перешкоджає дифузії ліків [25, 26].

C. albicans нешкідлива як коменсальна бактерія, але коли баланс нормальної флори порушується або імунний захист скомпрометований, ці гриби можуть збільшувати свою концентрацію на СО та викликати симптоми поверхневого або інвазивного кандидозу. Сьогодні вчені схиляються до думки, що процес колонізації *Candida* spp. у ротовій порожнині залежить також від його взаємодії з білками слини. Гіпофункція слинних залоз різного генезу може змінити мікробіоту ротової порожнини та збільшити ризик грибових інфекцій [27].

Отже, кандидоз слід розглядати як інфекційне захворювання слизових оболонок, шкіри та внутрішніх органів, збудником якого є умовно-патогенні дріжджові гриби — коменсали роду *Candida* нормальної мікрофлори ротової порожнини, слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, що виникає на фоні зниження захисних реакцій організму.

Діагностика орофарингеального кандидозу становить собою складну проблему, оскільки диморфний грибок *Candida* є одночасно нешкідливим коменсальним мікроорганізмом на СО та умовно-патогенним мікроорганізмом, і тому виявлення грибів за відсутності симптомів не є показанням до призначення лікування. Зараз у більшості випадків вітчизняні та закордонні мікологи покладають надію на найбільш чутливий з існуючих неінвазивних та доступних експрес-методів діагностики, яким є полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР), для раннього виявлення й ідентифікації патогенних грибів, зокрема видів *Candida*, у будь-якому біотичному чи абіотичному середовищі. Метод ПЛР дозволяє підтвердити інвазію збудника в клітини СОПР і провести диференціацію *C. albicans* і *C. non-albicans*, диференціальну діагностику між кандидоносійством та захворюванням, а також дає можливість оцінити не тільки якісно (нааявність), але й кількісно (концентрацію) вміст нуклеїнової кислоти грибів [28]. Слід зазначити, що для підтвердження діагнозу необхідно проводити мікологічне дослідження матеріалу, взятого з вогнища ураження на СОПР та у дистальних відділах кишечника, що дозволяє оцінити поширеність патологічного процесу і вирішити питання про корекцію дисбіотичних порушень.

Визначення чутливості видів *Candida* проводиться у випадках:

- відсутності клінічної ефективності емпіричної терапії, призначеної з урахуванням клінічних проявів захворювання, результатів мікроскопії матеріалу, виду виявленого збудника;

- вирішення питання про зміну парентерального препарату будь-якої групи на пероральний флуконазол за необхідності тривалого лікування [29].

Значення аналізу β -D-глюкану та галактоманану було доведено при діагностиці інвазивної кандидозної інфекції у дорослих, однак цей факт не підтверджувався у дітей. T₂-*Candida* має достатню чутливість і специфічність, щоб розглядати його як інструмент діагностики інвазивного кандидозу [30].

Згідно з Міжнародною статистичною класифікацією хвороб та проблем, пов'язаних зі здоров'ям (МКХ-11), кандидоз губ та слизової оболонки ротової порожнини (I12.3) належить до інфекції губ і слизової оболонки ротової порожнини (DA01.3), хвороб травної системи (13), а саме захворювання — до розладів орофарингеального комплексу [31].

З використанням клінічної оцінки рекомендовано ідентифікувати різні *Candida*-фенотипи інфекції [32].

Клінічні форми кандидозу губ та слизової оболонки ротової порожнини:

- гострий псевдомембранозний кандидоз (молочниця) — скарги на печіння та больові відчуття в ротовій порожнині при прийомі їжі, слиновиділення. Немовлята відмовляються від прийому їжі, плаксиві, температура тіла частіше субфебрильна, іноді фебрильна. На фоні розлитої гіперемії різних ділянок СОПР (піднебіння, спинки язика) виявляються сірувато-білого кольору плями чи плівки або ж сироподібний наліт, який легко знімається. При цьому на їх місці залишається вогнище гіперемії;

- хронічний гіперпластичний кандидозний глосит — діагностується в дитячому віці в осіб з тяжкою соматичною патологією, які застосовують для лікування цитостатики, антибіотики. Захворювання відзначається особливою тяжкістю перебігу і характеризується скаргами на сухість, набряклість та гіперемію СО рота, порушення смакових відчуттів, біль від прийому подразливої їжі, неприємний запах із рота. Клінічно проявляється наявністю щільного нальоту сірувато-білого кольору у формі бляшок на СОПР, біля кутів рота, на спинці язика, м'якому піднебінні, що нагадує за виглядом ромбоподібний глосит, папіломатозну та горбисту його форми. Наліт щільно пов'язаний з підлеглими тканинами через проростання гриба *Candida* в епітелій та не знімається при зішкрябуванні. Ця форма кандидозу СО поєднується з ураженням шкіри та нігтів;

- кандидозний ангулярний хейліт (мікотична заїда) — зустрічається у дітей віком від 3 до 10 років. До факторів, які сприяють розвитку ураження червоної облямівки губ (хейліту), належать гіповітаміноз, дефіцит заліза в організмі, особливості прикусу. У дітей важливе значення має звичка смоктати пальці. Скарги пацієнтів на печіння губ та в кутах рота, їх сухість, а також спостерігається біль у кутах рота при максимальному його відкриванні. Клінічно проявляється гіперемією та набряком червоної облямівки губ, можлива поява ерозії, кровоточивих тріщин, вкритих ніжними сірими кірками. Типовим є симетричне ураження;

- мікотичний глосит є найчастішою формою прояву хронічного кандидозу СОПР. Для цієї форми кандидозного глоситу, який може мати прояви атрофічного або ромбоподібного; при хронічному атрофічному мікотичному глоситі виявляється незначний білуватий пінистий наліт у глибоких складках язика, поверхня язика яскраво-червона, гладенька, атрофічна. Пацієнт скаржиться на біль та печіння в язиці;

- хронічний генералізований (гранулематозний) кандидоз — симптоми з'являються в ранньому дитячому віці у вигляді молочниці, кандидозного глоситу, хейліту. На фоні прийому антибіотиків можливий розвиток кандидозного ураження шкіри тулуба, волоссяної частини голови з утворенням папул і бугорків, розвиток яких закінчується утворенням рубця. У дітей часто діагностуються кандидозні пневмонії, гепатит та інші ознаки вісцерального кандидозу.

Комплексна терапія орофарингеального кандидозу має за мету не тільки одержання безпосереднього ефекту (ліквідація клініко-бактеріологічних ознак захворювання), але й запобігання рецидиву захворювання, що інколи є нелегким завданням, особливо у хворих із соматичними захворюваннями. Лікування надмірного зростання збудника спрямоване не на усунення *C. albicans* у людини, а на відновлення правильних та збалансованих екологічних відносин між людиною та мікроорганізмами [33].

Мультидисциплінарний підхід до лікування стоматологами спільно з лікарями загальної практики та педіатрами необхідно забезпечити:

- при появі кандидозного ураження на фоні соматичної супутньої патології;
- тривалому перебігу кандидозу;
- поєднаному ураженні СОПР, шкіри, нігтів;
- відсутності ефекту від місцевого лікування;
- хронічній гіперпластичній, гранулематозній, ерозивно-виразковій формі кандидозу.

При поверхневому кандидозі в більшості випадків застосовують антифунгальні засоби місцевої дії. Системна протигрибкова терапія призначається пацієнтам з резистентністю до місцевого лікування та особам з підвищеним ризиком розвитку системної інфекції та згідно з чутливістю до виявленого грибкового збудника [34].

Сучасні підходи щодо лікування кандидозного ураження СОПР у більшості випадків рекомендують призначення полієнових антибіотиків, азолів. Вибір антимікотика для лікування кандидозу ротової порожнини обмежується можливістю всмоктування препарату та загальною резорбтивною дією, токсичністю, появою резистентних штамів. При цьому слід відмітити, що полієни (ністатин, пімафуцин) втрачають своє значення при лікуванні кандидозу через появу в більшості випадків (до 70–90 %) клінічних штамів грибів, резистентних до вказаних препаратів [35].

Але, незважаючи на недоліки, полієни й досі широко застосовуються у стоматологічній практиці завдяки їх дешевизні та доступності. Низька ефективність лікування ністатином та пімафуцином і подальше наростання лікарської стійкості до полієнів у деяких випадках вимагають застосування більш сучасних антимікотиків.

Останнім часом заслуговує на увагу препарат Кандід, міжнародна непатентована назва — клотримазол, розчин для місцевого застосування, 1 г якого містить 10 мг активної речовини. Клотримазол має первинну фунгіцидну або фунгістатичну активність залежно від концентрації препарату в місці інфекційного процесу. При місцевому лікуванні лише незначна кількість клотримазолу всмоктується у кров, тому системні ефекти майже відсутні. Препарат зручний у використанні, оскільки випускається по 15 мл у поліетиленовому флаконі з вбудованою пробкою-крапельницею. Ліки наносять на уражені ділянки ротової порожнини 3–4 рази на день, бажано по 10–20 крапель (1/2–1 мл), або за допомогою ватної палички. Антимікотичний ефект пов'язаний з порушенням синтезу ергостерину, який входить до складу клітинної мембрани грибів, що викликає зміну її структури та властивостей і призводить до лізису клітини. До клотримазолу чутливі дерматофіти, дріжджоподібні гриби *Candida*. Препарат чинить антимікробну дію щодо грамположитивних (стафілококи та стрептококи) та грамнегативних бактерій (*Bacteroides*). Використання препарату у дітей раннього віку в меншій дозі (3–5 крапель на слизові оболонки 2 р/добу) має швидкий та стійкий терапевтичний ефект і не викликає токсичних ускладнень [36].

У клінічній ситуації, коли ураження СОПР є наслідком застосування антибіотиків, цитостатиків, а також соматичних захворювань з імунодефіцитними

станами та ендокринопатіями, рекомендовано призначити антимікотики загальної дії [37] (табл. 1).

Клінічне керівництво Американського товариства інфекціоністів (IDSA), оновлене в 2016 році, адресоване дорослим, проте рекомендується для дітей з урахуванням диференціювання і фармакокінетики препаратів [38].

Рекомендації Європейського товариства з клінічної мікробіології та інфекційних хвороб пропонують дитячі дози протигрибкових препаратів [39] (табл. 2).

Практичні рекомендації товариства інфекціоністів Америки пропонують призначити для лікування орофарингеального кандидозу у дорослих залежно від тяжкості перебігу захворювання:

- при легкому перебігу захворювання рекомендуються пастилки клотримазолу по 10 мг 5 разів на добу або мукоадгезивна букальна таблетка 50 мг міконазолу, яка наноситься на поверхню СО один раз на день, протягом 7–14 днів;

- альтернативи для легкого захворювання включають суспензію ністатину (100 000 ОД/мл) 4–6 мл 4 рази на день або 1–2 пастилки ністатину (200 000 ОД кожна) 4 рази на день протягом 7–14 днів;

- при захворюваннях середнього та важкого ступеня показано пероральний флуконазол по 100–200 мг на день протягом 7–14 днів;

- для захворювання, стійкого до флуконазолу, рекомендується розчин ітраконазолу 200 мг один раз на добу або ж суспензія позаконазолу 400 мг двічі на день протягом 3 днів, потім 400 мг на день, протягом до 28 днів;

- альтернативи для рефрактерного до флуконазолу захворювання включають вориконазол 200 мг двічі на день або ж суспензію дезоксихолату AmB для перорального застосування 100 мг/мл 4 рази на день;

- внутрішньовенне введення ехінокандину (каспофунгін: навантажувальна доза 70 мг, потім 50 мг на день; мікафунгін: 100 мг на день; анідулафунгін: навантажувальна доза 200 мг, потім 100 мг на день) або ж внутрішньовенне введення AmB дезоксихолату 0,3 мг/кг на день — інші альтернативи для рефрактерного захворювання;

- супресивна терапія зазвичай не потрібна. У разі потреби пацієнтам із рецидивуючими інфекціями рекомендується флуконазол по 100 мг 3 рази на тиждень;

- ВІЛ-інфікованим пацієнтам рекомендується антиретровірусна терапія для зниження частоти повторних інфекцій;

- для кандидозу, пов'язаного з протезуванням, рекомендується дезінфекція протеза на додаток до протигрибкової терапії.

Поряд з цим низка авторів у пацієнтів з легким перебігом орофарингеального кандидозу або ж першими проявами захворювання пропонують проводити місцеве лікування. Застосування місцевих протигрибкових препаратів рекомендується як лікування першої лінії при неускладнених випадках кандидозу ротової порожнини, яке продовжується одночасно з призначенням препаратів системної дії, за показаннями. Одним з варіантів може бути застосування кло-

тримазолу місцево у вигляді розчину, мазі та крему, інші препарати являють собою пероральну суспензію ністатину (100 000 ОД/мл) по 5 мл перорально 4 рази на день (для полоскання ротової порожнини), а також, як варіант, місцеве застосування міконазолу у вигляді гелю.

При захворюванні середнього та важкого ступеня пропонують флуконазол в дозі 200 мг перорально одноразово, потім по 100 мг перорально 1 раз на добу впродовж 7–14 днів. При рефрактерному захворюванні варіантом є ітраконазол 200 мг 1 раз на добу впродовж 28

днів, суспензія позаконазолу 400 мг перорально 2 рази на добу впродовж 3 днів, потім 400 мг перорально кожного дня терміном до 28 днів, та вориконазол 200 мг перорально 2 рази на день впродовж 28 днів. Крім того, одноразовий пероральний прийом флуконазолу в дозі 150 мг продемонстрував свою ефективність у пацієнтів з онкопатологією, що допомагає знизити загрузку на організм людини [34, 40].

Для лікування гострого псевдомембранозного кандидозу у дітей раннього віку, а саме у немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, рекомендують

Таблиця 1. Протигрибкові препарати для системного використання при лікуванні кандидозу порожнини рота [5]

Протигрибкові препарати	Переваги	Недоліки
<i>Полієни</i>		
Амфотерицину В дезоксихолат Ліпідний комплекс амфотерицину В (ABLC) Ліпосомальний амфотерицин В (ABL)	Клінічна ефективність і широкий спектр Безпечний при печінковій недостатності Активність проти грибкових біоплівків	Нефротоксичність та інші побічні ефекти особливо пов'язані з інфузією Нефротоксичність дуже низька при використанні ABLC та ABL
<i>Тріазоли</i>		
Флуконазол	Клінічна ефективність, хороший профіль безпеки та низька вартість. Може поєднуватися з іншими протигрибковими засобами	Низька активність проти <i>C. glabrata</i> і нульова щодо <i>C. krusei</i> . Відсутність активності проти грибкових біоплівків. Взаємодія з лікарськими засобами
Ітраконазол 1,3 Позаконазол 1,2,3 Вориконазол 1,2,3		1. Низька активність проти <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i> та <i>C. krusei</i> . 2. Необхідність визначення концентрації в сироватці крові в певних ситуаціях. 3. Препарат для внутрішньовенного введення не слід застосовувати у разі тяжкої ниркової недостатності. Немає активності проти грибкових біоплівків
<i>Ехінокандини</i>		
Анідулафунгін Каспофунгін Мікафунгін	Широкий спектр, дуже хороший профіль безпеки. Застосування при нирковій недостатності та нейтропенії. Активність проти грибкових біоплівків. Дуже низька взаємодія з лікарськими засобами	<i>C. parapsilosis</i> може бути менш чутливим

Таблиця 2. Емпірична протигрибкова терапія у дітей

Назва препарату	Дози
Ехінокандини (каспофунгін)	Доза навантаження 70 мг/м ² , потім 50 мг/м ² /день
Мікафунгін	2–4 мг/кг/день
Ліпосомальний AmB	3 мг/кг/день
Д-AmB	0,6–1 мг/кг
Флуконазол	Доза навантаження 800 мг (12 мг/кг), потім 400 мг (6 мг/кг) щодня
Вариконазол	Дітям віком ≥ 2 років 8–9 мл/кг внутрішньовенно або перорально
Ітраконазол	2,6 мг/кг кожні 12 годин для дітей старше від 2 років
Позаконазол	200 мг 3 рази на день для дітей старше від 13 років

місцеві протигрибкові препарати та обробку сосків матері навіть тоді, коли у матері немає ознак ураження. Системний протигрибковий препарат, в основному флуконазол, призначають матері на доповнення до місцевого лікування, якщо у матері є прояви молочниці. Пероральна суспензія ністатину наноситься на уражені ділянки ротової порожнини немовля, а 2% крем міконазолу — на соски матері [41]. Оприлюднено дані щодо безпечності призначення флуконазолу при грудному вигодовуванні [42].

Стратегічним доповненням терапевтичного лікування є призначення класичних бактеріальних препаратів — пробіотиків, які ефективні за рахунок їх впливу на модуляцію мікробиоти кишечника та її взаємодію з імунною відповіддю, спрямовані на профілактику рецидиву захворювання. До складу пробіотичних лікарських засобів, які найбільш часто використовуються в лікарській практиці, входять ослаблені (ліофілізовані) живі штами нормальної мікрофлори кишечника: *Lactobacillus* spp. та *Bifidobacterium* spp., меншою мірою *Saccharomyces* spp., *Bacillus* spp. та *Escherichia* spp. [43].

Пробіотики відіграють протекторну роль при інфекції *Candida* spp., особливо при колонізації. Вони здатні:

- зменшувати навантаження *Candida* spp. через агрегацію [44];

- модифікувати рН ротової порожнини з утворенням молочної кислоти та інших органічних кислот, які пригнічують вірулентність *Candida* spp. [45];

- інгібувати грибкові біоплівки [46].

Останніми роками для лікування кандидозного ураження кишечника рекомендовані пребіотики — препарати, до складу яких входять специфічні субстанції. Вони за своїм складом ідентичні метаболітам облигатної кишкової мікрофлори або містять харчові речовини (пектин, олігосахариди та інші види харчових волокон), при розщепленні яких мікробною флорою збільшується кількість таких метаболітів. Головним завданням їх є створення необхідного біологічного середовища, яке сприяє адгезії та колонізації мікрофлори і одночасно створює несприятливі умови для життєдіяльності патогенних мікроорганізмів [47].

При поєднанні пробіотиків з пребіотиками отримані синбіотики розвивають більш високу детоксикаційну здатність, оскільки пребіотики підтримують життєздатність і функціональність пробіотиків [48]. Синбіотики можуть балансувати мікробиоту кишечника, інгібуючи шкідливі бактерії шляхом прямого антагонізму або конкурентної адгезії [49].

Пробіотики рідко використовуються в чистому вигляді, в основному їх виготовляють та поєднують з широким спектром інших функціональних сполук для збереження та поліпшення продуктивності, життєдіяльності та стабільності клітин. До таких компонентів належать термо- та криопротектори, пребіотики та інкапсулюючі агенти або інший пробіотичний вид для приготування мультикомпонентних препаратів [50–52].

Незважаючи на те, що пробіотики проявляють потенціальний ефект інгібування видів *Candida* шлун-

ково-кишкового тракту та на поверхні СОПР, поліпшують клінічні симптоми грибової інфекції, слід враховувати біологічну переносимість та природність пробіотичних препаратів для немовлят, осіб з ослабленим імунітетом, тяжкими основними захворюваннями тощо. Слід відмітити, що зниження ефективності пробіотиків тісно пов'язано зі способом їх введення, кількістю пробіотичних клітин при дозуванні під час лікування та способом використання препаратів, що впливає на період утримання пробіотиків у ротовій порожнині [53].

Пробіотики використовувались протягом багатьох років з терапевтичною та профілактичною метою, проте кількість робіт про їх вплив на кандидоз СОПР у дітей залишається обмеженою.

Дослідження, проведені у дорослих, підтвердили, що включення пробіотиків для місцевого застосування допомогло знизити кількість *Candida* spp. при кандидозному стоматиті [54]. Рандомізоване подвійне сліпе клінічне дослідження для оцінки впливу пробіотиків на орофарингеальний кандидоз в онкохворих після завершення променевої терапії показало статистично значуще зниження кількості (КУО/мл) *Candida* у групах хворих, які отримували пробіотичну терапію. Основними перевагами пробіотиків є те, що вони можуть знизити поширеність орофарингеального кандидозу як при монотерапії, так і в поєднанні з традиційними протигрибковими засобами. При цьому слід зазначити, що розвиток резистентності до пробіотиків менш ймовірний через механізм їхньої дії. Проте, на думку авторів, пробіотики не можуть бути рекомендовані для профілактики кандидозу СОПР, оскільки бути носієм *Candida* як частини нормального мікробиому цілком нормально, і в більшості випадків це не призводить до кандидозу ротової порожнини [55].

Доповнення базової терапії кандидозного ураження СОПР вітамінними препаратами та вітамінно-мінеральними комплексами оптимізує схему лікувально-профілактичного комплексу, дозволяє значно зменшити ендогенну інтоксикацію, прискорити клінічне поліпшення та створює сприятливі умови для реабілітації цього контингенту хворих [56].

Висновки

Незважаючи на численні клінічні дослідження та досягнення в оптимізації протигрибкових заходів, сучасні методи діагностики та лікування не дозволяють запобігти захворюваності та смертності від кандидозної інфекції. Мікологічний аргумент для встановлення діагнозу рідко буває остаточним, оскільки біопсія зі стерильного місця залишається складною в більшості клінічних випадків. Повідомлення про нові методи молекулярної діагностики рідкісні і потребують подальших досліджень для розробки чітких рекомендацій в педіатрії. Наразі існує клінічна потреба в мінімізації побічних ефектів протигрибкових препаратів, а також вирішенні проблеми їх резистентності. Необхідно впроваджувати нові підходи до лікування уже існуючими препаратами. Найбільш багатообіцяюча терапевтична стратегія в боротьбі зі стійкістю до протигрибко-

вих препаратів — це комбінована терапія, спрямована на збудника та моделювання імунної відповіді дитини. Перспективними методами для досягнення цих цілей є використання синбіотиків та інших мультикомпонентних препаратів на основі пробіотиків. Потрібні подальші наукові дослідження довгострокової корисності та безпеки цих препаратів у дітей при орофарингеальному кандидозі.

Своєчасна діагностика орофарингеального кандидозу у дітей, індивідуальний підбір антикандидозних препаратів, синбіотиків і мультикомпонентних препаратів на основі пробіотиків мають стати пріоритетним напрямком спільної роботи лікарів загальної практики — сімейної медицини, педіатрів та стоматологів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Мокія-Сербіна С.О. — концепція та дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, написання тексту; Фесенко В.І. — збір та обробка матеріалів.

Список літератури

- Vila T., Romo J.A., Pierce C.G. et al. Targeting *Candida albicans* filamentation for antifungal drug development. *Virulence*. 2017;8(2):150-158. DOI: 10.1080/21505594.2016.1197444.
- Alves A.M., Lopes B.O. et al. Characterization of Oral *Candida* spp. Biofilms in Children and Adults Carriers from Eastern Europe and South America. *Antibiotics*. 2023;12(5),797. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12050797>.
- Sivabalan S., Mahadevan S., Srinath M.V. Recurrent oral thrush. *Indian J Pediatr*. 2014;81(4):394-396. DOI: 10.1007/s12098-013-1201-x.
- Mahajan B., Bagul N., Desai R. et al. Pseudomembranous Type of Oral Candidiasis is Associated with Decreased Salivary Flow Rate and Secretory Immunoglobulin A Levels. *Mycopathologia*. 2015;180(1-2):75-80. DOI: 10.1007/s11046-015-9874-5.
- Guillermo Quindós, Sandra Gil-Alonso, Cristina Marcos-Arias et al. Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019;1;24(2):e172-80. doi: 10.4317/medoral.22978.
- Hellstein J.W., Marek C.L. Candidiasis: Red and White Manifestations in the Oral Cavity. *Head Neck Pathol*. 2019;13(1):25-32. DOI: 10.1007/s12105-019-01004-6.
- Li X.V., Leonardi I., Putzel G.G. et al. Immune regulation by fungal strain diversity in inflammatory bowel disease. *Nature*. 2022;603(7902):672-678. DOI: 10.1038/s41586-022-04502-w.
- Lopes J.P., Lionakis M.S. Pathogenesis and virulence of *Candida albicans*. *Virulence*. 2022;13(1):89-121. DOI: 10.1080/21505594.2021.2019950.
- Poissy J., Damonti L., Bignon A., Khanna N., Von Kietzell M. et al. Risk factors for candidemia: a prospective matched case-control study. *Crit Care*. 2020;24(1):109. DOI: 10.1186/s13054-020-2766-1.
- Aitken J. Diversity, frequency and antifungal resistance of *Candida* species in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2018;76(8):1-7. DOI: 10.1080/00016357.2018.1484154.
- Liyanage G., Gonapaladeniya M., Dissanayake T. Invasive Candidiasis Associated with Adenovirus Pneumonia. *Case Rep Pediatr*. 2021:2021:9905474. DOI: 10.1155/2021/9905474.
- Henriquis M., Williams D. Pathogenesis and Virulence of *Candida albicans* and *Candida glabrata*. *Pathogens*. 2020;9(9):752; <https://doi.org/10.3390/pathogens9090752>.
- Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою: Наказ МОЗ України від 23.08.2023 № 1513. <https://moz.gov.ua>.
- Мазур І.П. Грибкові ураження слизової оболонки порожнини рота. *Сучасна стоматологія*. 2020. № 3. С. 72-77. DOI: 10.33295/1992-576X-2020-3-72.
- Jovanovic M., Obradovic R. et al. The role of *Candida albicans* on the development of stomatitis in patients wearing dentures. *Sanamed*. 2018;13(2):175-181. DOI: <http://dx.doi.org/10.24125/sanamed.v13i2.236>.
- Ponde N.O. et al. *Candida albicans* biofilms and polymicrobial interactions. *Critical Reviews in Microbiology*. 2021;47(1):91-111. DOI: 10.1080/1040841X.2020.1843400.
- Richardson J.P., Ho J., Naglik J.R. *Candida*—Epithelial Interactions. *J Fungi (Basel)*. 2018;4(1):22. DOI: 10.3390/jof4010022.
- Verma A., Gaffen S.L., Swidergall M. Innate immunity Mucosal *Candida* infections. *J. Fungi (Basel)*. 2017;3(4):60. DOI: 10.3390/jof3040060.
- Borriello F., Zaroni F.I., Granucci F. Cellular and molecular mechanisms of antifungal innate immunity at epithelial barriers: The role of C-type lectin receptors. *Eur. J. Immunol*. 2020;50(3):317-325. DOI: 10.1002/eji.201848054.
- Zhao Y., Perlin David S. Review of the Novel Echinocandin Antifungal Rezafungin: Animal Studies and Clinical Data. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(4):192. DOI: 10.3390/jof6040192.
- Wu Y., Zeng Z., Guo Y. *Candida albicans* elicits protective allergic responses via platelet mediated T helper 2 and T helper 17 cell polarization. *Immunity*. 2021;54(11):2595-2610. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.08.009.
- Tzu-YuShao, David B. Haslam et al. Friendly fungi: symbiosis with commensal *Candida albicans*. *Trends in Immunology*. 2022;43(9):706-717. <https://doi.org/10.1016/j.it.2022.07.003>.
- Graus M.S. et al. Mannan Molecular Substructures Control Nanoscale Glucan Exposure in *Candida*. *Cell Reports*. 2018;24:2432-2442. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.07.088>.
- Wang F., Yang Y., Li Z. et al. Mannan-Binding Lectin Regulates the Th17/Treg Axis Through JAK/STAT and TGF- β /SMAD Signaling Against *Candida albicans* Infection. *J. of Inflammation Research*. 2022;15:1797-1810. DOI: 10.2147/JIR.S344489.
- Silao F., Ryman K., Jiang T., Ward M. et al. Glutamate dehydrogenase (Gdh2) — dependent alkalization is dispensable for escape from macrophages and virulence of *Candida albicans*. *PLoS Pathog*. 2020;16(9):e1008328. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008328.
- Tsui C. et al. Pathogenesis of *Candida albicans* biofilm. *Pathogens and Disease*. 2016;74(4). DOI: 10.1093/femspd/ftw018.
- Adachi T., Kawanishi N., Ichigaya N. et al. A Preliminary Pilot Study: Metabolomic Analysis of Saliva in Oral Candidiasis. *Metabolites*. 2022;12(12):1294.
- Liotti F., Posteraro B. Development of a Multiplex PCR Platform for the Rapid Detection of Bacteria, Antibiotic Resistance, and *Candida* in Human Blood Samples. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;13:389. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00389.
- Schoenenberger-Arnaiz J.A., Aragonés-Eroles A., Taberner-Bonastre P. et al. Therapeutic drug monitoring in fungal infections: The dawn of proactive monitoring. A narrative review. *Biomedical Research and Clinical Practice*. 2021;6:2-7. DOI: 10.15761/BRC.P.1000223.

30. Fisher B.T., Boge C.L.K., Xiao R., Shuster S. et al. Multicenter Prospective Study of Biomarkers for Diagnosis of Invasive Candidiasis in Children and Adolescents. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;75(2):248-259. doi: 10.1093/cid/ciab928.
31. Mauro C., Reynolds C.F., Maercker A., Skritskaya N. et al. Prolonged grief disorder: clinical utility of ICD-11 diagnostic guidelines. *Psychol Med*. 2019;49(5):861-867. DOI: 10.1017/S0033291718001563.
32. Williams D., Lewis M. Pathogenesis and treatment of oral candidosis. *J Oral Microbiology*. 2011;3:57-76. doi: 10.3402/jom.v3i0.5771.
33. Reinhardt L.C., Nascente P.S., Ribeiro J.S. et al. A single-center 18-year experience with oral candidiasis in Brazil: a retrospective study of 1,534 cases. *Braz Oral Res*. 2018;32:e92. doi: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0092.
34. Lewis M.A.O., Williams D.W. Diagnosis and management of oral candidosis. *Br Dent J*. 2017 Nov 10;223(9):675-681. doi: 10.1038/sj.bdj.2017.886.
35. Revie N.M., Iyer K.R., Robbins N., Cowen L.E. Antifungal Drug Resistance: evolution, mechanisms and impact. *Curr Opin Microbiol*. 2018;45:70-76. DOI: 10.1016/j.mib.2018.02.005.
36. Пухлик С.М., Тагунова І.К., Андреев О.В. Роль грибкової інфекції при хронічному запаленні піднебіння мигдаликів та можливості лікування. *Оториноларингологія. Восточная Европа*. 2017. (1). С. 123-125.
37. Mueller S.W., Kedzior S.K., Miller M.A. et al. An overview of current and emerging antifungal pharmacotherapy for invasive fungal infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(10):1355-1371. DOI: 10.1080/14656566.2021.1892075.
38. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;62(4): e1-e50. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>.
39. Hope W.W., Castagnola E., Groll A.H., Roilides E., Akova M., Arendrup M.C. et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect*. 2012;Suppl 7:38-52. DOI: 10.1111/1469-0691.12040.
40. Lyu X., Zhao C., Yan Z.M., Hua H. Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2016 Mar 16;10:1161-71. DOI: 10.2147/DDDT.S100795.
41. Garcia-Cuesta C., Sarrion-Pérez M.G., Bagán J.V. Current treatment of oral candidiasis: A literature review. *J Clin Exp Dent*. 2014;6(5):e576-82. <http://dx.doi.org/10.4317/jced.51798>.
42. Kaplan Y.C., Koren G., Ito S., Bozzo P. Fluconazole use during breastfeeding. *Can Fam Physician*. 2015 Oct;61(10):875-6.
43. Kuunda S., Adeoti K., Munir M., Giusti Al., Refinetti P., Otu A. et al. Application of probiotic-based multicomponents for human, animal and ecosystem health: concepts, methodologies and mechanisms of action. *Microorganisms*. 2022;10 (9):1700. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10091700>.
44. Jorgensen M.R., Kragelund C., Jensen P.O. et al. Probiotic *Lactobacillus reuteri* has antifungal effects on oral *Candida* species in vitro. *J Oral Microbiol*. 2017;9(1):1274582. doi: 10.1080/20002297.2016.1274582.
45. Denkova R., Yanakieva V., Denkova Z., Nikolova V., Radeva V. In vitro inhibitory activity of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* strains against *Candida albicans*. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*. 2013;16 (3):186-197. <https://cabidigitallibrary.org/terms>.
46. Chew S.Y., Cheah Y.K., Seow H.F., Sandai D., Than L.T. In vitro modulation of probiotic bacteria on the biofilm of *Candida glabrata*. *Anaerobe*. 2015;34:132-138. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2015.05.009.
47. Guarner F., Sanders M.E., Szajewska H. et al. Probiotics and prebiotics WGO Global Guideline. *World Gastroenterology Organisation*, 2023. 52 p.
48. Swanson K.S., Gibson G.R., Hutkins R., Reimer R.A. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(11):687-701. DOI: 10.1038/s41575-020-0344-2.
49. Yadav M.K., Kumari I., Singh B. et al. Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. *Appl Microbiol. Biotechnol*. 2022;106(2):505-521. doi: 10.1007/s00253-021-11646-8.
50. Centurion F., Basit A.W., Liu J., Gaisford S. et al. Nanoencapsulation for Probiotic Delivery. *ACS Nano*. 2021;15(12):18653-18660. DOI: 10.1021/acsnano.1c09951.
51. Su Y., Zheng X., Zhao Q. et al. Spray drying of *Lactobacillus rhamnosus* GG with calcium-containing protectant for enhanced viability. *Powder Technology*. 2019;358:87-94. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2018.09.082>.
52. Rajam R., Subramanian P. Encapsulation of probiotics: past, present and future. *J Basic Appl Sci*. 2022;11:46. <https://doi.org/10.1186/s43088-022-00228-w>.
53. Mundula T., Ricci F., Barbetta B. et al. Effect of Probiotics on Oral Candidiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis *Nutrients*. 2019;11(10):2449. <https://doi.org/10.3390/nu11102449>.
54. Li D., Li Q., Liu Ch., Lin M., Li X. et al. Efficacy and safety of probiotics in the treatment of *Candida*-associated stomatitis. *Mycoses*. 2014;57(3):141-6. DOI: 10.1111/myc.12116.
55. Doppalapudi R., Vundavalli S., Prabhat M.P. Effect of probiotic bacteria on oral *Candida* in head- and neckradiotherapy patients: A randomized clinical trial. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2020; 16(3):470-477. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT.334.18.
56. Фесенко В.І., Фесенко В.І. Засальнооздоровча терапія при грибковому ураженні слизової оболонки порожнини рота. *Східноєвропейський вестник про науку та дослідження*. 2021;4:15-20. http://czvestnic.info/ojs/index.php/cz_ojs/article/view/81.

Отримано/Received 09.04.2024

Рецензовано/Revised 18.04.2024

Прийнято до друку/Accepted 29.04.2024 ■

Information about authors

Svitlana Mokia-Serbina, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Pediatrics, Family Medicine and Clinical Laboratory Diagnostics, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: mokia.s.v@gmail.com, mokias.v@gmail.com; phone: +380 (96) 550-55-83

Victor Fesenko, Doctor of Medicine, Associate, Department of Therapeutic Dentistry and Dentistry, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: Vifesenko64@gmail.com; phone: +380 (67) 608-06-29

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. S. Mokia-Serbina — concept and design of research, collection and processing of materials, analysis of received data, writing of the text; V. Fesenko — collection and processing of materials.

S.O. Mokia-Serbina, V.I. Fesenko
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Oropharyngeal candidiasis — interdisciplinary aspects of childhood medicine

Abstract. Scientific research in recent years has increased the interest of clinicians in the role of microorganisms in maintaining health and the occurrence of diseases. In most cases, fungal lesions of the oral mucosa are a manifestation of numerous somatic diseases and the results of their treatment and contribute to complications. To write this article, the information was searched using the databases Scopus, Web of Science, Med Zine, Pub Med, Google Scholar, the new version of the International Classification of Diseases (ICD-11) and the Standards of Care “Rational use of antibacterial and antifungal drugs for therapeutic and prophylactic purposes” (2023) were taken into account. The review presents data from the world literature on the role of fungal infection in the development of oropharyngeal candidiasis in children, current perspectives on the mechanism of its formation, clinical manifestations and diagnosis. A comparative

characterization of the recommendations of national and foreign guidelines and a generalization of retrospective analyzes on the feasibility of prescribing systemic antifungal drugs for candidal lesions of the oral mucosa and possible methods of correction for mycoecological disorders in children are given. In the context of the presented problem, an integrated approach of a primary care physician, dentist and pediatrician to the diagnosis and treatment of oropharyngeal candidiasis in children is recommended. Timely diagnosis of oropharyngeal candidiasis in children, individual selection of antifungal drugs, synbiotics and multicomponent agents based on probiotics should be a priority area of joint work of general practitioners — family physicians, pediatricians and dentists.

Keywords: children; oropharyngeal candidiasis; diagnosis; treatment; review

Для нотаток

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА
ГІГІЄНА
МЕДИЧНИХ
ПРАЦІВНИКІВ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ, О. ОВСЯННИКОВ,
В. МАРУСІЧЕНКО, М. САВЧУК



ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055