

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СЕМЕН МАРТА ОЛЕГІВНА

УДК: 616.34-008.13/.15: 616.8-056-058-053.2

ДИСЕРТАЦІЯ
**БІОПСИХОСОЦІАЛЬНА МОДЕЛЬ ФОРМУВАННЯ
СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШКІВНИКА У ДІТЕЙ**

Галузь знань: 22 – охорона здоров'я

Спеціальність: 228 – педіатрія

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ Семен М.О.

Науковий керівник:

Личковська Олена Львівна,

доктор медичних наук, професор

Львів – 2024

АНОТАЦІЯ

Семен М.О. Біопсихосоціальна модель формування синдрому подразненого кишківника у дітей. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

Синдром подразненого кишківника (СПК) є одним з найбільш розповсюджених розладів цереброінтестинальної взаємодії у дітей, що призводять до зниження якості життя пацієнтів, порушення їх психічного здоров'я, соціального функціонування, тощо. Наслідком цього є часті звернення по медичну допомогу, що створює серйозне навантаження на систему охорони здоров'я. В літературі наведено дані щодо численних ймовірних факторів ризику у виникненні СПК, однак їх взаємозалежність, особливо у дітей, залишається незрозумілою. Зважаючи на значну поширеність СПК серед дитячого населення в Україні, на сьогодні існує необхідність удосконалення існуючих методів діагностики та лікування розладу.

Мета дисертаційного дослідження полягала у підвищенні ефективності діагностики та лікування СПК у дітей на ґрунті вивчення клінічного значення біологічних, психоемоційних, психосоціальних факторів у виникненні та перебігу даного розладу з врахуванням його гетерогенності.

Нами було обстежено 54 дитини з СПК віком від 6 до 12 років, 28 хлопчиків (51,9 %) та 26 дівчаток (48,1 %). Середня тривалість розладу на час діагностики становила $2,2 \pm 1,1$ роки. У 24 дітей (44,5 %) виявлено СПК з переважанням закрепів, у 12 (22,2 %) – СПК з домінуванням проносів, а у 18 пацієнтів (33,3%) – СПК з чергуванням закрепів та проносів. Враховувався також тригерний фактор у виникненні розладу, зокрема стрес (стрес-асоційований СПК у 46,3 % пацієнтів),

перенесена кишкова інфекція та/або антибактеріальна терапія (постінфекційний СПК у 53,7 % обстежуваних).

Групою контролю були 50 пацієнтів травматологічного відділу ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ» аналогічного віку (46,7 % хлопчиків та 53,3 % дівчаток, у яких діагностовано неважку травму, що не потребувала оперативного лікування (S50, S52.2, S52.3, S80, S60, S82.0, S82.2).

При проведенні дисертаційної роботи були використані наступні методи: молекулярно-генетичні дослідження, імуноферментний аналіз для визначення концентрації фекального кальпротектину, вимірювання варіабельності ритму серця за допомогою кардіоінтервалографії, визначення рівня особистісної тривожності та соматизації, генеалогічне дослідження (family history) та аналітично-статистичні методи.

На першому етапі дослідження проводили вивчення ролі окремих біологічних (поліморфізму val158met гена *катехол-О-метилтрансферази (COMT)*, параметрів варіабельності ритму серця (BPC)), психоемоційних (рівня особистісної тривожності та соматизації) та психосоціальних (перинатальних, психосоматичних розладів немовлят та мікросоціальних) факторів ризику та протекції у виникненні СПК у дітей.

Зокрема, молекулярно-генетичне дослідження поліморфного локусу 472 G>A (Val158Met) гена *COMT* продемонструвало достовірні відмінності в розподілі генотипів у групі дітей із СПК порівняно з контролем ($p < 0,0001$). Гетерозиготний генотип 472 GA *COMT* вдвічі частіше виявляли у практично здорових дітей (72 % проти 30 % в основній групі), що відповідає даним літератури про його протективну роль. Натомість, у групі дітей з СПК, особливо при стрес-асоційованому варіанті розладу, значно частіше визначали генотип 472 AA *COMT* (35,2 % проти 6 % у контролі), носійство якого асоціюється із порушеннями емоційної сфери та когнітивних функцій. Що стосується розповсюдженості генотипу 472 GG *COMT*, то вона найменше відрізнялась поміж досліджуваними групами (28% у дітей з СПК проти 22% в контролі).

З метою виявлення автономної дисфункції, що залучена в патогенез виникнення СПК, а також для оцінювання стресостійкості організму ми проводили визначення часових та спектральних параметрів ВРС. Було виявлено істотне зниження ВРС (за параметром ТР (загальна спектральна потужність) у дітей із СПК (2320 мс^2 (1128; 5413) проти 5107 мс^2 (3333; 7333) у контролі), що асоціюється із недостатнім адаптаційним потенціалом організму. До того ж, у пацієнтів з СПК було відзначено неефективний розподіл параметрів у внутрішній структурі спектру серцевого ритму з тенденцією до дефіциту LF-коливань (симпатичної активності) за рахунок підвищення HF-коливань (парасимпатичної активності) та VLF-коливань (нейрогуморальних впливів). На відміну від дітей 6-12 років, у підлітків з СПК, при порівнянні з контролем, відзначено менш істотні відмінності часових та спектральних параметрів ВРС, що можна пояснити більш зрілими адаптаційними реакціями у цій групі пацієнтів. Розподіл пацієнтів в залежності від клінічного варіанту СПК та провокуючого фактора у виникненні розладу виявив істотні відмінності параметрів ВРС, що може бути використано для детальної оцінки стресостійкості організму та вибору оптимального індивідуалізованого лікування.

На сьогодні чітко доведено асоціацію функціональних гастроінтестинальних розладів (ФГІР) з психологічним дистресом. Зокрема, у нашому дослідженні в дітей з СПК, особливо із стрес-асоційованим варіантом, виявлено високий рівень особистісної тривожності ($21,8 \pm 6,7$ бала за шкалою СМАС проти $12,4 \pm 4,3$ бала в групі контролю) та соматизації ($9,8 \pm 3,8$ бала за шкалою SOMS проти $1,9 \pm 1,8$ бала). В пацієнтів з СПК відзначено пряму кореляцію між досліджуваними показниками, що доводить їх тісний зв'язок та здатність до взаємопідсилення та може бути причиною низької ефективності лікування та погіршення якості життя. Включення психотерапії в комплексне лікування СПК у дітей виявилось більш ефективним, аніж виключно медикаментозне лікування, що підтверджується динамікою клінічних змін на соматичному, психоемоційному та психосоціальному рівнях.

Натомість, у пацієнтів із постінфекційним СПК більш вираженим було субклінічне запалення в кишківнику, що підтвердилось вдвічі вищою

концентрацією фекального кальпротектину, аніж у дітей зі стрес-асоційованим варіантом розладу (59,7 (29,2;119,5) мкг/г калу проти 31,1 (21,0;58,7) мкг/г калу). Це важливо враховувати при плануванні індивідуалізованої терапії, оскільки діти з постінфекційним СПК можуть потребувати більш тривалого прийому пробіотиків. В загальному динаміка клінічних проявів і рівня кальпротектину в калі доводить ефективність застосування пробіотика, що містить лактобактерій, при всіх клінічних варіантах СПК у дітей. Однак, при контролі через 10 днів та 1 місяць на фоні істотного зниження інтенсивності клінічних симптомів, концентрація фекального кальпротектину все ж залишалась підвищеною та була достовірно нижчою від вихідного рівня лише через 3 місяці від початку лікування (45,7 мкг/г калу (22,1;70,8) проти 29,4 мкг/г калу (18,5;41,6) ($p=0,007$). Тому оптимальна тривалість прийому пробіотика, що містить лактобактерії, повинна становити 1-3 місяці, навіть при відсутності клініки. Критерієм припинення прийому пробіотика, чи навпаки, продовження курсу понад 3 місяці, може слугувати концентрація фекального кальпротектину.

У відповідності до біопсихосоціальної (БПС) моделі формування СПК у дітей саме психосоціальним факторам надають дуже вагомого значення у виникненні розладу. Ми відзначили, що народження дитини від перших за порядком пологів (59% проти 40%; Chi^2 7,22; $p=0,007$), родорозрішення шляхом кесаревого розтину (32% проти 16%; Chi^2 7,02; $p=0,008$) та грудне годування тривалістю <3 місяців (44% проти 26%; Chi^2 7,12; $p=0,008$) є перинатальними чинниками, що можуть сприяти виникненню СПК у дитини. Що стосується психосоматичних розладів немовлят, то у групі пацієнтів з СПК достовірно частіше виявляли в анамнезі порушення сну ($p=0,025$), кольки немовлят ($p=<0,0001$), закрепи ($p=0,001$) та порушення фізичного розвитку (переважно паратрофії) ($p=0,003$), аніж в групі контролю. Також у нашому дослідженні відзначено зв'язок між підвищеним ризиком виникнення СПК у дитини та численними мікросоціальними (сімейними) чинниками, зокрема обтяженим анамнезом щодо ФГІР (85% проти 36%; Chi^2 50,24; $p=<0,0001$) та органічної патології травної системи (63% проти 48%; Chi^2 4,56; $p=0,033$); схильністю до соматизації у матері (43% проти 12%; Chi^2 19,5; $p=<0,0001$);

частотою відвідування лікарів дитиною та мамою >6/рік (41 % проти 22 %; Chi^2 8,37; $p=0,004$ та 39% проти 18%; Chi^2 10,82; $p=0,001$); авторитарним стилем виховання мамою, гіперпротективним – батьком (26% проти 12%; Chi^2 6,37; $p=0,012$); частими переїданнями (26% проти 14%; Chi^2 4,50; $p=0,034$) та наявністю харчових непереносимостей (32% проти 14%; Chi^2 9,15; $p=0,003$). На противагу, такі фактори, як народження від других-третьох за порядком пологів, відсутність психосоматичних розладів немовлят та дітей раннього віку, теплі стосунки в сім'ї, демократичний стиль виховання з боку обох батьків були протективними щодо розвитку СПК у дитини.

На другому етапі дисертаційного дослідження проводили вивчення взаємозв'язків між різнорівневими, тобто біологічними, психоемоційними та психосоціальними факторами ризику та протекції у виникненні СПК.

В першу чергу ми оцінювали вплив функціонального поліморфізму val158met гена *COMT* на клінічні та параклінічні особливості перебігу розладу в дітей. Найвищу інтенсивність больового синдрому відзначили у дітей з генотипом 472 AA *COMT* ($2,33 \pm 0,72$ бали за шкалою Лайкерта), який асоціюється із надмірною активністю катехоладренергічних систем, що, в свою чергу, спричиняє порушення ноцицепції. Також у носіїв генотипу 472 AA *COMT* виявили найвищий рівень особистісної тривожності ($24,1 \pm 6,1$ бали) та найбільший відсоток LF-коливань в структурі спектру ВРС (35,8%), що можна пояснити недостатньою елімінацією катехоламінів (генетично детермінована низька ферментативна активність *COMT*). Ми не відзначили достовірних відмінностей при порівнянні рівня соматизації, концентрації фекального кальпротектину та частоти психосоматичних розладів немовлят і дітей раннього віку у пацієнтів з СПК в залежності від генотипу локусу 472 G>A (Val158Met) гена *COMT*. найвищою ферментативною активністю *COMT* у цій групі.

Наступним кроком нашого дослідження було вивчення впливу психоемоційного стану пацієнтів з СПК на перебіг розладу. Зокрема, ми виявили пряму взаємозалежність між рівнями особистісної тривожності та соматизації і

вираженістю больового ($r=+0,41$; $p=0,002$ та $r=+0,37$; $p=0,005$), диспептичного ($r=+0,34$; $p=0,01$ та $r=+0,18$; $p=0,20$) і особливо астеновегетативного синдромів ($r=+0,62$; $p<0,0001$ та $r=+0,32$; $p=0,02$) у дітей з СПК. Це спричиняє взаємопідсилення клінічних та психоемоційних симптомів та, як наслідок, може зумовлювати зниження ефективності лікування. Проведений кореляційний аналіз між рівнем тривожності і соматизації та всіма параметрами ВРС продемонстрував прямі зв'язки середньої сили, близькі за значеннями, що може вказувати на мобілізаційну фазу адаптаційної реакції. Також у дітей з СПК відзначили пряму взаємозалежність середньої сили між кількістю перенесених психосоматичних розладів немовлят і рівнем особистісної тривожності ($r=+0,42$; $p=0,0016$) та соматизації ($r=+0,23$; $p=0,09$) у подальшому. До того ж, ми виявили, що такі несприятливі мікросоціальні чинники, як схильність до соматизації у матері, частота відвідування лікарів дитиною >6 /рік, частота відвідування лікарів мамою >6 /рік та авторитарний стиль виховання мамою і гіперпротективний у батька, є факторами ризику формування високого рівня тривожності та схильності до соматизації у дитини. На противагу, теплі стосунки у сім'ї асоціювались із нижчим рівнем тривожності та соматизації у дітей як основної, так і контрольної груп.

На третьому етапі дисертаційного дослідження було розроблено регресійну модель ймовірності виникнення СПК у дитини з позицій БПС підходу, яка включає 11 найбільш вагомих як соматичних, так і психоемоційних та психосоціальних факторів ризику і протекції. Точність опрацьованої моделі склала 92,3%, специфічність – 94,0%, чутливість – 90,7%. Що важливо, більшість з наведених чинників, окрім функціонального поліморфізму *val158met* гена *COMT*, є доступними для визначення вже на первинній ланці надання медичної допомоги. Таким чином, запропонована нами прогностична модель може бути використана для ранньої діагностики СПК, а також для профілактики виникнення розладу у подальшому.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в практичну діяльність 7-ми дитячих лікувально-профілактичних установ м. Львова та Львівської області:

Комунальне некомерційне підприємство Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ»; Медико-генетичний центр ДУ «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України»; Комунальне некомерційне підприємство «1-ша міська поліклініка м. Львова»; мережа медичних центрів «ВЕСЕЛКА»; Комунальне некомерційне підприємство «Центр ПМСД» Рудківської міської ради; Комунальне некомерційне підприємство «Турківська міська центральна лікарня» Турківської міської ради; Комунальне некомерційне підприємство Сокальської міської ради «Сокальська районна лікарня». Теоретичні положення дисертаційного дослідження використовуються у науковій роботі ДУ «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України» та в навчальному процесі кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць, з них 8 статей, 7 з яких у журналах, що індексуються в міжнародних науково-метричних базах Scopus та Web of Science, з них 1 в науковому закордонному виданні «Journal of Neurogastroenterology and Motility (Impact Factor 2022: 3,4); 5 тези у збірниках наукових праць, матеріалах і тезах конференцій.

Ключові слова: діти шкільного віку, педіатрія, дитяча гастроентерологія, хвороби органів травлення, функціональні розлади травної системи, синдром подразненого кишківника, фекальний кальпротектин, кишкова мікробіота, пробіотики, лактобактерії, біопсихосоціальна модель медицини, генетичне тестування, інструментальне дослідження вегетативної нервової системи, психоемоційні та мікросоціальні фактори, когнітивно поведінкова психотерапія.

ABSTRACT

M.O. Semen. Biopsychosocial model of irritable bowel syndrome in children. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Thesis for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in specialty 228 – Pediatrics (field of knowledge 22 – Health Care). – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, MOH of Ukraine, Lviv, 2024.

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most widespread disorders of gut-brain interaction in children, which lead to a decrease in the quality of life of patients, impairment of their mental health, social functioning, etc. This results in frequent requests for medical care, which creates a serious burden on the health care system. Numerous potential risk factors for the development of IBS are reported in the literature, but their interdependence, especially in children, remains unclear. Due to the high prevalence of IBS among children in Ukraine, there is currently a need to improve the existing methods of diagnosis and treatment of the disorder.

The aim of the dissertation was to increase the effectiveness of diagnosis and treatment of IBS in children based on the study of clinical significance of biological, psychoemotional, psychosocial factors in the occurrence and course of this disorder, taking into account its heterogeneity.

We have examined 54 children with IBS aged 6 to 12, 28 boys (51.9%) and 26 girls (48.1%). The average duration of the disorder at the time of the diagnosis amounted to 2.2 ± 1.1 years. 24 children (44.5%) had constipation-predominant IBS, 12 (22.2%) had diarrhea-predominant IBS, while 18 patients (33.3%) had IBS with alternating constipation and diarrhea. A trigger factor in the occurrence of the disorder was also taken into account, in particular stress (stress-associated IBS in 46.3% of patients), previous intestinal infection and/or antibacterial therapy (post-infectious IBS in 53.7% of subjects).

The control group consisted of 50 patients of the traumatology department of the Lviv Regional State Clinical Hospital, who were of similar age (46.7% boys and 53.3%

girls, who were diagnosed with a mild injury that did not require surgical treatment (S50, S52.2, S52.3, S80, S60, S82.0, S82.2).

The following methods were used in the dissertation: molecular-genetic research, enzyme immunoassay to determine the concentration of fecal calprotectin, measurement of heart rate variability using cardiointervalography, determination of the level of trait anxiety and somatization, genealogical research (family history) and analytical-statistical methods.

At the first stage of the study, the role of individual biological (val158met polymorphism of the *catechol-O-methyltransferase (COMT)* gene, parameters of heart rate variability (HRV)), psychoemotional (level of trait anxiety and somatization) and psychosocial (perinatal, psychosomatic disorders of infants and microsocial) risk and protection factors in the occurrence of IBS in children were studied.

In particular, the molecular genetic study of the polymorphic locus 472 G>A (Val158Met) of the *COMT* gene demonstrated significant differences in the distribution of genotypes in the group of children with IBS compared to the control group ($p < 0.0001$). The 472 GA *COMT* heterozygous genotype was detected twice as often in practically healthy children (72% vs. 30% in the main group), which corresponds to the literature data on its protective role. On the other hand, in the group of children with IBS, especially with the stress-associated variant of the disorder, the 472 AA *COMT* genotype was revealed much more often (35.2% vs. 6% in control group), the carrier of which is associated with disorders of the emotional sphere and cognitive functions. As for the prevalence of the 472 GG *COMT* genotype, it differed the least between the research groups (28% in children with IBS versus 22% in control group).

In order to identify the autonomic dysfunction involved in the pathogenesis of IBS, as well as to assess the body's stress resistance, we determined the time domain and frequency parameters of HRV. A significant decrease in HRV (according to the total spectral power parameter) was found in children with IBS (2320 ms² (1128;5413) vs. 5107 ms² (3333;7333) in control group), which is associated with insufficient adaptation potential of the body. In addition, in patients with IBS, an inefficient distribution of parameters in the internal structure of the heart rate spectrum with a tendency to a deficit

of LF-oscillations (sympathetic activity) due to an increase of HF-oscillations (parasympathetic activity) and VLF-oscillations (neurohumoral effects) was noted. In contrast to children 6-12 years old, in adolescents with IBS, when compared with controls, less significant differences in time domain and frequency parameters of HRV were noted, which can be explained by more mature adaptive reactions in this group of patients. The distribution of patients depending on the clinical variant of IBS and the provoking factor in the occurrence of the disorder revealed significant differences in HRV parameters, which can be used for a detailed assessment of the body's stress resistance and the selection of optimal individualized treatment.

To date, the association of functional gastrointestinal disorders (FGIDs) with psychological distress has been clearly proven. In our study in particular, a high level of personal anxiety (21.8 ± 6.7 points on the CMAS scale vs. 12.4 ± 4.3 points in the control group) and somatization (9.8 ± 3.8 points on the SOMS scale vs. 1.9 ± 1.8 points) was revealed in children with IBS, especially with the stress-associated variant. In patients with IBS, a direct correlation between the studied indicators was noted, which proves their close connection and ability to mutually reinforce each other and may be the cause of low treatment efficiency and deterioration of quality of life. The inclusion of psychotherapy in the complex treatment of IBS in children proved to be more effective than exclusively drug treatment, which is confirmed by the dynamics of clinical changes at the somatic, psychoemotional, and psychosocial levels.

On the other hand, in patients with post-infectious IBS, subclinical inflammation in the intestine was more pronounced, which was confirmed by a two times higher concentration of fecal calprotectin than in children with the stress-associated variant of the disorder (59.7 ($29.2, 119.5$) $\mu\text{g/g}$ of feces vs. 31.1 ($21.0; 58.7$) $\mu\text{g/g}$ of feces). This is important to consider when planning individualized therapy, as children with post-infectious IBS may require longer administration of probiotics. In general, the dynamics of clinical manifestations and the concentration of fecal calprotectin indicate the effectiveness of the use of a probiotic containing lactobacillus in all clinical variants of IBS in children. However, at the control after 10 days and 1 month against the background of a reliable improvement of the clinical condition, the level of fecal calprotectin still

remained elevated and was significantly lower than the initial indicator only 3 months after the start of treatment (45.7 $\mu\text{g/g}$ of feces (22.1;70.8) versus 29.4 $\mu\text{g/g}$ of feces (18.5;41.6) ($p=0.007$). Therefore, the optimal duration of the course of probiotic therapy should be 1-3 months, even in the absence of clinical manifestations. The concentration of fecal calprotectin can serve as a criterion for stopping taking a probiotic, or vice versa, for continuing the course for more than 3 months.

According to the biopsychosocial model of IBS in children, it is psychosocial factors that play a very important role in the development of the disorder. We noted that the birth of a child from the first delivery (59% vs. 40%; Chi^2 7.22; $p=0.007$), delivery by cesarean section (32% vs. 16%; Chi^2 7.02; $p=0.008$) and breast breastfeeding lasting <3 months (44% vs. 26%; Chi^2 7.12; $p=0.008$) are perinatal factors that may contribute to the development of IBS in a child. As for the psychosomatic disorders of infants, in the group of patients with IBS, a history of sleep disturbances ($p=0.025$), infant colic ($p<0.0001$), constipation ($p=0.001$) and physical development disorders (mainly paratrophy) was significantly more common in the anamnesis. ($p=0.003$) than in the control group. Also, in our study, we have found a relationship between the increased risk of IBS in a child and numerous microsocial (family) factors, in particular, a burdened history of FGIDs (85% vs. 36%; Chi^2 50.24; $p<0.0001$) and organic digestive system pathology (63% vs. 48%; Chi^2 4.56; $p=0.033$); tendency to somatization in the mother (43% vs. 12%; Chi^2 19.5; $p<0.0001$); the frequency of visits to physicians by the child and the mother >6 /year (41% vs. 22%; Chi^2 8.37; $p=0.004$ and 39% vs. 18%; Chi^2 10.82; $p=0.001$); authoritarian parenting style by the mother, hyperprotective – by father (26% vs. 12%; Chi^2 6.37; $p=0.012$); frequent overeating (26% vs. 14%; Chi^2 4.50; $p=0.034$) and the presence of food intolerances (32% vs. 14%; Chi^2 9.15; $p=0.003$). On the contrary, factors such as being born from the second or third delivery, the absence of psychosomatic disorders in infants and young children, warm family relationships, democratic parenting style from both parents were protective for the development of IBS in a child.

At the second stage of the dissertation research, the study of interrelationships between different levels, i.e., biological, psychoemotional and psychosocial risk and protection factors in the occurrence of IBS was carried out.

First of all, we evaluated the influence of the functional val158met polymorphism of the *COMT* gene on the clinical and paraclinical features of the course of the disorder in children. The highest intensity of pain syndrome was noted in children with genotype 472 AA *COMT* (2.33 ± 0.72 points on the Likert scale), which is associated with excessive activity of catecholadrenergic systems, which, in turn, causes impaired nociception. Also, carriers of the 472 AA *COMT* genotype showed the highest level of trait anxiety (24.1 ± 6.1 points) and the highest percentage of LF-oscillations in the structure of the HRV spectrum (35.8%), which can be explained by the insufficient elimination of catecholamines (genetically determined low enzymatic *COMT* activity). We did not note significant differences when comparing the level of somatization, the concentration of fecal calprotectin and the frequency of psychosomatic disorders in infants and young children in patients with IBS depending on the genotype of locus 472 G>A (Val158Met) of the *COMT* gene.

The next step of our research was to study the influence of the psychoemotional state of patients with IBS on the course of the disorder. In particular, we found a direct interdependence between the levels of trait anxiety and somatization and the severity of pain ($r=+0.41$; $p=0.002$ and $r=+0.37$; $p=0.005$), dyspeptic ($r=+0.34$; $p=0.01$ and $r=+0.18$; $p=0.20$) and especially asthenovegetative syndromes ($r=+0.62$; $p<0.0001$ and $r=+0.32$; $p=0.02$) in children with IBS. This causes mutual reinforcement of clinical and psychoemotional symptoms and, as a result, can lead to a decrease in the effectiveness of treatment. The conducted correlation analysis between the level of anxiety and somatization and all HRV parameters demonstrated direct relationships of average strength, close in value, which may indicate the mobilization phase of the adaptation reaction. Moreover, a direct interdependence of medium strength was noted between the number of experienced psychosomatic disorders of infants and the level of anxiety ($r=+0.42$; $p=0.0016$) and somatization ($r=+0.23$; $p=0.09$) in the future in children with

IBS. In addition, we found that such unfavorable microsocial factors as the mother's tendency to somatization, the frequency of the child's visits to a physician >6/year, the frequency of the mother's visits to a physician >6/year, and the mother's authoritarian parenting style and the father's hyperprotective parenting style are risk factors formation of a high level of anxiety and tendency to somatization in the child. In contrast, warm family relationships were associated with lower levels of anxiety and somatization in children in both the main and the control group.

At the third stage of the dissertation research, a regression model of the probability of IBS occurrence in a child was developed based on the biopsychosocial approach, which includes the 11 most important somatic, psychoemotional, and psychosocial risk and protection factors. The accuracy of the developed model amounted to 92.3%, specificity – 94.0%, sensitivity – 90.7%. Importantly, most of these factors, with the exception of the functional val158met polymorphism of the *COMT* gene, are available for determination already at the primary level of medical care. Therefore, the prognostic model proposed by us can be used for the early diagnosis of IBS, as well as for the prevention of the disorder in the future.

The results of the dissertation have been implemented in the practical activities of 7 children's medical and preventive institutions in Lviv and Lviv region: Communal non-commercial enterprise Lviv Regional Children's Clinical Hospital "OHMATDYT"; Medical Genetics Center of State University "Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; Communal non-commercial enterprise "1st City Polyclinic of Lviv"; network of medical centers "VESELKA"; Communal non-commercial enterprise "Center for primary health care" of the Rudkiv city council; Communal non-commercial enterprise "Turkiv City Central Hospital" of the Turkiv City Council; Communal non-commercial enterprise of the Sokal City Council "Sokal District Hospital". The theoretical theses of the dissertation research are used in the scientific work of the State University "Institute of Hereditary Pathology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine" and in the educational process of the

Department of Propaedeutic Pediatrics and Medical Genetics of Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Publications. 13 scientific works have been published on the topic of the dissertation, including 8 articles, 7 of which are in journals indexed in the international scientific-metric databases Scopus and Web of Science, of which 1 is in the scientific foreign publication “Journal of Neurogastroenterology and Motility” (Impact Factor 2022: 3,4); 5 abstracts are in collections of scientific papers, conference materials and abstracts.

Keywords: school-aged children, pediatrics, children's gastroenterology, diseases of the digestive system, functional gastrointestinal disorders, irritable bowel syndrome, fecal calprotectin, gut microbiota, probiotics, lactobacillus, biopsychosocial model of medicine, instrumental investigation of the autonomic nervous system, psychoemotional and microsocial factors, family behavioral treatment.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, опубліковані у наукових виданнях з індексацією Scopus

1. Semen M, Lychkovska O, Kaminskyu D, Yavorskyi O, Semen K, Yelisyeyeva O. Heart rate variability and somatization in adolescents with irritable bowel syndrome. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2023. № 2. P. 208–17. DOI: <https://doi.org/10.5056/jnm22019> (Особистий внесок: участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів).
2. Семен МО, Личковська ОЛ. Рівень особистісної тривожності та соматизації у дітей з синдромом подразненого кишечника. *Здоров'я дитини*. 2023. №1(18). Ст. 53–59. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.1.2023.1559> (Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів).
3. Семен МО, Личковська ОЛ, Семен ВД, Малахова АЙ. Ефективність застосування пробіотиків у дітей з синдромом подразненого кишечника: питання оптимальної тривалості лікування. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*. 2022. № 3(91). Ст. 41-47. DOI: <https://doi.org/10.15574/pp.2022.91.41> (Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів).
4. Семен МО, Личковська ОЛ. Мікросоціальні (сімейні) фактори ризику та протекції у виникненні синдрому подразненого кишечника в дітей. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2023. № 2(130). Ст. 32-39. DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2023.130.32> (Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів).
5. Семен МО, Личковська ОЛ, Шиманська ІЄ, Семен ВД, Макух ГВ. Висока частота гомозиготного генотипу 472AA COMT (Val158) гена *катехол-О-метилтрансферази (COMT)* у дітей із синдромом подразненого кишечника. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2022. № 6(126). Ст. 23–29. DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2022.126.23>

10.15574/SP.2022.126.23 (*Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів*).

Наукові праці, опубліковані у наукових виданнях з індексацією Web of Science

6. Семен МО, Личковська ОЛ, Семен ВД, Єлісеєва ОП. Варіабельність ритму серця та особистісна тривожність у дітей з синдромом подразненого кишківника: чи є зв'язок? *Запорізький медичний журнал*. 2022. № 5(24). Ст. 547-555. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.256942> (*Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів*).

7. Семен МО, Личковська ОЛ, Тиркус МЯ, Камінський ДВ, Єлісеєва ОП. Взаємозв'язок поліморфізму val158met гена *COMT* із тривожністю та варіабельністю ритму серця у дітей з синдромом подразненого кишківника. *Запорізький медичний журнал*. 2023. № 5(25). Ст. 439–446. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.5.278878> (*Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів*).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

8. Marta Semen, Olena Lychkovska, Ivanna Shymanska, Viktoriia Semen, Halyna Makukh. Relationship between homozygous 472AA *Catechol-O-Metyltransferase* (VAL158) genotype and intensity of pain syndrome and level of anxiety in children with irritable bowel syndrome. 2023. Vienna 15-18.05.2023. *ESPGHAN 55th Annual Meeting Abstracts. Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 76(S1) p 175. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003446> (*Особистий внесок: ідея публікації, збір матеріалу, аналіз результатів, написання висновків*).

9. Marta Semen, Olena Lychkovska, Olha Yelisyeyeva. Heart rate variability in adolescents with irritable bowel syndrome. 2022. *International conference on radiation in various fields of research, Herceg Novi, Montenegro*. 13.06 – 17.06. 2022. RAD 10

Conference (Spring Edition) Abstract Book. DOI: <http://dx.doi.org/10.21175/rad.spr.abstr.book.2022.5.5> (Особистий внесок: ідея публікації, збір матеріалу, аналіз результатів, написання висновків).

10. Семен М.О., Семен В.Д., Личковська О.Л. Ефективність застосування пробіотиків у комплексній терапії синдрому подразненого кишківника у дітей. XV конгрес педіатрів, м. Київ. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології (липень – вересень 2021, том 14, № 1) (Особистий внесок: збір матеріалу, аналіз результатів, написання висновків).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

11. Личковська О.Л., Наконечна Х.Б., Семен М.О., Семен В.Д. Дієта при функціональних гастроінтестинальних розладах у дітей: опис клінічного випадку. *Алергія у дитини*. 2020. №25-26.- С.32-33. (Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів).

12. Семен М.О. Роль фекальних маркерів запалення у диференційній діагностиці органічних та функціональних захворювань кишківника у дітей. 76-а загальноунівер. студ. наук. конференція ЛНМУ ім. Д. Галицького «Досягнення сучасної медицини», 16-17 квітня 2015 р.: тези доп. – К., 2015. – С. 139. (Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні).

13. Семен М.О. Роль пробіотиків у лікуванні синдрому подразненої кишки. 77-а загальноунівер. студ. наук. конференція ЛНМУ ім. Д. Галицького «Досягнення сучасної медицини», 14-15 квітня 2016 р.: тези доп. – К., 2016. – С.53. (Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, ТЕРМІНІВ.....	22
ВСТУП.....	24
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	32
1.1 Синдром подразненого кишківника з позицій біопсихосоціальної моделі медицини.....	32
1.2 Основні патогенетичні механізми формування синдрому подразненого кишківника у дітей.....	36
1.3 Основні принципи діагностики синдрому подразненого кишківника у дітей відповідності до Римського консенсусу IV.....	41
1.4 Мультидисциплінарний підхід до лікування синдрому подразненого кишківника дітей.....	46
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	54
2.1 Дизайн дослідження та клінічна характеристика учасників.....	54
2.2 Методи дослідження.....	57
2.2.1 Визначення концентрації фекального кальпротектину.....	58
2.2.2 Молекулярно-генетичні методи.....	58
2.2.3 Визначення варіабельності ритму серця.....	59
2.2.4 Вивчення психоемоційних чинників ризику.....	61
2.2.5 Генеалогічні дослідження (family history).....	62
2.2.6 Аналітично-статистичний аналіз результатів.....	62
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШКІВНИКА У ДІТЕЙ ПРИ РІЗНИХ КЛІНІЧНИХ ВАРІАНТАХ РОЗЛАДУ.....	66

РОЗДІЛ 4. РОЛЬ ОКРЕМИХ БІОЛОГІЧНИХ, ПСИХОЕМОЦІЙНИХ ТА ПСИХОСОЦІАЛЬНИХ ФАКТОРІВ У ВИНИКНЕННІ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШКІВНИКА У ДІТЕЙ.....	76
4.1 Молекулярно-генетичний аналіз поліморфних варіантів Val158Met гена <i>катехол-О-метилтрансферази</i> у дітей з синдромом подразненого кишківника.....	76
4.2 Особливості параметрів варіабельності ритму серця у дітей з синдромом подразненого кишківника.....	82
4.3 Роль психоемоційних чинників у виникненні синдрому подразненого кишківника у дітей.....	92
4.4 Психосоціальні фактори ризику та протекції у виникненні синдрому подразненого кишківника у дітей.....	102
 РОЗДІЛ 5. ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ РІЗНОРІВНЕВИМИ ФАКТОРАМИ РИЗИКУ ТА ПРОТЕКЦІЇ РОЗВИТКУ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШКІВНИКА У ДІТЕЙ.....	111
5.1. Вплив функціонального поліморфізму val158met гена <i>COMT</i> на клінічні та параклінічні особливості перебігу синдрому подразненого кишківника у дітей.....	111
5.2 Вплив та взаємозв'язок психоемоційних та психосоціальних факторів на перебіг синдрому подразненого кишківника у дітей.....	120
 РОЗДІЛ 6. РЕГРЕСІЙНА МОДЕЛЬ ЙМОВІРНОСТІ ВИНИКНЕННЯ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШКІВНИКА У ДИТИНИ З ПОЗИЦІЙ БІОПСИХОСОЦІАЛЬНОЇ МОДЕЛІ МЕДИЦИНИ.....	131
 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	136
ВИСНОВКИ.....	156
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	159

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	161
ДОДАТКИ.....	192

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

СПК – синдром подразненого кишківника

ЛОДКЛ – Львівська обласна дитяча клінічна лікарня

ЛНМУ – Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

СОМТ – катехол-О-метилтрансфераза

Val – valine (валін)

Met – methionine (метіонін)

ВРС – варіабельність ритму серця

TP – total power (загальна спектральна потужність)

LF – low frequency (низькочастотні коливання)

HF – high frequency (високочастотні коливання)

VLF – very low frequency (дуже низькочастотні коливання)

ФГІР – функціональні гастроінтестинальні розлади

СМАС – children's manifest anxiety scale (шкала маніфестної тривожності у дітей)

MAS – manifest anxiety scale (шкала маніфестної тривожності)

SOMS – somatoform symptom screening (скринінг соматоформних симптомів)

БПС модель – біопсихосоціальна модель

χ^2 – Хі-квадрат Пірсона

r – коефіцієнт кореляції

ДУ – державна установа

ПМСД – первинна медико-санітарна допомога

ЦНС – центральна нервова система

ESPGHAN – European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (Європейське товариство дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів)

NASPGHAN – North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition (Північноамериканське товариство дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів)

СПК-З – синдром подразненого кишківника з переважанням закрепів

СПК-Д – синдром подразненого кишківника з переважанням проносів

СПК-М – синдром подразненого кишківника з чергуванням проносів та закрепів

СПК-Н – неклассифікований варіант синдрому подразненого кишківника

АНС – автономна нервова система

HR – hazard ratio (відносний ризик)

DSM – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
(діагностичний і статистичний посібник з психічних розладів)

ЕНС – ентерична нервова система

ГГАК вісь – гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикотропна вісь

КРГ – кортикотропін-релізинг гормон

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ФД – функціональна диспепсія

ЗЗК – запальні захворювання кишківника

FODMAP- fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols
(ферментовані олігосахариди, дисахариди, моносахариди та поліоли)

СНБР – синдром надмірного бактеріального росту

ФАБ – функціональний абдомінальний біль

КПТ – когнітивно-поведінкова терапія

SDNN – standard deviation of the NN intervals (стандартне відхилення значень
RR-інтервалів)

RMSSD – square root of the mean squared differences of successive RR intervals
(квадратний корінь із середньоквадратичних різниць послідовних інтервалів RR)

pNN50 – percentage of differences between adjacent normal RR intervals exceeding
milliseconds (відсоток послідовних RR-інтервалів, які відрізняються більше, ніж на
50 мс)

CV – coefficient of variation (коефіцієнт варіації)

LF/HF – автономний баланс

CI – confidence interval (довірчий інтервал)

OR – odds ratio (відношення шансів)

ВВ – вірогідність виникнення

ІМТ – індекс маси тіла

ВСТУП

Порушення цереброінтестинальної взаємодії є надзвичайно поширеною патологією, яку, згідно із результатами глобального епідеміологічного дослідження Римської фундації, виявлено більше, аніж у 40 % населення планети [1]. Одним з найбільш розповсюджених розладів осі «кишківник – ЦНС», зокрема в педіатрії, є СПК [2]. Його симптоми, як вважається, зустрічаються у кожного 10 жителя нашої планети [3]. До того ж, спостерігається тенденція до збільшення частоти виявлення СПК як у дорослих, так і серед дітей, що пов'язано із удосконаленням діагностичних критеріїв, а також із значним розповсюдженням західного патерну харчування та малоактивного способу життя [3,4]. СПК, як відомо, є стрес-чутливим розладом [5], а, отже, хронічний стрес, пов'язаний спочатку з пандемією COVID-19, а пізніше й з війною в Україні, також асоціюється із підвищеним ризиком розвитку СПК. Зважаючи на широке розповсюдження розладів цереброінтестинальної взаємодії, які призводять до зниження якості життя пацієнтів, порушення їх психічного здоров'я, соціального функціонування, а також на велику кількість витрат, що пов'язана із частими зверненнями по медичну допомогу, ця патологія, зокрема СПК, є серйозною проблемою в сфері охорони здоров'я [6].

На сьогодні проведено велику кількість наукових досліджень, в яких представлені можливі патофізіологічні механізми розвитку СПК як у дорослих пацієнтів, так і в дітей, однак питання комплексного розуміння виникнення 2-сторонніх порушень на осі «кишківник-ЦНС» все ще залишається невирішеним [2,7]. В літературі наведено дані щодо численних ймовірних факторів ризику у виникненні СПК [8], проте їх взаємозалежність, особливо у дітей, залишається незрозумілою. Саме біопсихосоціальна модель медицини може допомогти інтегрувати лікарю численні індивідуальні біомедичні, психоемоційні та психосоціальні фактори ризику, що можуть спричинити розвиток СПК у певного конкретного пацієнта [9]. Такий персоніфікований підхід до пацієнта передбачає формування своєрідного «каталогу симптомів», що є запорукою успішного менеджменту СПК.

Лікування СПК у дітей на теперішній час залишається переважно симптом-орієнтованим [2,10]. У відповідності до актуальних рекомендацій Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів (ESPGHAN) менеджмент СПК у дітей повинен бути персоніфікованим, покроковим із застосуванням як фармакологічних, так і нефармакологічних засобів [11]. При цьому виявлення індивідуальних керованих факторів ризику є надзвичайно важливим, оскільки саме їх усунення – ключова передумова для забезпечення ефективності комплексного лікування. Однак, велика частина факторів ризику, наприклад генетичні та макросоціальні, є некерованими, що унеможлиблює їх використання лікарем як «точок впливу». Саме тому акцентуємо увагу на необхідності виділення факторів протекції, які можуть розглядатись своєю «опорою» при плануванні персоніфікованого мультимодального лікування пацієнтів з СПК.

Зважаючи на широке розповсюдження СПК серед дитячого населення в Україні, на сьогодні є потреба в удосконаленні існуючих методів діагностики та лікування розладу. Впровадження біопсихосоціальної моделі медицини, яка передбачає особливий акцент на виявлення індивідуальних біологічних, психоемоційних та психосоціальних факторів ризику та протекції, дозволить оптимізувати ефективність надання медичної допомоги дітям з СПК.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота проведена у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького та є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та ДУ «Інститут спадкової патології Академії медичних наук України «Аналіз чинників ранньої діагностики генетично зумовленої патології людини на прикладі вибраних моногенних та мультифакторних хвороб» (державний реєстраційний № 0119U003649) та «Малі та «модельні» природжені вади розвитку, як прояви недиференційованої дисплазії

сполучної тканини, у дітей з екопатологією та епігенетичні фактори особливостей її перебігу» (державний реєстраційний № 0119U003647).

Тему дисертації було затверджено на засіданні Вченої ради медичного факультету № 2 Львівського національного медичного університету імені ім. Данила Галицького (протокол № 2 від 20.10.2020 р.). Проведення дисертаційного дослідження було схвалено комісією з питань етики наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 7 від 26.10.2020, протокол № 11 від 23.10.2023).

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики та лікування СПК у дітей на ґрунті вивчення клінічного значення біологічних, психоемоційних, психосоціальних факторів у виникненні та перебігу даного розладу з врахуванням його гетерогенності.

Завдання дослідження:

1. Визначити роль поліморфізму val158met гена *катехол-О-метилтрансферази (COMT)* у формуванні СПК в дітей, а також виявити асоціації між генотипом і клінічним варіантом розладу та характером провокуючого чинника.
2. Вивчити особливості часових та спектральних параметрів варіабельності ритму серця (ВРС) у дітей з СПК та з'ясувати вплив автономної дисфункції на виникнення розладу.
3. Встановити особливості психоемоційного стану (рівень особистісної тривожності та соматизації) в дітей з СПК в залежності від клінічного варіанту розладу та характеру провокуючого чинника.
4. Вивчити роль окремих мікросоціальних (сімейних) факторів ризику та протекції у формуванні СПК в дітей.
5. Вивчити ефективність застосування пробіотиків, що містять лактобактерії, при різних варіантах СПК у дітей та визначити оптимальну тривалість курсу лікування.

6. Дослідити взаємозв'язки між біологічними, психоемоційними та психосоціальними факторами ризику виникнення СПК на основі біопсихосоціальної моделі медицини.
7. Розробити прогностичну модель, яка дозволить встановити ймовірність розвитку СПК у дитини з врахуванням індивідуальних факторів ризику та протекції.

Об'єкт дослідження – Синдром подразненого кишківника у дітей.

Предмет дослідження – Біологічні, психоемоційні, психосоціальні фактори ризику та протекції формування синдрому подразненого кишківника у дітей, їх взаємозв'язок, можливості діагностики та лікування на основі біопсихосоціальної моделі надання медичної допомоги.

Методи дослідження: молекулярно-генетичні дослідження, імуноферментний аналіз для визначення концентрації фекального кальпротектину, вимірювання варіабельності ритму серця за допомогою кардіоінтервалографії, визначення рівня особистісної тривожності та соматизації, генеалогічне дослідження (family history) та аналітично-статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше було вивчено особливості формування та перебігу СПК у дітей в залежності від тригерного фактору. Вперше було встановлено вплив функціонального поліморфізму val158met гена *COMT* в формуванні СПК у дітей в залежності від клінічного варіанту розладу та характеру провокуючого фактора в дебюті СПК. Доведено, що гомозиготний генотип 472 AA *COMT*, носійство якого пов'язане з розладами больової чутливості, а також із порушеннями когнітивних функцій та емоційної сфери, є фактором ризику щодо виникнення СПК, особливо його стрес-асоційованого варіанту. Вперше досліджено відмінності часових та спектральних параметрів ВРС у пацієнтів з СПК та в практично здорових дітей. Виявлені істотне зниження ВРС та неефективний розподіл параметрів у внутрішній структурі спектру серцевого ритму, що асоціюються із порушенням адаптаційного потенціалу організму в групі дітей із

СПК. При порівнянні вікових особливостей ВРС відзначено більш істотні зміни у групі пацієнтів з СПК віком 6-12 років, аніж у підлітків, що пов'язане із незрілістю адаптаційних реакцій у цій групі. Проведення ортопроби, яка імітує фізичне навантаження, у підлітків дозволило уточнити характеристики функціонально-метаболічного резерву організму.

На основі проведених досліджень виявлено підвищений рівень особистісної тривожності та схильності до соматизації у пацієнтів з СПК. Відзначено прямий кореляційний зв'язок між досліджуваними показниками, що свідчить про їх здатність до взаємопідсилення.

Виокремлено та систематизовано цілий ряд психосоціальних факторів ризику: перинатальних, психосоматичних розладів немовлят і мікросоціальних, наявність яких асоціюється із підвищеним ризиком виникнення СПК у дитини. Також вперше проаналізовано психосоціальні фактори протекції щодо розвитку СПК у дітей та доведено їх важливість як потенційної «опори» у мультимодальному менеджменті пацієнтів.

Вперше досліджено взаємозв'язки біологічних, психоемоційних та психосоціальних чинників у формуванні та перебігу СПК у дітей та доведено їх тісну взаємозалежність. Результати дослідження продемонстрували, що саме комплексна взаємодія індивідуальних різнорівневих факторів є причиною порушення функціонування осі «кишківник – ЦНС» у пацієнтів.

Розроблено та імплементовано в клінічну практику прогностичну модель ймовірності виникнення СПК у дитини з позицій біопсихосоціальної моделі медицини, тобто з врахуванням біологічних, психоемоційних та психосоціальних факторів ризику та протекції.

Практичне значення одержаних результатів. Науково обґрунтовано необхідність біопсихосоціального підходу до педіатричних пацієнтів з СПК, тобто, обстеження дитини повинно бути комплексним, з обов'язковим врахуванням не лише біомедичних, але й психоемоційних та психосоціальних чинників, що є основою

для складання персоніфікованого мультимодального комплексу лікування (boutique medicine).

Розроблені та впроваджені в практичну діяльність рекомендації щодо оптимальної тривалості застосування пробіотиків, що містять лактобактерії, при всіх клінічних варіантах СПК у дітей. Доведено, що надійним критерієм припинення прийому пробіотика, чи навпаки збільшення тривалості лікування, може слугувати рівень фекального кальпротектину.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в практичну діяльність 7-ми дитячих лікувально-профілактичних установ м. Львова та Львівської області: Комунальне некомерційне підприємство Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ»; Медико-генетичний центр ДУ «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України»; Комунальне некомерційне підприємство «1-ша міська поліклініка м. Львова»; мережа медичних центрів «ВЕСЕЛКА»; Комунальне некомерційне підприємство «Центр ПМСД» Рудківської міської ради; Комунальне некомерційне підприємство «Турківська міська центральна лікарня» Турківської міської ради; Комунальне некомерційне підприємство Сокальської міської ради «Сокальська районна лікарня».

Теоретичні положення дисертаційного дослідження використовуються у науковій роботі ДУ «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України» та в навчальному процесі кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом спільно з науковим керівником обрано тему дисертаційної роботи, визначено мету та завдання, сформульовано план дослідження. Автором самостійно здійснено аналіз вітчизняних та іноземних літературних джерел по тематиці дисертаційного дослідження, проведено інформаційно-патентний пошук, розроблено дизайн дослідження. Здобувачем проведено дослідницьку частину роботи, в тому числі здійснено клініко-

генеалогічне обстеження пацієнтів, інтерпретацію досліджень ВРС за допомогою програми Neurosoft, аналіз результатів опитувальників. Дисертантом самостійно виконано опрацювання та узагальнення отриманих результатів, статистичну обробку даних, написано розділи дисертації, сформульовано висновки та основні положення дисертаційного дослідження. При підготовці друкованих праць, написаних у співавторстві, здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз даних, статистичне опрацювання результатів та оформлення статей. Спільно з науковим керівником підготовано практичні рекомендації щодо біопсихосоціального підходу до педіатричних пацієнтів з СПК, забезпечено їх імплементацію в клінічну практику закладів охорони здоров'я, науково-педагогічну роботу кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики.

Апробація результатів дослідження. Основні положення та результати дисертаційної роботи було представлено та обговорено на вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференціях «European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition 55th Annual Meeting» (м. Відень, Австрія, 17 – 20 травня, 2023 р), «Biennial Meeting of the European Society of Neurogastroenterology and Motility NeuroGASTRO 2023» (м. Бухарест, Румунія, 31 серпня – 2 вересня 2023 р.), «10th International Conference on Radiation in Various Fields of Research RAD 2022 Conference - Spring Edition» (м.Херцег-Новий, Чорногорія, 13 – 17 червня 2022 р.), «V Конгрес Української Академії Педіатричних Спеціальностей PRIME PEDIATRICS 2023» (м. Львів, 2-4 червня 2023), «XXIV Всеукраїнська науково – практична конференція «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання)» (м. Київ, вересень 2022 року), «XV конгрес педіатрів України» (м. Київ, 12-13 жовтня 2021 року).

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць, з них 8 статей, 7 з яких у журналах, що індексуються в міжнародних науково-метричних базах Scopus та Web of Science, з них 1 в науковому закордонному виданні «Journal of Neurogastroenterology and Motility (Impact Factor 2022: 3,4); 5 тез у збірниках наукових праць, матеріалах і тезах конференцій.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнень отриманих результатів, загальних висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота викладена українською мовою на 206 сторінках, з них основного тексту - 160 сторінок. Дисертація ілюстрована 32 рисунками та 31 схемою. Показчик літератури складається з 254 джерел.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Синдром подразненого кишківника з позицій біопсихосоціальної моделі медицини

СПК - це хронічний функціональний гастроінтестинальний розлад, для якого характерними є абдомінальний біль у поєднанні із порушенням частоти та/або консистенції випорожнень [2,26]. На сьогодні СПК класифікують в залежності від домінуючого типу випорожнень: СПК з переважанням закрєпів (СПК-З), з переважанням проносів (СПК-Д), змішаний тип (СПК-М) та некласифікований варіант (СПК-Н) [26]. Окрім цього, для СПК також є притаманними позакишкові прояви, такі як гіперреактивність бронхів, болі голови, мігрень, фіброміалгія, дизурія, головокружіння, порушення сну, хронічна втома, тощо [27]. Сумарно це все має виражений негативний вплив на щоденну активність дітей, навчальний процес, комунікаційні навички та суттєво погіршує якість життя пацієнтів та їх сімей [28,29].

Вперше пацієнт з подібними скаргами був описаний Гіппократом, який відзначив характерні симптоми: абдомінальний дискомфорт, нерегулярність випорожнень, метеоризм та імперативні позиви до дефекації [25,30]. Схожу клінічну картину описували Olser та Hurst (1892) під назвою «мукозний коліт», також вони відзначили, що багато таких пацієнтів були істеричними, іпохондричними, депресивними та страждали від кишкових кольок [31]. Термін «подразнений кишківник» запропонували в 1929 році von Jordan і Kiefer, які описували розлад моторної та сенсорної функцій кишківника, що, на їх погляд, зустрічався у 30 % гастроентерологічних пацієнтів [31].

Поширеність даного розладу серед дитячого населення на сьогодні становить від 3,5 до 22,6 % і значно варіює в залежності від регіону та етнічної групи [2]. В Україні властиві СПК скарги висловлюють близько 14% учнів середніх шкіл та понад 50% дітей з рецидивуючим абдомінальним больовим синдромом [32]. В

свою чергу, СПК в педіатричній практиці часто трансформується в «дорослий» варіант розладу, зокрема 66 % пацієнтів в подальшому відзначають аналогічні скарги і в дорослому віці [33]. Як наслідок, СПК створює серйозне навантаження на сферу охорони здоров'я, оскільки в пацієнтів суттєво та тривало погіршується якість життя, що асоціюється з частими зверненнями в лікувальні заклади та призводить до необхідності залучення великої кількості економічних ресурсів [3].

Діагностика СПК базується виключно на клінічних симптомах, при цьому відсутні будь-які допоміжні біомаркери [13]. До того ж, діагностичні критерії постійно змінюються, що створює ряд труднощів для практичних лікарів. Перша спроба класифікації розладів, що супроводжувались болем у животі, була зроблена британським педіатром Джоном Еплі у 1958 році, що об'єднав їх у групу рекурентного абдомінального болю [34]. Цей підхід використовувався лікарями по всьому світу впродовж наступних десятиріч [2]. З часом погляди на функціональні розлади органів травлення почали змінюватись, що й стало передумовою створення Римської Фундації у 1980-тих роках [12]. Вперше Римські критерії діагностики хронічного абдомінального болю були запропонованими у 1989 році для дорослих пацієнтів, проте з часом почали використовуватись і в педіатрії [35]. Тому Римські критерії II (1999 рік) та наступні Римські критерії III (2006 рік) вже включали симптом-орієнтовані діагностичні критерії для СПК у дітей [36,37]. Проте, згодом виникла необхідність удосконалення існуючих критеріїв, оскільки з'явилось більш комплексне розуміння патофізіологічних механізмів виникнення функціональних гастроінтестинальних розладів [38]. Саме тому у 2016 році були представлені Римські критерії IV, основні положення яких наведено на рисунку 1.1.

Діагностичні критерії* СПК у дітей (Римські критерії IV):

1. Абдомінальний біль, як мінімум 4 рази на місяць, що асоціюється хоча б з одним із наведених критеріїв:
 - a. Пов'язаний з актом дефекації
 - b. Зміни частоти випорожнень
 - c. Зміни форми (консистенції) калу.
2. У дітей із закрепами болі в животі не зникають після дефекації (диференційна діагностика із функціональним закрепом).
3. Після ретельного обстеження не виявлено інших захворювань, що можуть бути причиною вищенаведених симптомів.

* - клінічні симптоми повинні відповідати діагностичним критеріям як мінімум 2 місяці до верифікації діагнозу СПК.

Рис 1.1 Римські критерії IV діагностики СПК у дітей [13].

Однак, на сьогодні науковці починають відходити від концепції ФГІР, натомість трактують цю групу розладів як порушення на осі «кишківник – ЦНС» (gut-brain interaction disorders) [6]. Нова концептуальна модель формування СПК потребує й відповідного удосконалення діагностичних критеріїв, саме тому Римською фундацією у 2026 році заплановано публікацію Римських критеріїв V [39]. Основними відмінностями нового підходу є впровадження нейрогастроентерології та психогastroентерології в практичну медицину, а також розгляд соціокультурних та біопсихосоціальних аспектів цереброінтестинальної взаємодії [39].

БПС модель була запропонована G. Engel у 1977 році, який стверджував необхідність перегляду поширеної на той час біомедичної парадигми, оскільки остання не пояснювала соціальні, психологічні та поведінкові фактори ризику виникнення тих чи інших хвороб [40]. На противагу, у відповідності до БПС моделі, розвиток будь-якого мультифакторного захворювання можна пояснити комплексною взаємодією біологічних, психоемоційних та психосоціальних

факторів [41]. Використання БПС моделі при веденні пацієнтів з ФГП, у відповідності до Римських критеріїв IV, дозволяє клініцисту повною мірою оцінити об'єктивні та суб'єктивні симптоми, що турбують пацієнта, зрозуміти їх негативний вплив на якість життя, а також з'ясувати психосоціальний фон їх виникнення [42]. Зокрема, до біологічних факторів ризику виникнення ФГП належать стать, спадковість, перенесені кишкові інфекції, порушення імунної системи, зміни мікробіому, тощо [42]. Неприятливими психоемоційними чинниками щодо розвитку ФГП, в тому числі СПК, є підвищена особистісна тривожність, схильність до соматизації, депресивні розлади, мальадаптація, негативізм, фобії [43]. Натомість, дисгармонійні стосунки в сім'ї та соціальні контакти, низький соціо-економічний статус, релігійні та культуральні особливості відносять до групи психосоціальних факторів ризику [42].

У відповідності до БПС моделі медицини СПК виникає як наслідок дисрегуляції на осі «кишківник – ЦНС», що відбувається під впливом комплексної взаємодії несприятливих індивідуальних генетичних, фізіологічних, психологічних та психосоціальних факторів (рис 1.2) [12].



Рис 1.2. Біопсихосоціальна модель формування СПК [12].

1.2. Основні патогенетичні механізми формування СПК у дітей

Концептуальною моделлю розвитку всіх ФГПР, в тому числі й СПК, вважається порушення двосторонніх взаємодій на осі «кишківник – ЦНС» [5,43]. Субклінічне запалення з порушенням бар'єрної функції кишківника, розлади моторики, вісцеральна гіперчутливість, дисфункція автономної нервової системи, зміни мікробіому вважаються основними патофізіологічними механізмами у виникненні розладу [2,43]. Однак, незважаючи на велику кількість наукових досліджень, питання комплексного розуміння його патогенезу досі залишається невирішеним [2]. На сьогодні розглядають 2 основні теорії формування СПК, які принципово відрізняються між собою визначенням локалізації первинного патологічного процесу [2].

Відповідно до першої, основні патофізіологічні зміни виникають в центральній нервовій системі (ЦНС), ініціюючи в подальшому симптоми з боку органів травлення [44]. Без сумніву, дуже вагоме значення у виникненні порушень нейрогуморальної регуляції та взаємодії «кишківник – ЦНС» мають психоемоційні та психосоціальні чинники, зокрема стрес, особистісна тривожність, соматизація, депресія, мальадаптація, порушення соціальної підтримки, епізоди насильства [43]. З однієї сторони, вони є центральними факторами ризику виникнення СПК, а з іншого боку, коморбідною патологією, що значно погіршує клінічний перебіг СПК та суттєво впливає на якість життя як дітей, так і дорослих пацієнтів [43,45,46].

Вагомим фактором ризику у виникненні СПК є генетична схильність, зокрема, відомо, що близько 33 % пацієнтів повідомляють про сімейний характер розладу [47]. Тому предметом багатьох досліджень є пошук маркерів спадкової схильності до розвитку ФГПР, а саме, вивчення поліморфізму генів, що відповідають за метаболізм серотоніну (ген серотонінового транспортеру (SERT), SLC6A4, 5HT2A, 5HT3A, 5HT3E); прозапальних цитокінів (ген фактора некрозу пухлин (TNF-альфа), ген трансформуючого фактора росту бета (TGF- β 1), ген інтерлейкіну-10 та інших [48,49]. Сімейний характер СПК можна пояснити не лише генетичними чинниками, але й також епігенетичними механізмами, а саме моделюванням

дитиною поведінки батьків, вивченою з дитинства «поведінкою хворої людини», аналогічними батьківським методами боротьби з хворобою (coping with illness), спільними психологічними феноменами [50]. Вагому роль також відіграє стиль виховання у сім'ї, зокрема в дослідженні Xing та спів. відзначено, що для дітей з СПК є характерними менш теплі стосунки з батьками ($p < 0,001$), більша частота покарань, надмірне батьківське втручання та гіпеорпіка (для всіх $p < 0,01$), аніж в групі контролю [51]. Натомість, теплі стосунки між членами сім'ї є доведеним фактором протекції щодо виникнення СПК [51].

Чинниками ризику в розвитку СПК також є численні психосоціальні фактори, зокрема стосунки в сім'ї, соціо-економічний статус, особливості перинатального періоду та несприятливі події раннього дитинства (early life events) [2]. Останні, як вважається, можуть підвищувати ймовірність виникнення розладу за рахунок епігенетичних механізмів, що призводять до порушень гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі та автономної нервової системи (АНС), які є ключовими регуляторами основних функцій кишківника (моторної, сенсорної та бар'єрної) [52]. Зокрема, Waehrens та спів. продемонстрували, що вагомими факторами ризику в розвитку СПК є народження дитини шляхом кесаревого розтину ($HR=1,10$, $95\%CI: 1,05 - 1,11$, $p < 0,001$), низька маса тіла при народженні (< 2500 гр) ($HR=1,11$, $95\%CI: 1,01 - 1,22$, $p=0,02$) та другі за рахунком пологи ($HR=1,04$, $95\%CI: 1,01 - 1,08$, $p=0,01$) [53]. Натомість, Harvey та спів. не виявили взаємозв'язку між малою масою тіла при народженні та підвищеним ризиком виникнення СПК в подальшому [54]. Дослідження Koloski та спів. довело, що розвиток СПК асоціюється із коротким періодом грудного вигодовування ($OR=0,87$, $95\% CI: 0,78 - 0,97$, $p=0,01$) [55]. Kim та спів. виявили взаємозв'язок між малюковими кольками та підвищеним ризиком виникнення СПК, що можна пояснити не лише спільними патогенетичними механізмами (субклінічним запаленням в кишківнику, змінами якісного і кількісного складу мікробіому), але й аналогічними психосоціальними факторами ризику (тривожність батьків, порушення їх емоційного інтелекту, надмірна збудливість дитини, тощо) [56]. Однак, в літературі нами не знайдено

даних про вплив інших психосоматичних розладів немовлят та дітей раннього віку на розвиток СПК у подальшому.

До найбільш поширених психоемоційних факторів ризику у виникненні СПК у дітей належать підвищений рівень особистісної тривожності та схильність до соматизації. У відповідності до DSM-5 (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) тривожність розглядають як постійне очікування несприятливого розвитку життєвих ситуацій, що супроводжується психоемоційним напруженням [57]. Такий стан є не лише фактором ризику у виникненні СПК, але й значно погіршує його клінічний перебіг, посилюючи інтенсивність больового синдрому, а також знижує ефективність призначеного лікування як у дорослих пацієнтів, так і в дітей [46,58].

Натомість, соматизацію трактують як схильність до переживання особистого та соціального дистресу на соматичному рівні, тобто через тілесні скарги, з наполегливим пошуком медичної допомоги [59]. Помилкове сприйняття соматичних подій може бути спровоковане та зафіксоване через підвищену збудливість на фоні страху, тривоги, невпевненості, що, в свою чергу, посилює увагу до симптомів та їх суб'єктивне переживання. У дослідженні, проведеному Shiha та співавторами, виявлено, що схильність до соматизації частіше діагностували саме в пацієнтів із СПК у порівнянні з іншими ФГПР, такими як функціональна діарея та функціональний закреп [60]. Цікавим є дослідження Prospero et al., яке доводить зв'язок між соматизацією і порушенням бар'єрної функції кишківника та змінами складу мікробіому за рахунок впливу на нейрогуморальну регуляцію осі «кишківник- ЦНС [61].

Вагомий вплив на двосторонню взаємодію осі «кишківник-ЦНС» має АНС, регулюючи моторну, секреторну, бар'єрну та імунну функції кишківника, а також модулюючи якісний та кількісний склад мікробіому [62]. АНС складається із симпатичного та парасимпатичного відділів, але також включає ентеричну нервову систему (ЕНС), яка безпосередньо відповідає за регуляцію функціонального стану органів травлення. Незважаючи на свою автономію, ЕНС має зворотній зв'язок із

ЦНС, який здійснюється за допомогою симпатичної та парасимпатичної ланок, тобто нейронів паравертебральних гангліїв та блукаючого нерва відповідно [63].

Іншим важливим регулятором взаємодій між кишківником та ЦНС є гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикотропна вісь (ГГАК), дисфункція якої відбувається під впливом стресорів різного генезу [63]. Стрес-фактори стимулюють виділення кортикотропін-рилізинг гормону (КРГ) в гіпоталамусі, що, як наслідок, активує секрецію адренкортикотропного гормону аденогіпофізом, і в свою чергу, призводить до продукції кортизолу в наднирниках [64]. Хронічний стрес пов'язаний із порушеннями метаболізму, виникненням феномену вісцеральної гіперчутливості та змінами моторної, секреторної та бар'єрної функцій кишківника [5,63]. В результаті виникають соматичні симптоми, які, у свою чергу, також посилюють психоемоційні розлади (тривожність, депресію, тощо), що суттєво погіршує якість життя пацієнтів, обмежує та знижує адаптаційні можливості організму [5,65].

Окрім довготривалої фази адаптації (за допомогою ГГАК), оптимальна реакція-відповідь організму відбувається також за рахунок негайної, короткотривалої реакції, що забезпечується симпатoadреналовою системою [66,67]. Ефективність симпатoadреналової мобілізації енергетичних ресурсів значною мірою детермінується адекватним обміном катехоламінів, найперше адреналіну та норадреналіну [68]. Зокрема, важливу роль в їх збалансованому метаболізмі відіграє своєчасна утилізація, яка значною мірою залежить від ферментативної активності катехол-О-метилтрансферази (COMT, EC 2.1.1.6) [69]. Цей ензим переносить метильну групу S-аденозилметіоніну у присутності магнію до різних катехоламінів та катехолів, що призводить до їх деградації [66].

Перспективним напрямком наукових досліджень є дослідження поліморфізму гена *COMT*, який локалізується на короткому плечі 22-ої хромосоми і відповідає за синтез однойменного ферменту [70]. Функціональний однонуклеотидний поліморфізм *COMT*-гена val158met (rs4680) спричиняє заміну амінокислоти валіну (Val) на метіонін (Met) в позиції 158 і визначає активність

ферменту [69]. За даними літератури, ферментативна активність COMT у осіб з генотипом Val/Val є на 40% вищою у порівнянні з Met/Met, тоді як гетерозигота Val/Met забезпечує її проміжну активність [71]. Наслідком низької концентрації COMT є підвищення рівня дофаміну та інших катехоламінів, що маніфестує хронічною активацією дофамінергічних нейронів і, в свою чергу, призводить до недостатності ендогенних антиноцицептивних систем [72]. Натомість, протилежна картина є притаманною для високої функціональної активності COMT. Отже, генетично детерміновані зміни метаболізму катехоламінів впливають як на функціонування ГГAK осі, так і на активність АНС, що сумарно відображається на порушенні церебро-інтестинальної взаємодії [73,74].

Контроверсійною є інша теорія, згідно з якою саме зміни в кишківнику відіграють ключову роль і порушення функцій ЦНС є вторинним процесом [75]. Власне такий підхід відповідає патогенетичним механізмам виникнення постінфекційного СПК, зокрема, доведено, що наслідком перенесеної кишкової інфекції може бути активація локальної імунної відповіді, що призводить до розвитку субклінічного запалення в кишківнику [76,77]. Постінфекційний СПК асоціюється із гіперплазією ентерохромафінних клітин, збільшенням кількості нейтрофілів, тканинних базофілів та Т-лімфоцитів у слизовій оболонці кишківника [2]. В свою чергу, активовані тканинні базофіли виділяють велику кількість прозапальних медіаторів: гістаміну, серотоніну, простагландинів, протеаз, а також продукують цитокіни та хемокіни [78]. До того ж, тканинні базофіли активують ентеричну нервову систему, що є ключовим у виникненні феномену вісцеральної гіперчутливості, характерного для СПК [78,79]. Саме вісцеральна гіперчутливість, а також порушення бар'єрної і моторної функцій кишківника асоціюються із патологічними змінами в складі мікробіому [80]. В свою чергу, мікробіом має вплив на проникність кишкової стінки, ноцицепцію, моторику шлунково-кишкового тракту (ШКТ), функції ЦНС, психоемоційний стан пацієнта, що є важливими патогенетичними аспектами виникнення ФГІР [81,82]. На сьогодні доведено, що якісний та кількісний склад кишкового мікробіому у пацієнтів з СПК відрізняється

при порівнянні з контролем, проте незрозуміло, чи ці зміни є первинними, чи виникають як наслідок інших патофізіологічних механізмів [81].

Субклінічне запалення в кишківнику є притаманним для усіх клінічних варіантів СПК, його інтенсивність в кожному випадку можна діагностувати за допомогою визначення концентрації фекального кальпротектину [83]. Кальпротектин, що належить до групи S-100 протеїнів, здатний зв'язувати кальцій та цинк та вперше був виділений із нейтрофілів периферичної крові [84]. Основна кількість кальпротектину в організмі знаходиться в цитозолі нейтрофілів, в менших концентраціях він міститься в макрофагах та моноцитах [84,85]. Кальпротектин залучений в біохімічні процеси, що забезпечують диференціацію клітин, імунну регуляцію, апоптоз та запальну реакцію і належить до групи гострофазових білків [83,84]. Зокрема, виявлення кальпротектину в калі є наслідком міграції нейтрофілів в слизову оболонку кишківника як відповідь на інфекцію та/або запальний процес [85].

Підсумовуючи, саме БПС модель пояснює виникнення СПК як комплексний процес, що виникає на фоні генетичної схильності під впливом несприятливих подій раннього дитинства, психоемоційних факторів, перенесених кишкових інфекцій, що сумарно призводить до порушення нейрогуморальної регуляції на осі «кишківник -ЦНС» [43].

1.3 Основні принципи діагностики СПК у дітей відповідності до Римського консенсусу IV

СПК є клінічним діагнозом, а отже, саме ретельне клінічне обстеження дітей відіграє ключову роль в діагностичному процесі [2,13]. Надзвичайно важливим є детальний збір анамнезу життя, що обов'язково повинен включати інформацію про раніше перенесені захворювання, прийом лікарських препаратів, вплив хронічного стресу, традиції харчування в родині, а також психосоціальні аспекти з особливим акцентом на сімейні (мікросоціальні) фактори ризику. Окрім того, у відповідності до Римських критеріїв IV, лікарю необхідно з'ясувати характеристики больового синдрому, а саме, його характер, тривалість, зв'язок з актом дефекації, а також

чинники, що посилюють, чи навпаки зменшують інтенсивність болю [2]. Для визначення клінічного субтипу СПК потрібно зібрати інформацію про частоту та консистенцію випорожнень [12]. Зокрема, на сьогодні «як у дорослій, так і в дитячій гастроентерології для цього використовують Бристольську шкалу форми калу, яка дозволяє об'єктивно оцінити особливості випорожнень [86,87]. Особливо це важливо в педіатрії, оскільки дітям часто важко охарактеризувати форму своїх випорожнень виключно за допомогою слів.

Також важливо встановити у дитини наявність інших соматичних скарг, які можуть бути як екстраінтестинальними проявами СПК, так і ознаками супутньої патології. За даними літератури, у пацієнтів часто виявляють поєднання 2 та більше ФГПР, що у відповідності до Римських критеріїв IV прийнято називати «оверлап-синдромом» [88]. Найчастіше СПК діагностують в комбінації із функціональною диспепсією (ФД), що призводить до суттєвого погіршення якості життя пацієнтів, більшої кількості звернень по медичну допомогу та, як наслідок, створює значне навантаження на систему охорони здоров'я [89,90].

Окрім клінічних симптомів, лікарю дуже важливо оцінити психоемоційний стан пацієнта, оскільки це безпосередньо впливає на виникнення та клінічний перебіг СПК [91,92]. Скринінгові опитувальники, які використовуються для визначення рівня особистісної тривожності, схильності до соматизації, депресії, а також якості життя є простим та ефективним інструментом оцінки психологічного статусу у дітей з СПК [46,93]. При виявленні у пацієнтів тих, чи інших психоемоційних порушень, до діагностичного та лікувального процесу необхідно залучити спеціалістів з ментального здоров'я [91].

У Римських критеріях III було зазначено, що діагноз СПК можна встановити пацієнтові лише після виключення органічних захворювань (СПК трактувався як «діагноз виключення» [94]. Натомість, вже у Римських критеріях IV це формулювання було змінено на «після відповідного обстеження наявні клінічні симптоми не можна пояснити іншими медичними причинами [12,13]. Отже, на сьогодні діагноз СПК встановлюється при наявності відповідних клінічних

симптомів, що повторюються у певних часових рамках [95]. Наступним кроком є виокремлення так званих «симптомів тривоги» (або «червоних прапорців»), які можуть вказувати на наявність органічної патології у дитини (рис.1.3) [2]. Відсутність, чи наявність таких ознак є підставою для визначення необхідного об'єму лабораторних та інструментальних досліджень [95].

Потенційні «тривожні» симптоми у дітей з СПК



- Обтяжений сімейний анамнез щодо запальних та онкологічних захворювань органів травлення, целиакії
- Тривалий біль у верхньому або нижньому правому квадранті живота
- Дисфагія, одиофагія
- Персистуюче блювання
- Ознаки кровотечі з травного каналу
- Нічна діарея
- Артрити
- Перианальні (периректальні) зміни
- Незрозуміла втрата ваги, сповільнення темпів росту
- Затримка статевого дозрівання
- Незрозуміла гарячка

Рис. 1.3 Потенційні «симптоми тривоги» у дітей з СПК [2].

У відповідності до уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям із СПК (Наказ МОЗ України №59 від 29.01.2013), що був актуальним на час проведення дослідження, пацієнтам необхідно було проводити ендоскопічне обстеження (ректороманоскопію, чи колоноскопію), іригографію, манометрію (за показаннями), копрологічне дослідження випорожнень та аналіз калу на дисбіоз [14]. Цей документ базувався на Римському консенсусі III, згідно з яким СПК трактувався як «діагноз виключення», що потребувало проведення відповідних діагностичних втручань. Проте, на момент проведення дослідження вже було прийнято новий Римський консенсус IV, відповідно до якого, пацієнтам з СПК не рекомендується рутинно проводити ендоскопічне обстеження при відсутності «тривожних симптомів» [12,13,96].

Що стосується загальноклінічних обстежень, таких як загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, гострофазові показники, ультразвукове дослідження внутрішніх органів, загальний аналіз сечі, дослідження калу, то їх роль у діагностиці ФГП вважається сумнівною [94,97]. Ба більше, на сьогодні немає наукових досліджень, які б демонстрували діагностичну цінність тих чи інших рутинних діагностичних процедур при ФГП у дітей [2].

Натомість, визначення фекального кальпротектину широко застосовується в педіатричній практиці як неінвазивний скринінговий метод для диференційної діагностики запальних та функціональних захворювань кишківника, а також для моніторингу стану пацієнтів під час та після проведеної терапії [98]. Зокрема, диференційна діагностика між запальними захворюваннями кишківника (ЗЗК) та СПК може бути утрудненою, оскільки клінічні симптоми не є специфічними і часто спостерігається їх «оверлап-синдром» [99]. Olafsdottir та співавтори виявили суттєво вищі рівні фекального кальпротектину у дітей з ЗЗК (293 ± 218 мкг/г), аніж у пацієнтів з ФГП (18 ± 24 мкг/г, $p < 0.0001$) та в групі контролю (40 ± 28 , мкг/г, $p < 0.0001$) [100]. Подібні результати отримали також Pieszarkowski та співавтори: у їх дослідженні всі 33 пацієнти з ФГП та 22 дитини з контрольної групи мали концентрацію фекального кальпротектину нижче 100 мкг/г, натомість у пацієнтів з ЗЗК цей показник був достовірно підвищеним (медіана - 1191,5 мкг/г; 25–75 перцентилі: 265,2 мкг/г – 1684,9 мкг/г) [101]. На противагу, Shulman та співавтори виявили підвищений рівень кальпротектину у 93 дітей з СПК/ФД при порівнянні з контролем ($65,5 \pm 75,4$ мкг/г проти $43,2 \pm 39,4$ мкг/г, $p < 0,01$), а також відзначили прямий кореляційний зв'язок між концентрацією кальпротектину та інтенсивністю больового синдрому ($p < 0,01$) [102]. До того ж, Di Nardo та співавтори продемонстрували, що дітям з СПК є притаманною посилена взаємодія між тканинними базофілами та нейронами в слизовій оболонці кишківника, яка, в свою чергу, призводить до субклінічного запалення та виникнення феномену вісцеральної гіперчутливості [103]. Підсумовуючи, ESPGHAN на сьогодні рекомендує використовувати визначення рівня фекального кальпротектину для

диференційної діагностики між запальними та функціональними захворюваннями кишківника (GRADE: сильна рекомендація. Погоджено: 92,9 %) [99].

Також, у відповідності до Римських критеріїв IV дітям з СПК з переважанням діареї (СПК-Д) рекомендовано проводити виключення целиакії з метою диференційної діагностики [104]. Окрім того, на сьогодні доведено, що у дорослих пацієнтів з симптомами СПК є вищою частота позитивних серологічних тестів і результатів біопсії, що підтверджують целиакію, аніж у здорових волонтерів [105]. Також є повідомлення, що і в дітей з клінічною симптоматикою ФГПР частіше виявляли целиакію, зокрема її поширеність серед пацієнтів з функціональним абдомінальним болем становила 1,3 % і була вдвічі вищою, аніж у групі контролю [106]. До того ж, Cristofori та співавтори відзначили, що серед обстежених ними дітей з СПК целиакія зустрічалась у 4 рази частіше, порівнюючи із контролем [107]. Таким чином, зважаючи на подібну клінічну картину, дітям із СПК, особливо при наявності «симптомів тривоги», необхідно проводити скринінг целиакії [108].

Як відомо, автономна дисфункція відіграє вкрай важливу роль у виникненні порушень цереброінтестинальної взаємодії, а, отже, є необхідність у використанні відповідних діагностичних методів. На сьогодні «золотим стандартом» неінвазивної оцінки стану АНС вважають ВРС, оскільки ця методика є інформативною, високочутливою та доступною у використанні [109,110]. Окрім того, ВРС також використовується для вивчення особливостей функціонально-метаболического резерву та адаптаційних можливостей організму у відповідь на дію стресорів [111,112]. В літературі нами знайдено невелику кількість праць, у яких наведені відмінні особливості параметрів ВРС у дітей з СПК. Зокрема, Jarett та співавтори не виявили відмінностей парасимпатичної активності у дітей з функціональним абдомінальним болем та СПК і групою контролю [113]. Натомість, Chelimsky та співавтори продемонстрували достовірно нижчу кардіовагальну модуляцію у підлітків з ФГПР у порівнянні з контролем [114].

Підсумовуючи, саме ретельно зібраний анамнез та клінічне обстеження дитини із акцентом на потенційні фактори ризику є ключовими у діагностиці СПК.

Визначення концентрації фекального кальпротектину є інформативним неінвазивним маркером для диференційної діагностики між СПК та ЗЗК. В подальшому об'єм необхідних параклінічних обстежень залежить від наявності/відсутності «тривожних симптомів».

2.4 Мультидисциплінарний підхід до лікування СПК у дітей

У відповідності до БПС моделі надання медичної допомоги першочерговим завданням у забезпеченні ефективного лікування дітей з СПК є налагодження оптимальної комунікації між лікарем, пацієнтом та його батьками [2,6]. На сьогодні доведено, що менеджмент СПК повинен бути мультидисциплінарним та включати, перш за все, консультування і навчання дитини та батьків, а також фармакологічні та нефармакологічні лікувальні засоби [11].

Першим та дуже важливим кроком є комунікація з батьками та пояснення їм того факту, що, не зважаючи на відсутність органічної патології, дитину насправді турбує біль у животі, що можна, до прикладу, пов'язати із феноменом вісцеральної гіперчутливості [115]. Необхідно, аби батьки розуміли, що у виникненні СПК важливими є не лише біологічні, але й психоемоційні та психосоціальні фактори, тобто підхід до лікування має бути мультидисциплінарним. Зокрема, при виявленні тих, чи інших, керованих факторів ризику (стиль виховання, харчові звички, соціальна активність дитини, тощо) необхідно пояснити батькам їх роль у виникненні СПК та запропонувати можливі шляхи корекції. Важливо аргументувати, що метою лікування є не забезпечення відсутності больового синдрому, а оптимізація щоденної активності дитини, включно з нормалізацією сну, покращенням соціальних контактів та поліпшенням психоемоційного стану [116,117]. Необхідно акцентувати увагу на тому, що ставлення батьків до скарг дитини також є складовою мультидисциплінарного сімейного підходу до менеджменту СПК [11].

Зокрема, надмірна тривожність батьків відображається посиленням інтенсивності больового синдрому та погіршує ефективність проведеного

лікування [118]. Дослідження Walker та співавторів продемонструвало суттєво кращу динаміку больового синдрому в дітей з ФГПР, батьки яких відволікали їх від скарг, при порівнянні з надмірно стурбованими сім'ями [119]. До того ж, Lindley та співавтори відзначили, що часті звернення по медичну допомогу в родині та залучення великої кількості спеціалістів також мають негативний вплив на стан дітей з ФГПР [120]. Підсумовуючи, саме розуміння та прийняття батьками біопсихосоціальної моделі виникнення розладу є дуже важливим фактором для забезпечення ефективності лікування дітей з СПК [11].

На сьогодні активно вивчається питання ролі дієтичних інтервенцій у патогенезі та лікуванні ФГПР у дітей. Більше, ніж 90 % пацієнтів відзначають, що прийом як мінімум одного виду їжі асоціюється з погіршенням їх самопочуття та посиленням симптомів з боку ШКТ [11,121]. Як наслідок, діти з СПК уникають тих чи інших харчових продуктів, також їм часто призначають дієтичні обмеження [121,122]. Проте, зв'язок клінічних симптомів із вживанням певної їжі більшість дослідників трактують не як ознаку харчових непереносимостей, а як вторинний процес, що є наслідком порушень транзиту кишкового вмісту [123,124]. До того ж, на сьогодні є дуже мало даних щодо ефективності застосування дієтичних інтервенцій у дітей з ФГПР [117,125].

Що стосується харчових волокон, то вважається, що їх неадекватний прийом є фактором ризику щодо розвитку функціонального закрепку та СПК з переважанням закрепів [126]. Дослідження Romano та співавт. продемонструвало, що застосування харчових волокон у дітей з СПК та рекурентним абдомінальним болем призводило до зниження внутрішньокішкового тиску, пришвидшення кишкового транзиту і зменшення інтенсивності больового синдрому [127]. Проте, надмірне вживання волокон може асоціюватись з підвищенням газоутворенням, що, в свою чергу, посилює симптоми СПК [128]. Актуальний метааналіз в дітей з ФГПР, що включав 5 рандомізованих клінічних досліджень, виявив деякий позитивний ефект від застосування розчинних харчових волокон, переважно псиліуму (дуже низький рівень доказовості) [129].

Дієта із низьким вмістом FODMAP (ферментованих олігосахаридів, дисахаридів, моносахаридів та поліолів) має позитивний вплив при лікуванні дорослих пацієнтів з СПК, оскільки вживання саме цих продуктів асоціюється із посиленням газоутворенням та виникненням дистензійного болю [130]. Проте, імплементація такої дієти є дуже складною, оскільки виключення великої кількості рослинної їжі суттєво обмежує раціон, створює серйозне фінансове навантаження і, як наслідок, прихильність пацієнтів є дуже низькою [131]. Окрім того, тривале (більше 6 тижнів) застосування дієти із низьким вмістом FODMAP суттєво підвищує ризик розвитку мальнутриції [132]. Що стосується педіатричних пацієнтів, то в рекомендаціях ESPGHAN зазначено, що є обмежені дані щодо ефективності таких дієтичних обмежень при СПК, а, отже, їх призначення під пильним наглядом нутриціолога необхідне лише в окремих пацієнтів [133].

Актуальним питанням також є роль чутливості до глютену як провокуючого фактора щодо виникнення та посилення клінічних симптомів у дітей з СПК [104]. Такий стан називають чутливістю до глютену без целиакії, на що часто вказують пацієнти з СПК [134]. Однак, ефективність дієти з виключенням, або з обмеженням глютену при СПК є сумнівною, натомість існує високий ризик порушень нутритивного статусу та змін мікробіому [134].

В літературі нами знайдено велику кількість досліджень, які оцінювали ефективність застосування пробіотиків у дітей із ФГПР. Зокрема, Giannetti та співавторид овели позитивний ефект комбінації *Bifidobacterium infantis M-63, breve M-16V, longum BB536*, яку використовували протягом 6 тижнів, а саме зменшення інтенсивності больового синдрому та поліпшення якості життя у дітей з СПК [135]. В іншому дослідженні, проведеному Kianifar та співавторами, призначення *Lactobacillus GG* дітям із СПК впродовж 4 тижнів знизило кількість епізодів абдомінального болю та покращило показники функціональної шкали [136]. Jadresin та співавтори виявили ефективність застосування *Lactobacillus reuteri DSM 17938* протягом 12 тижнів при лікуванні функціонального абдомінального болю у дітей, зокрема суттєве зменшення інтенсивності больового синдрому під час

терапії, що утримувалось ще впродовж місяця після завершення курсу [137]. Також Личковською та співавторами було проведено дослідження впливу пробіотика, що містив *Lactobacillus reuteri DSM 17938*, в комплексному лікуванні СПК у дітей. Відзначено, що його застосування впродовж одного місяця сприяло ранній ліквідації клінічних симптомів та нормалізації вмісту основних фекальних маркерів запалення [138]. У 2023 році опубліковано нові рекомендації ESPGHAN, у відповідності до яких, дітям з ФГПР (в тому числі з СПК) можуть бути призначені пробіотики, що містять *Lactobacillus reuteri DSM 17938* (в дозі від 108 КУО до 2×10^8 КУО/день), або *Lactobacillus rhamnosus GG* (в дозі від 109 КУО до 3×10^9 КУО двічі на добу) для зниження інтенсивності больового синдрому (вірогідність доказів: середня; ступінь рекомендацій: слабкий) [139]. Проте, на сьогодні відсутні чіткі рекомендації щодо тривалості курсу пробіотикотерапії.

Що стосується фармакологічних засобів, то загальна їх ефективність у дітей з СПК є досить низькою та, згідно з сучасними даними, призначення специфічного лікування в педіатричній практиці не рекомендується, терапія є виключно симптом-орієнтованою [2,11,140]. Вивчається ефективність окремих препаратів, таких як спазмолітики, прокінетики, антибіотики (рифаксимін), секвестранти жовчних кислот, антидіарейні та проносні засоби, антидепресанти, тощо [11,140]. Зокрема, спазмолітики впливають безпосередньо на гладку мускулатуру кишківника, а також на нервові закінчення, і, як наслідок, зменшують інтенсивність больового синдрому [141]. Є невелика кількість досліджень, що демонструють позитивний ефект від застосування олії м'яти перцевої, дротаверину, мебеверину та тримебутину у дітей з СПК, проте ці питання потребують подальшого вивчення [11].

Рифаксимін є напівсинтетичним антибіотиком, що використовується у практиці в основному при синдромі надмірного бактеріального росту (СНБР) [142]. Як відомо, СПК також асоціюється з якісними та кількісними змінами мікробіому, СНБР, а, отже, рифаксимін рекомендовано застосовувати дорослим пацієнтам з СПК з переважанням проносів (СПК – Д) [143,144]. Натомість, серед дітей з СПК було проведено лише 2 дослідження і отримано контрверсійні результати.

Зокрема, Scarpellini та співавтори відзначили позитивний ефект від використання рифаксиміну, а саме суттєве зменшення інтенсивності больового синдрому та метеоризму [145]. На противагу, Collins та співавтори не виявили достовірних відмінностей у динаміці клінічних симптомів у дітей з функціональним абдомінальним болем (ФАБ) після 10-денного курсу рифаксиміну [146]. З огляду на це, на сьогодні рифаксимін не рекомендовано застосовувати при СПК у педіатричній практиці [140]. Також відомо, що певну роль у виникненні клінічних симптомів СПК з переважанням відіграє мальабсорбція жовчних кислот [147]. Однак, немає наукових даних щодо ефективності застосування секвестрантів жовчних кислот саме в дітей з СПК [11].

Антидепресанти, до прикладу амітриптилін та циталопрам, є центральними нейромодуляторами, що мають вплив на церебро-інтестинальну взаємодію [11]. Вони мають антихолінергічну дію, знижують прояви вісцеральної гіперчутливості, сповільнюють моторику кишківника, а також покращують настрій та нормалізують сон [148]. Як наслідок, трициклічні антидепресанти та інгіботори зворотнього захоплення серотоніну широко застосовуються при лікуванні СПК у дорослих пацієнтів [149]. Натомість, нещодавній Кохранівський огляд, який включав 3 контрольовані рандомізовані дослідження, не виявив достатньо доказів щодо ефективності застосування амітриптиліну та циталопраму в дітей з ФГІР [150]. До того ж, Американське управління з продовольства та медикаментів застерігає, що у дітей та підлітків, які тривало приймають антидепресанти, підвищується ризик суїцидальної поведінки [151]. Таким чином, питання доцільності призначення антидепресантів у дітей з ФГІР, в тому числі з СПК, потребує подальшого вивчення та проведення більшої кількості досліджень.

Що цікаво, за даними Ноекман та співавторів, у 41 % обстежених дітей з ФГІР спостерігалось зниження інтенсивності больового синдрому у відповідь на прийом плацебо [152]. Доведено, що на ефективність плацебо значною мірою впливають теплі стосунки між лікарем, пацієнтом та його батьками, що є запорукою позитивних очікувань від лікування [153].

Зважаючи на порівняно низьку ефективність фармакологічних засобів, дітям з СПК все частіше призначають психотерапевтичні інтервенції, такі як когнітивно-поведінкову терапію (КПТ), кататимно-імагінативну психотерапію (символ-драму), гіпнотерапію, релаксаційні методики (йогу, майндфулнес, тощо) [2,117]. Згідно з даними метааналізу за 2022 рік, який включав 17 досліджень у дітей з ФГПР, застосування КПТ призводило до достовірного зниження інтенсивності та частоти больового синдрому [154]. Також Van Tilburg та співавтори продемонстрували ефективність кататимно-імагінативної психотерапії (методу «сновидінь наяву») в лікуванні абдомінального болю у дітей з ФГПР [155]. Що стосується ефективності гіпнозу в дітей, то аналіз проведених на даний час наукових досліджень серед пацієнтів з СПК та ФАБ не виявив достатнього рівня доказовості [154]. Однак, гіпнотерапія (насамперед *gut-directed hypnotherapy*) широко застосовується у дорослих пацієнтів з СПК, зокрема Британська гастроентерологічна асоціація рекомендує використання гіпнозу та КПТ при наявності рефрактерного больового синдрому [156]. Серед релаксаційних методик найбільшого поширення набула йога, що є поєднанням медитації, дихальних практик (пранаями) та фізичних поз (асан), метою яких є забезпечення фізичного, психологічного та емоційного здоров'я [157,158]. Проте, результати метааналізу, що включав 3 дослідження, вказують на відсутність доведеної ефективності занять йогою у дітей з СПК та ФАБ [154].

Окрім того, в наукових дослідженнях продовжується пошук нових, альтернативних лікувальних засобів, таких як нейромодуляція (черезшкірна електрична стимуляція нервів), трансплантація фекальної мікробіоти, тощо [11]. Що стосується фекальної трансплантації, то в літературі представлені контраверсійні результати. Зокрема, Halkjær та співавтори не відзначили позитивного впливу такого лікування на зменшення інтенсивності клінічних симптомів у дорослих пацієнтів з СПК [159]. На противагу, Johnsen та співавтори продемонстрували достовірне покращення клінічного стану пацієнтів після фекальної трансплантації, при порівнянні з плацебо [160]. Ткач та співавтори також

виявили позитивний ефект від застосування фекальної трансплантації, а саме зменшення дисбіотичних порушень та статистично значуще клінічне поліпшення у більшості пацієнтів з постінфекційним СПК [161]. Однак, в літературі відсутні дані щодо ефективності фекальної трансплантації у дітей з СПК, а, отже, це питання потребує подальшого вивчення.

Підсумовуючи, незважаючи на велику кількість проведених досліджень, залишається багато «білих плям» у розумінні патогенетичних механізмів порушень на осі «кишківник – ЦНС», що призводять до виникнення СПК. Також, з огляду на відсутність чітких діагностичних маркерів та рекомендацій щодо лікування, менеджмент пацієнтів з СПК, особливо в педіатрії, є справжнім викликом для лікаря.

Висновки до розділу 1:

1. Проведений аналіз вітчизняних та іноземних літературних джерел підтвердив актуальність досліджуваної проблеми. ФГПР, в тому числі СПК, є дуже поширеними розладами серед дітей, що створює значне навантаження на систему охорони здоров'я.
2. У відповідності до БПС моделі медицини, виникнення СПК можна пояснити як наслідок порушення двосторонніх взаємозв'язків на осі «кишківник – ЦНС», яке виникає в результаті взаємодії індивідуальних різнорівневих факторів ризику, а саме біологічних, психоемоційних та психосоціальних. Однак, незважаючи на велику кількість наукових праць, що присвячені вивченню ймовірних факторів ризику та патогенетичних механізмів розвитку СПК, на сьогодні відсутнє чітке розуміння їх комплексної взаємодії, особливо у дітей.
3. У діагностиці СПК особливо важливим є клінічне обстеження дитини, в тому числі ретельний збір анамнезу з виявленням потенційних факторів ризику та протекції, а також оцінка психоемоційного стану дитини.
4. Зважаючи на порівняно низьку ефективність лікарських препаратів та дієтичних інтервенцій, менеджмент дітей з СПК повинен бути

мультимодальним та включати використання нефармакологічних засобів, а саме когнітивно-поведінкову терапію, системне сімейне консультування, релаксаційні методики, тощо.

РОЗДІЛ 2.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження та клінічна характеристика учасників

Дисертаційна робота виконувалась протягом 2020-2024 рр. в рамках науково-дослідних робіт кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики та ДУ «Інститут спадкової патології Академії медичних наук України» №0119U003647 «Малі та «модельні» природжені вади розвитку, як прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини, у дітей з екопатологією та епігенетичні фактори особливостей її перебігу» та №0119U003649 «Аналіз чинників ранньої діагностики генетично зумовленої патології людини на прикладі вибраних моногенних та мультифакторних хвороб» на базі клініки захворювань дітей старшого віку та постковідних станів КНП ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ», а також на базі лабораторії генетичних досліджень ДУ «Інститут спадкової патології Академії медичних наук України».

Клінічне дослідження було проведене з дотриманням вимог щодо безпеки пацієнтів, збереженням морально-етичних норм, прав та гідності людини відповідно до основних положень GCP (1996 року), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину (від 04.04.1997 року) та Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо етичних принципів проведення наукових медичних досліджень з участю людей (1964-2000 роки). Батьками пацієнтів були підписані інформовані згоди щодо участі в дослідженні, схваленому комісією з питань етики наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 7 від 26.10.2020, протокол № 11 від 23.10.2023).

Проведення дослідження передбачало декілька етапів. Всіх пацієнтів КНП ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ» з діагнозом СПК, встановленим у відповідності до Римських критеріїв IV, було поділено на 2 групи. 54 дитини віком від 6 до 12 років, батьки яких підписали інформовані згоди на участь в дослідженні, були включені

в основну групу. Натомість, 30 підліткам віком від 13 до 18 років після отримання згоди було проведено визначення варіабельності ритму серця (ВРС) з метою виявлення її вікових особливостей та порівняння параметрів у пацієнтів різних вікових груп (рис. 2.1).

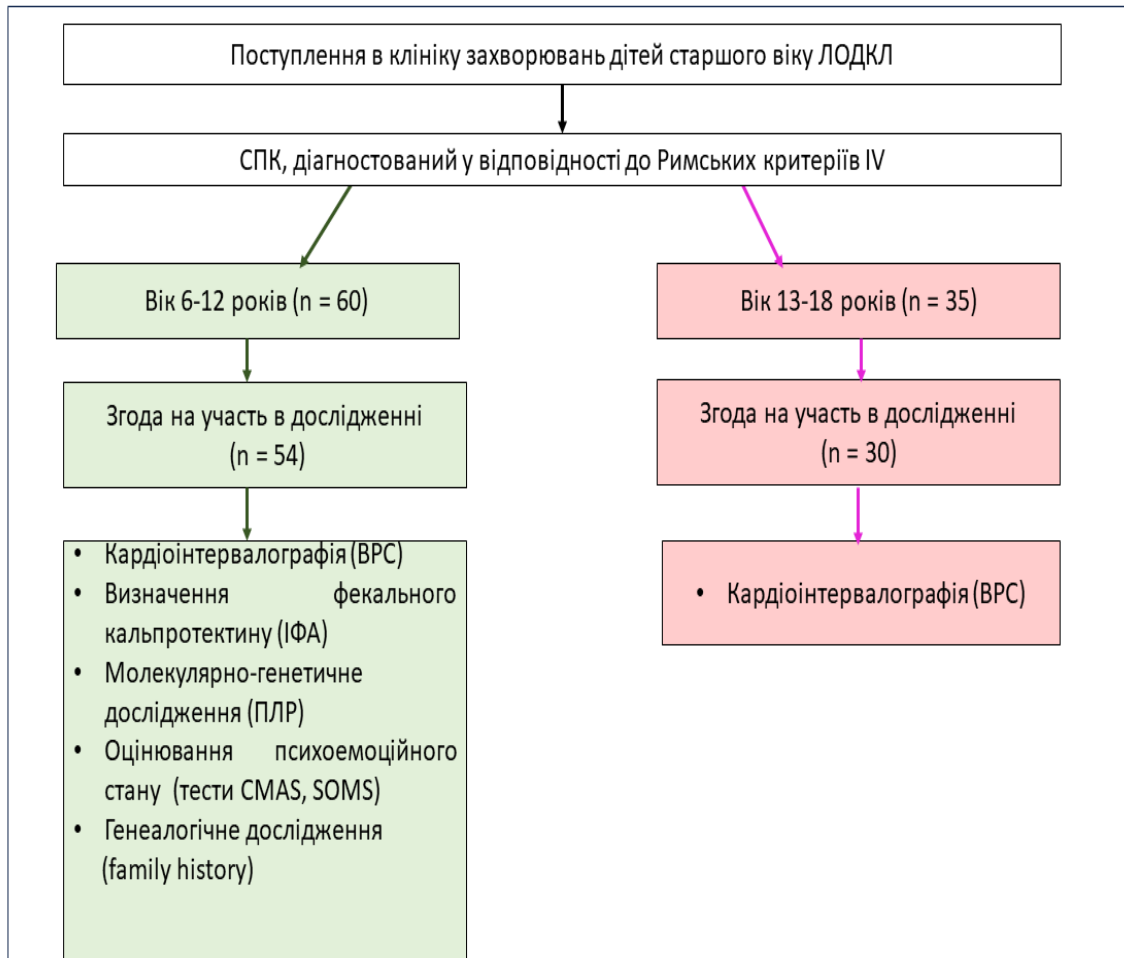


Рис. 2.1. Дизайн дослідження

Критеріями включення у дослідження були:

1. СПК, діагностований у відповідності до Римських критеріїв IV
2. Вік пацієнта від 6 до 12 років
3. Проживання з народження в межах Львова та Львівської області;
4. Відсутність хронічних супутніх захворювань (крім інших функціональних гастроінтестинальних розладів, патогенетично пов'язаних із СПК)
5. Інформована згода батьків та дитини на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження:

1. Вік дитини до 6 років або понад 12 років;
2. Супутні вроджені та набуті захворювання;
3. Відсутність згоди батьків і / або дитини на участь у дослідженні;
4. Проживання за межами досліджуваної гено-географічної зони
5. Діти з асоціальних сімей;
6. Діти з внутрішньопереміщених сімей;
7. Діагностована антибіотик-асоційована діарея.

Під нашим спостереженням перебували 54 дитини у віці від 6 до 12 років — пацієнти Львівської обласної дитячої клінічної лікарні «ОХМАТДИТ», серед них 28 хлопчиків (51,9 %) та 26 дівчаток (48,1 %). Курація пацієнтів проводилась з врахуванням рекомендацій провідних міжнародних організацій, що займаються вивченням актуальних питань дитячої гастроентерології, а саме: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition (NASPGHAN), The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Діагноз СПК було встановлено у відповідності до Римських критеріїв IV [12,13], хоча на час проведення дослідження був діючим уніфікований клінічний протокол надання медичної допомоги дітям з СПК (наказ МОЗ № 59 від 29.01.2013 р.) [14], який базувався на Римських критеріях III.

У 24 дітей (44,5 %) діагностовано СПК із закрепамми, в 12 (22,2 %) - СПК із проносами, а у 18 (33,3 %) виявлено СПК з чергуванням закрепів та проносів. Комплексне обстеження дітей передбачало клініко-анамнестичну оцінку їх стану, загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові та ультразвукове дослідження внутрішніх органів, копрологічне дослідження, виключення гельмінтозів, посів калу, скринінг целіакії (за показами), визначення фекального кальпротектину. У разі виявлення хоча б одного з «тривожних» симптомів, пацієнта виключали із дослідної групи та проводили необхідні додаткові обстеження.

Групою контролю були 50 дітей віком 6-12 років (46,7 % хлопчиків та 53,3 % дівчаток), пацієнтів травматологічного відділу ЛОДКЛ, у яких діагностовано

неважку травму, що не потребувала оперативного лікування (S50, S52.2, S52.3, S80, S60, S82.0, S82.2). Клінічне обстеження та аналіз історій розвитку дитини (форма 112) підтвердили відсутність у них хронічних захворювань.

Порівняльну характеристику пацієнтів з СПК та дітей контрольної групи наведено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Характеристика обстежених пацієнтів з СПК та групи контролю

Показники:	Основна група (n = 54)	Контрольна група (n = 50)
Хлопчики, n (%)	28 (51,9 %)	21 (46,7 %)
Дівчатка, n (%)	26 (48,1 %)	24 (53,3 %)
Вік, (р.), mean \pm SD	8,2 \pm 1,9	8,6 \pm 1,9
Індекс маси тіла (ІМТ), (кг/м ²)	16,2 \pm 2,0	17,3 \pm 2,2
Клінічний варіант СПК, n (%)		
З переважанням закрепів	24 (44,5 %)	-
З переважанням проносів	12 (22,2 %)	-
Чергуванням закрепів/ проносів	18 (33,3 %)	-
Середня тривалість СПК, (р.) (mean \pm SD)	2,2 \pm 1,1	-

2.2 Методи дослідження

При проведенні дисертаційної роботи нами було використано такі методи: імуноферментний аналіз, молекулярно-генетичні дослідження, вимірювання варіабельності ритму серця за допомогою кардіоінтервалографії, визначення рівня особистісної тривожності та соматизації, генеалогічне дослідження (family history) та статистичне опрацювання отриманих результатів.

2.2.1 Визначення концентрації фекального кальпротектину

Визначення концентрації фекального кальпротектину проведено за допомогою комерційних лабораторних наборів Ridascreen (R-Biopharm AG, Німеччина) методом імуоферментного аналізу за допомогою імуоферментного аналізатора Multiscan Plus («Thermolabsystems», Фінляндія, свідоцтво про перевірку № 35/18-10336 від 29.11.2018).

Забір зразків калу здійснювали чотири рази: в день поступлення пацієнта в стаціонар до початку лікування, через 10 днів, через 1 місяць та через 3 місяці. Підвищеним вважали показник кальпротектину понад 50 мкг/г калу. Концентрацію кальпротектину вище 200 мкг/г калу розглядали показом для подальшого діагностичного пошуку. Дослідження проведено на базі лабораторії неонатального скринінгу ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України».

2.2.2 Молекулярно-генетичні методи

Матеріалом для молекулярно-генетичних досліджень були зразки ДНК, отримані з ядерних клітин венозної крові 54 дітей з діагностованим СПК. Виділення та очищення геномної ДНК з лейкоцитів периферійної крові було виконано методом висолювання. Використовували суміш dDNTP, термостійку DreamTaq Green ДНК полімерази, олігонуклеотиди та ендонуклеазу рестрикції (ThermoFisher scientific, USA). У 50 дітей контрольної групи ДНК виділяли з клітин епітелію ротової порожнини за допомогою комерційного набору NeoPrep (NEOGENE, Україна).

Ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro* проводили, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [15]. ПЛР проводили в автоматичному режимі на термоциклері «Терцик» («ДНК-технологія», російська федерація). Специфічність ПЛР-продуктів визначали послідовністю специфічних праймерів (5'-GAGGCTCATCACCATCGAGATC-3' та 5'-CTGACAACGGGTCAGGAATGCA-3'), температурою відпалу та складом реакційного буферу. Проводили молекулярно-генетичне дослідження

поліморфного локусу Val158Met гена *COMT* (номер поліморфізму в базі даних NCBI – rs4860), заміна валіна в позиції 158 на метіонін - Val158Met, на рівні ДНК с.472G>A. В результаті обробки продукту ПЛР величиною 108 пар нуклеотидів (п.н.) ендонуклеазою рестрикції NlaIII на електрофореграмі візуалізуються фрагменти величиною 108 п.н. при генотипі COMT 472GG; у випадку гетерозиготного генотипу 472GA 108 п.н., 72 п.н. та 36 п.н.; 72 п.н. та 36 п.н. у випадку гомозиготи 472AA, відповідно. Аналіз ампліфікованих продуктів та фрагментів рестрикції проводили у 2% агарозному гелі, який містив бромистий етидій. Отримані сигнали порівнювали з маркерами довжин і на основі цього детектували розміри отриманих фрагментів. Електрофореграми сканували на ультрафіолетовому транслюмінаторі «ECX-15.M» («Vilter Lourmat», Франція), результати сканування гелів знімали цифровою камерою «Gel Imager» через червоний світлофільтр при довжині хвилі 256 нм. Обробку зображень здійснювали на за допомогою програм Adobe Photoshop CS та Gel Explorer 2.0. Дослідження проводились у лабораторії генетичних досліджень ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України».

2. 2. 3 Визначення варіабельності ритму серця

ВРС вивчали за допомогою електрокардіографа ВНС-мікро (Neurosoft, російська федерація, свідоцтво про повірку № 30/2897 від 30.12.2018) та відповідного програмного забезпечення. Перед початком дослідження пацієнт проходив період адаптації до оточуючих умов впродовж 5-10 хв. Дитині та батькам пояснювали процедуру, акцентували увагу на необхідності дихати спокійно та рівномірно, не робити глибоких вдихів, не кашляти, не закривати очі під час дослідження. Дослідження ВРС проводили у фоновій (лежачи, 5 хв) пробі в тихій кімнаті, при температурі 20-22°C. Результати оцінювали згідно з кардіоритмологічними стандартами (розклад Фур'є для аналізу RR інтервалів), аналізували часові та спектральні параметри ВСР [16]. Часові: SDNN (standard deviation of the NN intervals, мс) - стандартне відхилення значень RR-інтервалів, характеризує функціональний стан механізмів регуляції, відображає сумарний

вплив симпатичного та парасимпатичного відділів АНС на активність синусового вузла; RMSSD (the square root of the mean squared differences of successive RR intervals, мс) - квадратний корінь із середньоквадратичних різниць послідовних інтервалів RR, характеризує переважно активність парасимпатичного відділу нервової системи; pNN50, % (percentage of differences between adjacent normal RR intervals exceeding 50 milliseconds) - відсоток послідовних RR-інтервалів, які відрізняються більше, ніж на 50 мс - характеризує активність переважно парасимпатичного відділу нервової системи. Коефіцієнт варіації (CV) - за фізіологічним змістом не відрізняється від середнього квадратичного відхилення (SDNN), але є нормованим за частотою серцевих скорочень. Спектральні: TP (total power, мс²) - загальна спектральна потужність (0,01-0,4 Гц), відображає сумарну активність регуляційних компонент серцевого ритму; VLF (very low frequency, мс²) - дуже низькочастотні коливання (0,01-0,04 Гц), включають активність нейрогуморальної компоненти регуляції та церебральні ерготропні впливи; LF (low frequency, мс²) - низькочастотні коливання (0,04-0,15 Гц), характеризує переважно симпатичну активність, однак певною мірою залежить від активності парасимпатичного відділу АНС; HF (high frequency, мс²) - високочастотні коливання (0,15-0,4 Гц), відображають вагусний компонент регуляції серцевого ритму (парасимпатичний відділ АНС); LF/HF (автономний баланс) - відношення низькочастотних до високочастотних компонент спектру; характеризує баланс між симпатичними та парасимпатичними впливами на ритм серця, оцінюється за співвідношенням відсоткових вкладів зазначених частотних компонент; TP (100%) = (VLF+LF+ HF). LF norm відповідає потужності спектра на частоті 0,05–0,15 Гц, вираженої в нормалізованих одиницях, що розраховується за формулою $LF_{n.u.} = LF / (TP - VLF) \cdot 100\%$, де VLF — потужність спектра на частоті менше 0,05 Гц; HF_{norm} — потужності спектра на частоті 0,15–0,4 Гц, вираженої в нормалізованих одиницях, що розраховується за формулою $HF_{n.u.} = HF / (TP - VLF) \cdot 100\%$.

2.2.4 Вивчення психоемоційних чинників ризику

Для визначення рівня тривожності було використано методикау CMAS (Children's Manifest Anxiety Scale). Особистісна тривожність (trait anxiety), яку дозволяє дослідити цей тест, на відміну від реактивної тривожності, не асоціюється з певною стресовою ситуацією чи подією, а є достатньо стійким утвором особистості. За основу первинного варіанту опитувальника [17] було використано шкалу явної тривожності для дорослих MAS (Manifest Anxiety Scale). MAS створена Taylor, J.A., 1953 шляхом виокремлення зі шкал MMPI (The Minnesota Multiphasic Personality Inventory) тих пунктів, які відповідали клінічним критеріям тривожного розладу. В свою чергу, 42 твердження, що відповідали ознакам тривожного розладу у дітей, було вибрано для дитячого варіанту тесту. Згодом методика зазнала модифікацій відповідно до змін діагностичних критеріїв. Окрім того, опитувальник було доповнено 11 пунктами (Lie Scale), з огляду на те, що діти схильні шукати «правильні», «бажані» відповіді. CMAS перекладено багатьма мовами та широко використовується у клінічних та психологічних дослідження [18]. Кожне твердження опитувальника можна оцінити як «правильне», або «неправильне» і чим більша кількість позитивних відповідей, тим відповідно і вищий рівень тривожності. 14 балів і вище розглядались нами як підвищений рівень особистісної тривожності у дітей 6-12 років.

Для визначення рівня соматизації у дітей ми використали опитувальник SOMS (Somatoform Symptom Screening). Методика розроблена Rief W. et al. протягом 1990 – 1992 років і орієнтована на діючу на той час класифікацію хвороб DSM-III. Після перегляду в 1993 році існуючої класифікації, до тесту включено 53 позиції, які відповідали новим критеріям соматоформного розладу і соматоформної вегетативної дисфункції за DSM – IV [19] і на сьогодні він широко застосовується в лікарській практиці [20]. Опитувальник було перекладено, адаптовано до застосування в педіатричній практиці та апробовано в пацієнтів з ФГПР та проявами вегетативної дисфункції [21]. При проведенні тестування дитині та батькам пропонувалося відзначити на альтернативній основі («так» або «ні») ті симптоми,

які турбували впродовж останніх двох років (SOMS – 2J) і для яких лікарі не виявили чіткої органічної причини при обстеженні. Кількість позитивних відповідей складає індекс соматизації – somatic symptom index (SSI). 6 і більше балів були підставою для ствердження у дитини схильності до соматизації.

2.2.5 Генеалогічні дослідження (family history)

З метою детального вивчення перинатальних та мікросоціальних (сімейних) чинників ризику та протекції виникнення СПК у дітей використали методику «family history», що передбачає описово-феноменологічний метод збору анамнезу життя у батьків пацієнта. Опитування стосувалося не лише стану здоров'я, наявності у родині схильності до тої чи іншої гастроентерологічної патології, функціональних чи психосоматичних розладів. Окрім того, маму/батька просили описати особистісні та поведінкові особливості членів родини, стосунки в сім'ї. За результатами обстеження складалась розширена сімейна історія та генограма, виділялися найбільш характерні особливості кожного члена сім'ї та їх стосунків. Особливу увагу приділяли опису особистісних особливостей дитини, її позиції в родині на різних етапах розвитку. Ще один акцент стосувався відношення до хворих членів родини, схильності до соматизації, катастрофізації мислення, “поведінки хворої людини”. Так було складено перелік найбільш типових ознак сімей пробандів, їх матерів та батьків, стосунків між членами родини. Методика «family history» широко застосовується в практичній та науковій діяльності для виявлення факторів ризику розвитку СПК як у дорослих пацієнтів [22], так і в дітей [23]. Також з метою детального вивчення перинатальних факторів ризику та протекції виникнення СПК ми проаналізували медичну документацію пацієнтів, зокрема історії розвитку дітей (форма № 112).

2.2.6. Аналітично-статистичний аналіз результатів

Розрахунок розміру вибірки

Статистичний аналіз кінцевих точок дослідження не меншої ефективності був проведений з перевіркою нульової гіпотези:

$$\text{Нульова гіпотеза } H_0: \mu_1 - \mu_0 \leq -\delta, \quad (2.1)$$

$$\text{Альтернативна гіпотеза } H_1: \mu_1 - \mu_0 > -\delta \quad (2.2)$$

де: μ_1 – середнє арифметичне різниці в дослідній групі;

μ_0 - середнє арифметичне різниці згідно з літературними даними;

δ - margin of clinical significance (межа статистичної значущості).

Об'єм вибірки n в групі для дослідження розраховано за формулою [24].

$$n = \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 * 2 * \sigma^2}{(\varepsilon - \delta)^2} \quad (2.3)$$

ε – різниця між середніми арифметичними різниць ($= \mu_1 - \mu_0$)

Відповідно до даних літератури [25] було досягнуто зниження рівня фекального кальпротектину на $57,5 \pm 12,4$ мкг/г.

При розрахунку вибірки було використано двосторонній тест, при встановленому рівні значимості 5% ($z_{\alpha} = 1,96$) та статистичній потужності 90% ($z_{\beta} = 1,28$). Стандартна похибка (σ) згідно з даними літератури визначена як 12,4. У дослідній групі очікується покращення теж на 57,5 мкг/г, таким чином різниця (ε) між середніми арифметичними різниць відповідно до даних літератури та дослідної групи становить 0 балів. Межу клінічної значущості (δ) прийнято на рівні «-8 мкг/г».

Таким чином, підставивши дані у формулу, отримуємо:

$$n = \frac{(1,96 + 1,28)^2 * 2 * 12,4^2}{(0 + 8)^2} = 50,4 \quad (2.4)$$

У відповідності до наведених розрахунків визначено мінімальний обсяг вибірки - 51 пацієнт.

Для статистичної обробки даних використали програмне забезпечення MS Excel 2016 (Microsoft Corporation, США) та GraphPad Prism 5 (США, № ліцензії: 05f97cf7525c20b56c73b7b6fc485b1f) у відповідності до загальноприйнятих методів математичної статистики. Кількісні змінні представлені за допомогою середнього значення і стандартного відхилення (гаусівський розподіл) та медіани і 25 та 75

процентилів (негаусівський розподіл). Якісні змінні відображені за допомогою відсотків. Нормальність розподілу змінних визначали за тестом Шапіро-Уїлка. Для параметричних змінних вірогідність різниці між середніми величинами у вибірках визначали за допомогою параметричного тесту Стюдента (2 групи) та дисперсійного аналізу ANOVA (3 та більше груп) із врахуванням корекції Бонферроні. Для непараметричних змінних вірогідність різниці між медіанами у вибірках виявляли за допомогою тесту Манна-Уїтні (2 групи) та тесту Крускала-Уолліса (3 та більше груп), статистичну значущість міжгрупових відмінностей оцінювали за критерієм Даннета. Частоти мутацій генів розраховували з використанням контингентних таблиць 2×2 обчисленням критерію Пірсона χ^2 . Встановлення корелятивного зв'язку проводилось за допомогою кореляційного коефіцієнту Пірсона (параметрична залежність) та коефіцієнту рангу Спірмена (аналіз непараметричної залежності між 2 змінними). За силою зв'язку кореляційну залежність вважали сильною при $r \geq 0,75$, середньою – при r в діапазоні $\leq 0,3 - 0,75$, слабкою при $r < 0,3$. Для порівняння частотних показників незалежних груп використали критерій Хі-квадрат Пірсона (Chi-square) без поправки Єйтса на безперервність. Для визначення асоціацій між кожним фактором ризику/протекції та виникненням СПК розраховували показник відношення шансів (OR) з 95 % довірчим інтервалом (CI). За рівень статистичної значущості приймали значення p не менше 95 % ($p < 0,05$).

Для побудови прогностичної моделі вірогідності виникнення СПК використано метод логістичної регресії з покроковим включенням достовірних ознак. Даний метод надає можливість встановити вірогідність виникнення СПК від поєднаних значень кількох факторів, а також робити персоніфікований прогноз вірогідності виникнення СПК в залежності від індивідуальних значень факторів, які були включені у регресійну модель.

Вірогідність виникнення СПК (ВВ СПК) залежно від встановлених факторів обчислювалась за формулою 2.1:

$$\text{ВВ СПК} = \frac{1}{1+e^{-T}} * 100\% \quad (2.5)$$

де $e = 2,718...$ – основа натуральних логарифмів,

T – величина, обчислена за формулою 2.2:

$$T = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n + K, \quad (2.6)$$

де β_i - коефіцієнти при кожному факторі,

x_i - значення факторів,

K - константа.

Теоретично ВВ СПК може приймати значення від 0% (неможлива подія) до 100% (подія відбувається завжди). Межею, вище якої ВВ СПК вважалась високою, прийнято 50,0%.

Загальна вірогідність отриманої моделі перевірялась методом ксі-квадрат (Chi-square), а отриманих коефіцієнтів регресії – методом Вальда. У роботі розраховано R-квадрат Наделькеркеса (R Square Nadelkerkes), за допомогою якого визначалась частка дисперсії, яка пояснювалась включеними у регресійну модель чинниками. Статистичні розрахунки здійснено із використанням програмного забезпечення RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШКІВНИКА У ДІТЕЙ ПРИ РІЗНИХ КЛІНІЧНИХ ВАРІАНТАХ РОЗЛАДУ

Було обстежено 54 дитини з СПК віком від 6 до 12 років, 28 хлопчиків (51,9 %) та 26 дівчаток (48,1 %). Середня тривалість розладу на час діагностики становила $2,2 \pm 1,1$ роки (табл. 3.1). У 24 дітей (44,5 %) встановлено СПК з переважанням закрепів, у 12 (22,2 %) – СПК з домінуванням проносів, а у 18 пацієнтів (33,3%) – СПК з чергуванням закрепів та проносів. Оцінюючи анамнез, виявлено, що провокуючим фактором дебюту розладу у 25 дітей (46,3 %) був стрес (означено нами як стрес-асоційований СПК). Перенесений стрес батьки переважно пов'язували із проблемами в сім'ї, труднощами в школі та конфліктами із однолітками. У 23 пацієнтів (42,6 %) діагностовано постінфекційний СПК, при якому провокуючим фактором була перенесена кишкова інфекція. Також в цю групу було включено 6 дітей (11,1 %), батьки яких пов'язували появу симптомів із призначенням антибактеріальної терапії, що не вкладались в критерії діагностики антибіотик-асоційованої діареї, але відповідали Римським критеріям IV СПК.

Таблиця 3.1

Характеристика обстежених пацієнтів із СПК

Показники:	Основна група (n=54)
Хлопчики, n (%)	28 (51,9 %)
Дівчатка, n (%)	26 (48,1 %)
Вік, (р.), mean \pm SD	$8,2 \pm 1,9$
Індекс маси тіла (ІМТ), (кг/м ²)	$16,2 \pm 2,0$
Клінічний варіант СПК, n (%)	
З переважанням закрепів	24 (44,5 %)
З переважанням проносів	12 (22,2 %)

Чергуванням закрєпів / проносів	18 (33,3 %)
Середня тривалість СПК, (р.)	2,2 ± 1,1
Дебют захворювання, n (%)	
Стрес	25 (46,3 %)
Після кишкової інфекції	29 (53,7 %)

Больовий абдомінальний синдром, порушення частоти та/або консистенції випорожнень спостерігали у всіх пацієнтів. Найчастішою локалізацією болю була параумбілікальна ділянка (74,1 %); рідше – права (6,5 %) та ліва (11,1 %) клубові ділянки; 8,3 % дітей скаржились на біль в нижніх відділах живота без чіткої локалізації, 13 % пацієнтів вказували на неприємні відчуття в ділянці прямої кишки під час акту дефекації. Деяка частина пацієнтів (38,9%) зазначала про тимчасове зникнення болю чи полегшення після дефекації і/або відходження газів. Більшість пацієнтів (68,5 %) описували характер болю як колькоподібний, також 70,4 % дітей вказували на наявність дистензійного болю. Інтенсивність больового синдрому варіювала від помірної до сильно вираженої, при первинному обстеженні середня оцінка за 4-бальною шкалою Лайкерта становила $2,41 \pm 0,63$.

Диспептичні прояви у вигляді метеоризму, відчуття тиску та бурчання у животі мали 72,2 % дітей. У 44,5 % пацієнтів виявлено схильність до закрєпів (оцінка випорожнень за Бристольською шкалою від 1 до 3), у 22,2 % - схильність до проносів (оцінка випорожнень за Бристольською шкалою від 5 до 7). У 33,3 % дітей діагностовано СПК з чергуванням закрєпів та проносів, для якого типовою є непостійність частоти та консистенції випорожнень. Також характерним симптомом була постпрандіальна дефекація, що зустрічалась у 33 % обстежених пацієнтів. 27,8 % дітей відзначали відчуття неповного випорожнення, а в 35,2 % виявлено наявність імперативних позивів до дефекації. Достовірної різниці між інтенсивністю больового та диспептичного синдромів, оцінених за 4-бальною шкалою Лайкерта, не було виявлено ні в залежності від домінуючого типу випорожнень, ні від провокуючого чинника у виникненні СПК (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Вираженість клінічних проявів, оцінених за 4-бальною шкалою Лайкерта, у дітей із постінфекційним та стрес-асоційованим СПК до лікування

	Постінфекційний СПК	Стрес-асоційований СПК	p
Больовий синдром	2,45 ± 0,57	2,36 ± 0,70	0,588
Диспептичний синдром	2,52 ± 0,63	2,32 ± 0,75	0,405
Астеновегетативний синдром	1,41 ± 0,73	2,12 ± 0,73	0,007*

Астеновегетативний синдром проявлявся постійним відчуттям втоми (68,5%), болями голови (44,4%), зниженням працездатності (32,4%), дратівливістю (23,1%), емоційною лабільністю (20,37 %). Характерним симптом було зниження настрою, частіше зранку (33,3 %). Більше половини пацієнтів (53,7%) відзначали порушення сну, зокрема проблеми з засинанням та часті пробудження. Що цікаво, поширеність та інтенсивність астеновегетативного синдрому суттєво переважала у дітей із стрес-асоційованим варіантом СПК ($p=0,007$) (табл. 3.2). Натомість, залежності клінічних проявів та їх тяжкості від домінуючого типу випорожнень виявлено не було.

Як зазначалось вище, у всіх включених в обстеження дітей не було виявлено відхилень від нормативних значень при проведенні загальноклінічних та біохімічних аналізів.

З метою диференційної діагностики між СПК та ЗЗК ми досліджували рівень фекального кальпротектину до початку лікування. Концентрація фекального кальпротектину майже у половини дітей з СПК (48 %) була дещо вищою від нормативної та становила за показником медіани 45,7 мкг/г калу (22,1; 70,8),

середнє значення $62,8 \pm 59,7$ мкг/г калу. До того ж, у 3 пацієнтів нами виявлено концентрацію кальпротектину вище 200 мкг/г калу, що розцінювалось як показ до подальших діагностичних досліджень. У всіх випадках було прийняте рішення про необхідність проведення ендоскопічного обстеження кишківника із біопсією. Однак, за результатами колоноскопії та гістологічного дослідження біоптату не виявлено патологічних змін, що дозволило верифікувати діагноз СПК.

Аналіз концентрації фекального кальпротектину в залежності від домінуючого типу випорожнень за допомогою дисперсійного аналізу (непараметричного тесту Крускала-Уолліса) не показав достовірних відмінностей між 3 групами (рис.1). Проте, суттєва різниця рівня кальпротектину була виявлена при порівнянні груп дітей із переважанням проносів та переважанням закрепів ($73,8$ ($50,9$; $121,4$) мкг/г калу проти $33,2$ ($22,6$; $58,9$) мкг/г калу) (p 0,03). Такі результати можна пояснити тим, що саме СПК з домінуванням проносів частіше виникає як наслідок субклінічного запалення в кишківнику [162].

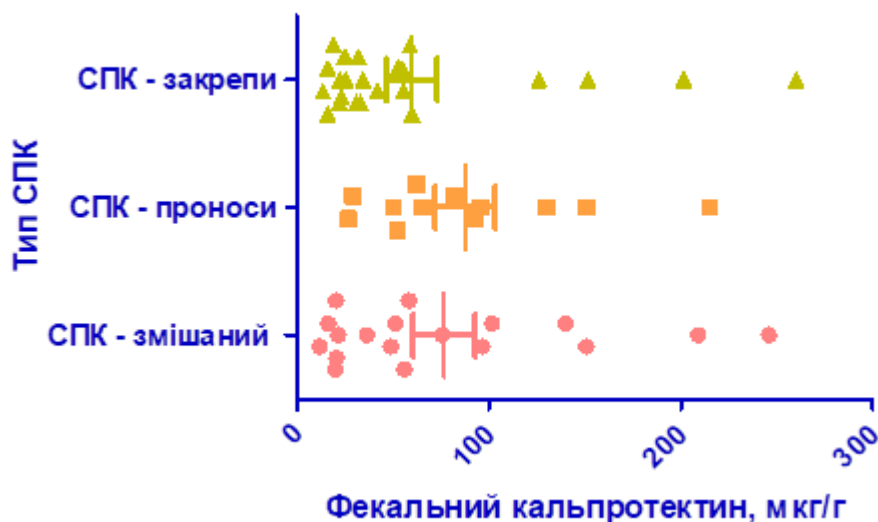


Рис. 3.1. Розподіл показників фекального кальпротектину у дітей із СПК в залежності від домінуючого типу випорожнень

Також було проаналізовано концентрацію фекального кальпротектину в залежності від домінуючого провокуючого фактору у виникненні СПК. Як зображено на рисунку 2, рівень кальпротектину у дітей із постінфекційним СПК

був практично вдвічі вищим, аніж в пацієнтів із стрес-асоційованим розладом (по медіані 59,7 (29,2; 119,5) мкг/г калу проти 31,1 (21,0; 58,7) мкг/г калу) ($p=0,04$).

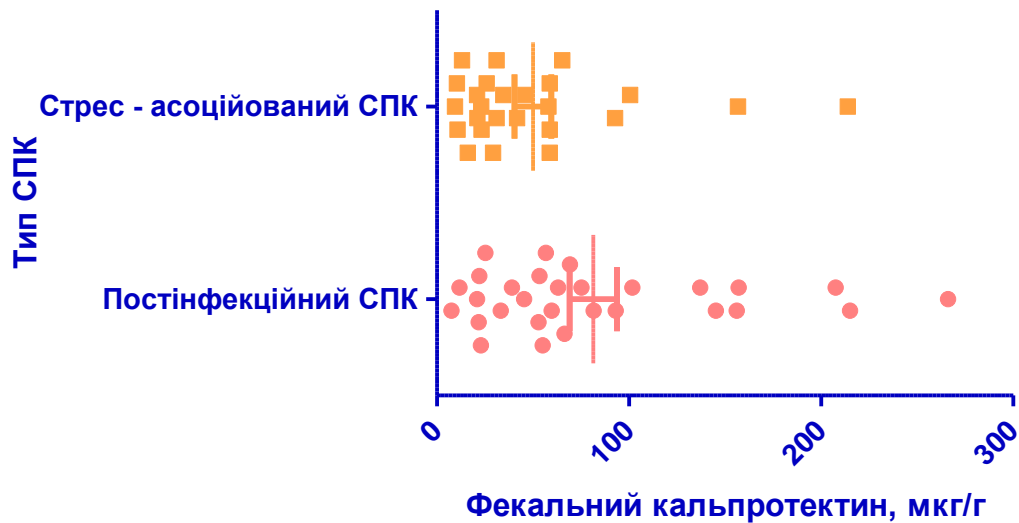


Рис. 3.2. Розподіл показників фекального кальпротектину в залежності від провокуючого фактора у виникненні СПК

На сьогодні постінфекційний СПК патогенетично асоціюють із персистуючим пошкодженням слизової оболонки, гіперплазією ентерохромафінних клітин і підвищеною проникністю стінки кишківника [163]. Для пацієнтів із постінфекційним варіантом розладу характерними є менша частота та вираженість психоемоційних порушень, кращий прогноз щодо лікування та якості життя [77]. Таким чином, зважаючи на гетерогенність СПК, при плануванні терапії важливо акцентувати увагу на провокуючий чинник у виникненні розладу.

Всі пацієнти отримували протокольну симптом-орієнтовану терапію в залежності від клінічного варіанту розладу (спазмолітики, регулятори моторики, ентеросептики, ентеросорбенти, піногасники, пребіотики, тощо), тривалість лікування складала 7-10 днів. Також з першого дня дітям був призначений пробіотик, який містив лактобактерії *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. Препарат приймали по 1 таблетці (100 млн життєздатних бактерій) 1 раз на добу незалежно від прийому їжі впродовж 3 місяців. Таким чином, з 7-10 дня діти фактично

отримували монотерапію пробіотиком і лише епізодично, «на вимогу», симптоматичну терапію при поверненні клінічних симптомів.

Через 3 місяці після початку лікування 44,4 % дітей були практично безсимптомними. Слід зазначити, що в пацієнтів із стрес-асоційованим СПК позитивна динаміка була менш вираженою впродовж усього часу спостереження. До того ж, при контролі через 3 місяці важкість астеновегетативного синдрому в цієї групи дітей була достовірно вищою порівняно з постінфекційним СПК (табл. 3.2).

Для вивчення ефективності застосування пробіотиків, що містять лактобактерії, при СПК та визначення оптимальної тривалості курсу лікування ми проаналізували динаміку клінічних проявів та рівня фекального кальпротектину впродовж 3 місяців з контролем через 10 днів, 1 та 3 місяці від початку терапії. У всіх пацієнтів інтенсивність больового, диспептичного та астеновегетативного синдромів, оцінена за 4 – бальною шкалою Лайкерта, вірогідно відрізнялась від вихідного рівня вже через 10 днів ($p < 0,0001$) (табл. 3). Через 3 місяці практично безсимптомними були 44,4 % пацієнтів, у решти клініка була епізодичною (переважно після порушення дієти, чи стресових ситуацій), слабовираженою та не впливала на їх повсякденну активність.

Таблиця 3.3

Динаміка вираженості клінічних проявів СПК, оцінених за 4-бальною шкалою Лайкерта, у дітей до та під час лікування

Клінічні прояви	До лікування	Через 10 днів	Через 1 місяць	Через 3 місяці
Больовий синдром	2,41 ± 0,63	1,65 ± 0,55***	1,02 ± 0,60***	0,67 ± 0,64***
Диспептичний синдром	2,43 ± 0,69	1,72 ± 0,56***	1,23 ± 0,67***	0,76 ± 0,43***

Астеновегетативний синдром	1,74 ± 0,81	1,44 ± 0,69**	1,11 ± 0,60***	0,65 ± 0,59***
----------------------------	-------------	---------------	----------------	----------------

Як зазначалось вище, нами було виявлено відмінності в динаміці клінічних проявів на фоні лікування в залежності від провокуючого фактора у виникненні СПК (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Динаміка вираженості клінічних проявів у дітей із постінфекційним та стрес-асоційованим СПК, до та під час лікування

Клінічні прояви	До лікування	Через 10 днів	Через 1 місяць	Через 3 місяці
Постінфекційний СПК				
Больовий синдром	2,45 ± 0,57	1,65 ± 0,55***	1,00 ± 0,60***	0,62 ± 0,62***
Диспептичний синдром	2,52 ± 0,63	1,69 ± 0,54***	1,10 ± 0,62***	0,72 ± 0,45***
Астеновегетативний синдром	1,41 ± 0,73	1,21 ± 0,73	0,93 ± 0,65***	0,45 ± 0,51***
Стрес-асоційований СПК				
Больовий синдром	2,36 ± 0,70	1,64 ± 0,57***	1,04 ± 0,61***	0,72 ± 0,68***
Диспептичний синдром	2,32 ± 0,75	1,76 ± 0,60**	1,48 ± 0,59#***	0,80 ± 0,40***
Астеновегетативний синдром	2,12 ± 0,73##	1,72 ± 0,54***#	1,32 ± 0,48***#	0,88 ± 0,60***##

* – достовірність різниці між показниками у динаміці

- достовірність різниці між показниками при порівнянні між групами (постінфекційний та стрес-асоційований СПК)

В загальному діти із постінфекційним СПК продемонстрували кращу відповідь на терапію, аніж пацієнти із стрес-асоційованим варіантом розладу. Зокрема достовірну різницю виявлено при оцінюванні диспептичного синдрому через 1 місяць ($p=0,02$). Цікаві результати отримано при порівнянні динаміки астеновегетативного синдрому, вже через 10 днів діти із постінфекційним СПК відзначали суттєво нижчу інтенсивність скарг ($p=0,03$). Також достовірну різницю знайдено при його оцінюванні через 1 місяць ($p=0,03$) та через 3 місяці ($p=0,009$) (табл. 3.4).

Ми проаналізували зміни концентрацій фекального кальпротектину до та на фоні проведеного лікування. Незважаючи на тенденцію до його зниження під час кожного наступного визначення, достовірну відмінність від вихідного рівня виявлено лише через 3 місяці (45,7 мкг/г калу (22,1; 70,8) проти 29,4 мкг/г калу (18,5; 41,6)) ($p=0,007$) (рис.3.3). При аналізі динаміки фекального кальпротектину в підгрупах залежно від клінічного варіанту СПК або провокуючого фактора достовірної різниці не виявлено.

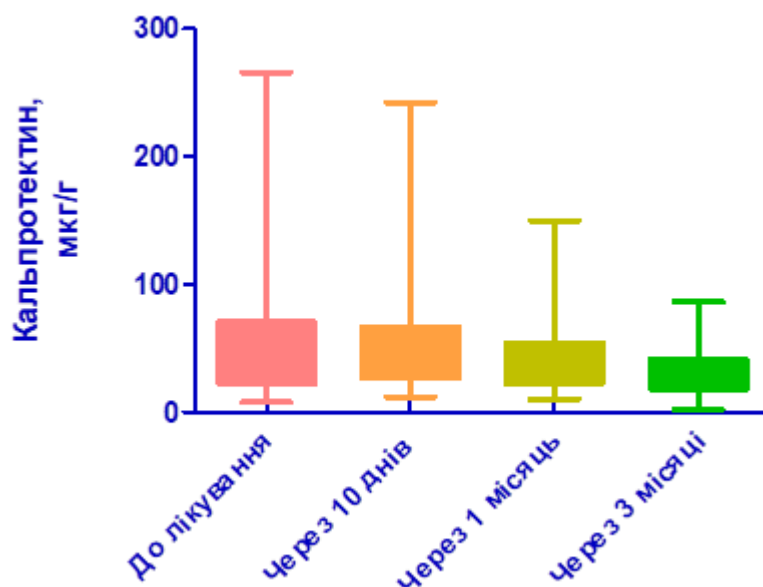


Рис. 3.3. Динаміка концентрації фекального кальпротектину до та під час лікування у дітей з СПК

Висновки до розділу 3:

1. Наші дослідження підтверджують гетерогенність СПК у дітей не лише за клінічним варіантом, але й за чинником, що спровокував дебют розладу. При постінфекційному варіанті СПК більш виражене субклінічне запалення слизової оболонки кишки, про що свідчать вищі показники фекального кальпротектину.
2. Це важливо враховувати при плануванні індивідуалізованої терапії. Зокрема, діти з постінфекційним СПК потребують більш тривалого застосування пробіотиків.
3. Динаміка клінічних проявів та концентрації фекального кальпротектину свідчить про ефективність застосування лактобактерій при всіх клінічних варіантах СПК у дітей.
4. Однак, при контролі через 10 днів та 1 місяць на фоні достовірного зниження інтенсивності клінічних проявів, чи повного їх зникнення, рівень фекального кальпротектину все ж залишався підвищеним. Тому оптимальна тривалість курсу пробіотикотерапії повинна складати 1-3 місяці, навіть при відсутності клініки. Критерієм припинення прийому пробіотика, чи навпаки, продовження курсу понад 3 місяці, може слугувати рівень фекального кальпротектину.

Результати досліджень розділу 3 наведено в публікаціях:

1. Семен МО, Личковська ОЛ, Семен ВД, Малахова АЙ. Ефективність застосування пробіотиків у дітей з синдромом подразненого кишечника: питання оптимальної тривалості лікування. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*. 2022. № 3(91). Ст. 41-47. DOI: <https://doi.org/10.15574/pp.2022.91.41>
2. Семен МО, Семен ВД, Личковська ОЛ. Ефективність застосування пробіотиків у комплексній терапії синдрому подразненого кишківника у дітей. *XV конгрес педіатрів, м. Київ. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології* (липень – вересень 2021, том 14, № 1).

3. Семен МО, Личковська ОЛ. Рівень особистісної тривожності та соматизації у дітей з синдромом подразненого кишечника. Здоров'я дитини. 2023. №1(18). Ст. 53–59. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.1.2023.1559>.
4. Marta Semen, Olena Lychkovska, Ivanna Shymanska, Viktoriia Semen, Halyna Makukh. Relationship between homozygous 472AA Catechol-O-Metyltransferase (VAL158) genotype and intensity of pain syndrome and level of anxiety in children with irritable bowel syndrome. 2023. Vienna 15-18.05.2023. ESPGHAN 55th Annual Meeting Abstracts. Pediatric Gastroenterology and Nutrition 76(S1) p 175. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003446>.

РОЗДІЛ 4

РОЛЬ ОКРЕМИХ БІОЛОГІЧНИХ, ПСИХОЕМОЦІЙНИХ ТА ПСИХОСОЦІАЛЬНИХ ФАКТОРІВ У ВИНИКНЕННІ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШКІВНИКА У ДІТЕЙ

4.1 Молекулярно-генетичний аналіз поліморфних варіантів Val158Met гена катехол-О-метилтрансферази у дітей з синдромом подразненого кишківника

За допомогою молекулярно-генетичного аналізу було встановлено генотип щодо поліморфного локусу Val158Met гена *COMT* у 54 пацієнтів із СПК та в 50 умовно здорових дітей. На рівні ДНК нуклеотид гуанін в положенні 472 (алель 472G) відповідає амінокислоті валіну (Val) у положенні 158 катехол-О-метилтрансферази. Виникнення мутації призводить до заміни гуаніну на аденін – алель 472A, що у структурі білка означає заміну амінокислоти валіну на метіонін (Met). У таблиці 1 подаємо отримані результати молекулярно-генетичного аналізу локусу 472 G>A гена *COMT* у пацієнтів із основної та контрольної груп.

Таблиця 4.1.1

Розподіл генотипів поліморфного локусу Val158Met гена COMT у основній та контрольній групах.

Генотип	Основна група	Контрольна група	χ^2	p	OR	
	n = 54	n = 50			знач.	95% CI
<i>COMT</i> 472 GG	27,8 %	22,0 %	32,47	<0,0001*	1,364	0,56 – 3,34
<i>COMT</i> 472 GA	37,0 %	72,0 %			0,229	0,09 – 0,52
<i>COMT</i> 472 AA	35,2 %	6,0 %			8,505	2,33 – 31,0

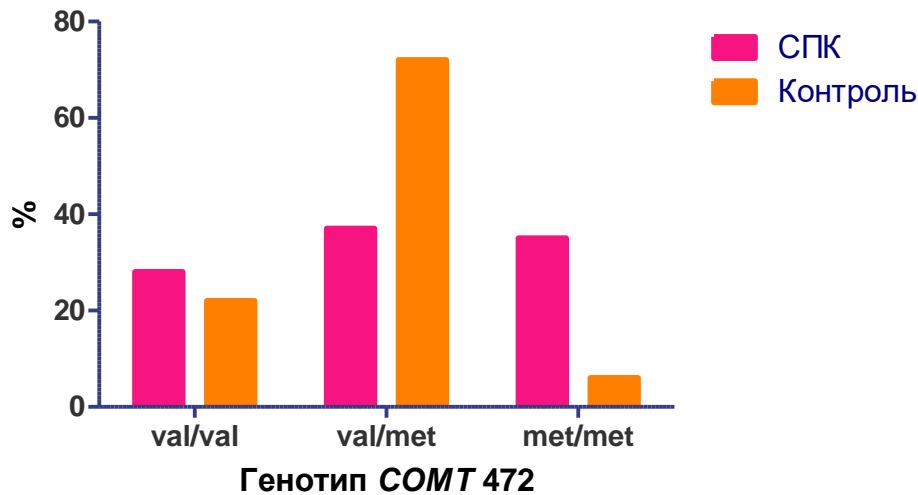


Рис. 4.1.1. Розподіл генотипів поліморфного локусу Val158Met гена *COMT* у дітей з СПК)у порівнянні з контролем ($\chi^2 = 32,47$; $p < 0,0001$).

Аналіз отриманих даних (табл. 4.1.1, рис.4.1.1) продемонстрував достовірні відмінності у розподілі генотипів поліморфного локусу Val158Met гена *COMT* у дітей основної та контрольної груп ($p < 0,0001$). Звертає на себе увагу те, що в практично здорових дітей виявлено майже в 2 рази більшу поширеність гетерозиготного генотипу (472GA) порівняно з основною групою. Також у дітей із СПК значно частіше визначали генотип *COMT* 472AA (Met/Met), тобто наявність низькофункціонального алелю гена в гомозиготному стані (35% проти 6%; $\chi^2 32,47$; $p < 0,0001$). Цей генотип асоціюється із порушенням ноцицепції, а також із розладами когнітивних функцій (гнозису, уваги, соціального інтелекту) та емоційної сфери (виникнення тривожності, емоційної лабільності, надмірної збудливості), що, в свою чергу, відіграє вагомий роль в патогенезі виникнення СПК [164]. Розповсюдженість генотипу *COMT* 472GG (Val/Val) найменше відрізнялась поміж досліджуваними групами (28% проти 22%).

Виявлено достовірну різницю в розподілі генотипів поліморфного локусу Val158Met гена *COMT* у дітей із діагностованим СПК порівняно з групою контролю, що є підставою для проведення дослідження частот алелів в аналізованих вибірках. У табл. 4.1.2 зображено показники частот алелів локусу Val158Met гена *COMT* у дітей основної та контрольної груп.

Таблиця 4.1.2

Частота алелів поліморфного локусу Val158Met гена COMT в основній та контрольних групах

Алелі гена <i>COMT</i>	Частота, %		χ^2	p	OR	
	Основна група, n = 54	Контрольна група, n = 50			знач.	95% CI
	472 G	46,3 %				
472 A	53,7 %	41,7 %	1,62	0,93 - 2,83		

За даними табл. 4.1.2 частоти алелів нормального G та низькофункціонального A локусу Val158Met гена *COMT* не суттєво відрізнялись в обидвох досліджуваних групах, знайдена лише тенденція до переважання алелю 472 G в групі контролю (46% проти 58%; χ^2 2,86; p=0,09). Власне відмінності у результатах між розподілом генотипів та частотою алелів локусу Val158Met гена *COMT* можна пояснити високою частотою гетерозиготного носійства алеля A серед дітей контрольної групи. У 73 % практично здорових дітей визначено генотип *COMT* 472 GA, який, як зазначалось, має протективний ефект щодо виникнення не лише СПК, але й порушень психоемоційної сфери, що часто супроводжують ФГІР (OR = 0,23, 95% CI: 0,09–0,52).

У табл. 4.1.3 наведено розподіл генотипів локусу 472 G>A (Val158Met) гена *COMT* залежно від клінічного типу СПК.

Таблиця 4.1.3

Розподіл генотипів локусу 472 G>A (Val158Met) гена COMT залежно від клінічного варіанту СПК

Генотип <i>COMT</i>	СПК із закрепами, n = 24	СПК із проносами n = 12	СПК, змішаний тип n = 18

472 GG	20,8 % (5)	41,7 % (5)	27,9 % (5)
472 GA	45,8 % (11)	41,7 % (5)	22,1 % (4)
472 AA	33,4 % (8)	16,6 % (2)	50 % (9)
	$\chi^2 = 34,1; P < 0,0001^{***}$		

У групі дітей із домінуванням закрепів виявлено переважання гетерозиготного варіанту гена *COMT*. Натомість у пацієнтів із проносами поширеність 472 GA генотипу була аналогічною із гомозиготним 472 GG. Цікаво, що при аналізі групи із чергуванням закрепів та проносів, у половини дітей виявлено гомозиготний генотип 472 AA. Це, на нашу думку, може означати, що саме при такому клінічному варіанті СПК найбільшу роль відіграє порушення функції ендогенних антиноцицептивних систем та залучення психоемоційного дистресу.

Цікаві результати, на наш погляд, продемонстрував розподіл генотипів локусу 472 G>A (Val158Met) гена *COMT* залежно від характеру провокуючого чинника у виникненні СПК, аналогів якому у літературі не знайдено. Всіх пацієнтів було поділено на 2 групи залежно від провокуючого фактора в дебюті розладу. Аналіз отриманих даних продемонстрував, що майже у половини дітей із стрес-індукованим СПК виявлено гомозиготний генотип 472 AA, що, як відомо, асоціюється із порушеннями ноцицепції та психоемоційної сфери. На противагу, у групі пацієнтів із постінфекційним СПК та з СПК після перенесеної антибактеріальної терапії виявлено інший характер розподілу генотипів локусу 472 G>A (Val158Met) гена *COMT*: істотно більшу частку гетерозигот 472 GA та меншу кількість гомозигот 472 AA (46% проти 28%; $\chi^2 7,4; p=0,03$). Це може вказувати на менший ступінь залучення психоемоційних факторів та порушень больової чутливості у патогенезі виникнення саме постінфекційного СПК (табл. 4.1.4).

Таблиця 4.1.4

Розподіл генотипів локусу 472 G>A (Val158Met) гена *COMT* залежно від характеру провокуючого чинника у виникненні СПК

Генотип <i>COMT</i>	Постінфекційний СПК та СПК після антибактеріальної терапії, n = 29	Стрес-асоційований СПК, n = 25
472 GG	20,8 % (5)	24 % (6)
472 GA	45,8 % (11)	28 % (7)
472 AA	33,4 % (8)	48 % (12)
$\chi^2 = 7,4; P=0,03^*$		

Підсумовуючи, виявлено істотні відмінності у розподілі генотипів локусу 472 G>A (Val158Met) гена *COMT* у дітей із СПК та в групі контролю. Зокрема гетерозигота 472 GA значно частіше виявлялась у групі практично здорових дітей, що узгоджується із даними літератури про її протективний характер. Натомість у пацієнтів була вищою частота гомозиготних генотипів 472 GG та 472 AA, які асоціюються із зміною функціональної активності катехол-О-метилтрансферази і обидва можуть бути факторами ризику у виникненні СПК. Висока функціональна активність *COMT* (GG генотип) проявляється дефіцитом дофаміну і, як наслідок, підвищеною активністю ендогенних антиноцицептивних систем організму [72]. На противагу, в результаті низької концентрації *COMT* (AA генотип) зростає рівень дофаміну та інших катехоламінів, що, в свою чергу, призводить до зниження функціональної активності антиноцицептивних нейропептидів [72]. Згідно з отриманими результатами, у пацієнтів із стрес-індукованим СПК виявлено частіше носійство генотипів 472 AA *COMT* та 472 GG *COMT*, що асоціюється із вищим ступенем залучення власне психоемоційного компоненту. На противагу, у дітей із постінфекційним СПК та СПК, асоційованим із антибактеріальною терапією, у яких визначено гетерозиготний генотип 472 GA *COMT*, ключову роль в дебюті

розладу можуть відігравати біологічні чинники ризику (зміни мікробіому, локальне запалення, порушення бар'єрної функції кишківника та ін.).

Висновки:

1. В результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження поліморфного локусу 472 G>A (Val158Met) гена *COMT* у групі дітей із СПК порівняно з контролем виявлено достовірні відмінності у розподілі генотипів ($p < 0,0001$). Гетерозиготний генотип 472 GA *COMT* значно частіше виявляли у контрольній групі, що відповідає даним літератури про його протективну роль. Натомість гомозиготні генотипи 472 GG *COMT* та 472 AA *COMT* були більш поширеними у дітей основної групи і можуть розглядатись як фактори ризику у виникненні СПК.
2. У дітей зі стрес-асоційованим СПК частіше визначали гомозиготний генотип 472 AA *COMT*, що пов'язаний з розладами больової чутливості, а також порушеннями когнітивних функцій та емоційної сфери.
3. Вища частота гетерозигот 472 GA *COMT* серед дітей з постінфекційним СПК та СПК, асоційованим із антибактеріальною терапією, вказує на менш вагому роль психоемоційного компоненту та порушення ноцицепції у виникненні даного розладу.

4.2 Особливості параметрів варіабельності ритму серця у дітей з СПК

З метою детальнішого вивчення формування стресостійкості та адаптаційної реакції організму у виникненні СПК ми досліджували ВРС. Проведення даної методики передбачає виконання ряду передумов пацієнтом під час дослідження, особливо це стосується ортопроби, яка надає додаткову інформацію для оцінки функціонально-метаболічного резерву організму, однак буває складною для виконання. З огляду на це, на першому етапі ми вивчали особливості часових та спектральних параметрів ВРС у підлітків з СПК для апробації методики. Отримані результати використано для вивчення вікових особливостей ВРС та стресостійкості організму.

Дослідження ВРС продемонструвало, що при проведенні фонові проби як часові, так і спектральні параметри ВРС у підлітків з СПК достовірно не відрізнялись від контролю (табл. 4.2.1). Однак, істотно вище значення ЧСС та тенденція до зниження функціональної потужності АНС (підвищення VLF, зниження LF та HF) вказують на нижчу стресостійкість організму пацієнтів з СПК.

Таблиця 4.2.1

Профіль параметрів ВРС у спокої в підлітків з СПК та в групі контролю

Параметри ВРС	Медіана (25 % перцентиль; 75 % перцентиль)		P
	Основна група	Контрольна група	
HR, bpm	80 (72; 88)	73 (68; 76)	0,002*
SDNN, ms	58 (42; 78)	60 (45; 74)	0,977
RMSSD, ms	55 (29; 80)	52 (40; 70)	0,488
pNN50, %	30 (7; 45)	34 (16; 40)	0,547
CV, %	8,2 (5,8; 9,5)	7,1 (5,6; 8,6)	0,290
TP, ms ²	3865 (1914; 6005)	3978 (2388; 6181)	0,657
VLF, ms ²	1200 (631; 1761)	907 (521; 1455)	0,280
LF, ms ²	1144 (435; 2134)	1303 (836; 1930)	0,357
HF, ms ²	1320 (483; 2641)	1611 (854; 2621)	0,951

Параметри ВРС	Медіана (25 % перцентиль; 75 % перцентиль)		P
	Основна група	Контрольна група	
LF/HF	0,79 (0,53; 1,08)	0,74 (0,57; 1,06)	0,847
LF norm	44 (34,5; 51,9)	42,7 (36,2; 51,3)	0,847
HF norm	56 (48,1; 65,5)	57,3 (48,6; 63,8)	0,847

Проведення ортопроби, яка імітує фізичне навантаження, продемонструвало істотні відмінності всіх параметрів ВРС, що свідчить про зниження функціонально-метаболического резерву у пацієнтів. Зокрема, відзначено достовірне зниження загальної ВРС за параметром TP ($p=0,003$), і, як наслідок, HF- ($p=0,024$) та LF-компонент ($p=0,0001$) у структурі спектру. Ба більше, показник K30/15, який істотно нижчий в основній групі, вказує на знижену реактивність у відповідь на зміну положення тіла. Таким чином, дослідження ВРС під час ортостатичної реакції дозволило уточнити особливості адаптаційного потенціалу.

Таблиця 4.2.2

**Профіль параметрів ВРС при проведенні ортопроби у підлітків з СПК
та в групі контролю**

Параметри ВРС	Медіана (25 % перцентиль; 75 % перцентиль)		P
	Основна група	Контрольна група	
HR, bpm	106 (98; 114)	94 (87; 101)	< 0,0001*
SDNN, ms	40 (28; 63)	53 (43; 71)	0,014*
RMSSD, ms	16 (9; 35)	22 (18; 43)	0,032*
pNN50, %	1,13 (0,3; 5,5)	2,78 (1,1; 4,4)	0,113
CV, %	7,3 (5,4; 10,6)	8,1 (7,0; 10,3)	0,125
K30/15	1,12 (1,0; 1,27)	1,35 (1,2; 1,6)	0,001*
TP, ms ²	2079 (1176; 3554)	3718 (2739; 6229)	0,003*
VLF, ms ²	1044 (646; 1702)	1369 (915; 2130)	0,111
LF, ms ²	681 (417; 1272)	1552 (1148; 2604)	0,0001*
HF, ms ²	220 (85; 652)	397 (218; 1136)	0,024*

Параметри ВРС	Медіана (25 % перцентиль; 75 % перцентиль)		P
	Основна група	Контрольна група	
LF/HF	3,17 (1,93; 5,73)	3,27 (2,02; 6,22)	0,547
LF norm	76 (65,8; 85,2)	76,6 (66,9; 86,2)	0,547
HF norm	25 (14,9; 34,2)	23,4 (13,9; 33,1)	0,547

Наступним кроком дослідження було проведення аналізу часових та спектральних параметрів ВРС серед дітей 6-12 років з СПК, результати якого представлені в табл. 3. У цій віковій групі пацієнтів ми оцінювали ВРС лише у спокої, оскільки проведення ортостатичної проби було утрудненим (діти не могли стояти спокійно), що впливало на об'єктивність та інформативність дослідження. Цікаво, що, на відміну від підлітків, у дітей виявлено суттєвіші відмінності параметрів ВРС вже у фоновій пробі (табл. 3). Такі результати, на нашу думку, можна пояснити віковими особливостями нейрогуморальної регуляції (особливо АНС), що проявляється незрілістю адаптаційних реакцій.

Таблиця 4.2.3

Профіль параметрів ВРС у спокої в дітей 6-12 років із СПК та в групі контролю

Параметри ВРС	Медіана (25 % перцентиль; 75 % перцентиль)		P
	Основна група	Контрольна група	
HR, bpm	85 (79; 91)	77 (75; 82)	0,125
SDNN, ms	54 (40; 73)	75 (60; 86)	0,040*
RMSSD, ms	53 (34; 84)	74 (59; 89)	0,150
pNN50, %	29 (11; 52)	39 (27; 47)	0,335
CV, %	7,9 (5,8; 9,9)	9,4 (7,9; 10,8)	0,128
TP, ms ²	2320 (1128; 5413)	5107 (3333; 7333)	0,037*
VLF, ms ²	575,5 (423; 763)	978 (754; 1244)	0,015*
LF, ms ²	844 (351; 1425)	1800 (1184; 2650)	0,012*

Параметри ВРС	Медіана (25 % перцентиль; 75 % перцентиль)		P
	Основна група	Контрольна група	
HF, ms ²	1005 (388; 1896)	2101 (1357; 3432)	0,165
LF/HF	0,83 (0,45; 1,31)	0,85 (0,64; 0,92)	0,706
LF norm	42,7 (30,5; 57,2)	46,1 (39,2; 47,9)	0,755
HF norm	57,3 (46,6; 69,5)	53,9 (52,1; 60,7)	0,765

Пацієнти із СПК (основна група) та практично здорові діти (група контролю) мали доволі широкий діапазон показників загальної спектральної потужності (TP) – від 1003 мс² до 7994 мс² та від 3018 мс² до 9595 мс² відповідно. Однак, за значеннями медіани, 25% та 75% перцентилів (табл. 4.2.3) видно, наскільки відрізняються спектральні і часові параметри ВРС в основній та контрольній групах. Діти із СПК мали значно нижчу ВРС (TP у 2,2 рази нижче, ніж в групі контролю за значеннями медіани) і, як наслідок, нижчі показники всіх спектральних компонент. Отримані результати співмірні із даними літератури для цієї вікової групи [165,166,167]. У пацієнтів аналіз внутрішньої структури спектру демонструє досить високий рівень нейрогуморальних впливів (25,8 % VLF-коливань) за рахунок дещо недостатньої активності симпатичної (28,6 % LF- коливань) та парасимпатичної (39,2 % HF- коливань) ланок АНС. Дослідження часових параметрів ВРС підтверджують дані спектрального аналізу серцевого ритму. Натомість у контрольній групі загальна спектральна потужність серцевого ритму (за показником TP) була фактично вдвічі вищою, і, як наслідок, відповідно вищими були всі спектральні компоненти ВРС (VLF, LF, HF). Окрім того, внутрішня структура спектру (% розподіл) виявилась суттєво кращою: нижча активність нейрогуморальних впливів (VLF) та, відповідно, вища частка симпатичних (LF) та парасимпатичних (HF) компонент. Вища варіабельність та ефективніша структура спектру у контрольній групі сформована за рахунок нижчих значень ЧСС і суттєво вищої активності двох ланок АНС. Отримані результати у групі контролю відображають той відомий факт, що нижча ЧСС асоціюється із вищою

варіабельністю ритму серця і більшим ступенем залучення автономних впливів [168,169].

У пацієнтів із СПК нами виявлено вищу ЧСС і, відповідно, суттєве (в 2,2 рази) зниження загальної спектральної потужності (TP) ВСР у порівнянні з контролем. Аналіз внутрішньої структури спектру продемонстрував зниження всіх частотних компонент, але найбільш істотне для LF-коливань (активність симпатичної АНС). Ці дані особливо важливі з огляду на те, що дітям такого віку притаманна переважна симпатикотонія. На нашу думку, таку відмінність отриманих даних можна пояснити особливостями підходу до спектрального аналізу ВСР. Включення нами в аналіз VLF-коливань дозволило прицільніше оцінити частку кожного компоненту спектру в сумарній регуляції, включно із центральними гуморальними та автономними механізмами для оцінки ефективності функціонування осі «кишківник-ЦНС». Показник автономного балансу (LF/HF) у пацієнтів із СПК в основному не відрізняється від контролю, тому аналіз абсолютних значень всіх частотних компонентів спектру дозволяє детальніше оцінити ефективність функціонального стану АНС.

На рис. 4.2.1 зображено не лише різницю в абсолютних значеннях параметрів ВСР у пацієнта із СПК та практично здорової дитини, але й відмінну «картину» амплітуд кожної компоненти спектру в діапазоні своїх частот. Репрезентативною є ділянка в діапазоні 0,15 Гц, яка відповідає за реципрокні взаємодії між симпатичними та парасимпатичними впливами.

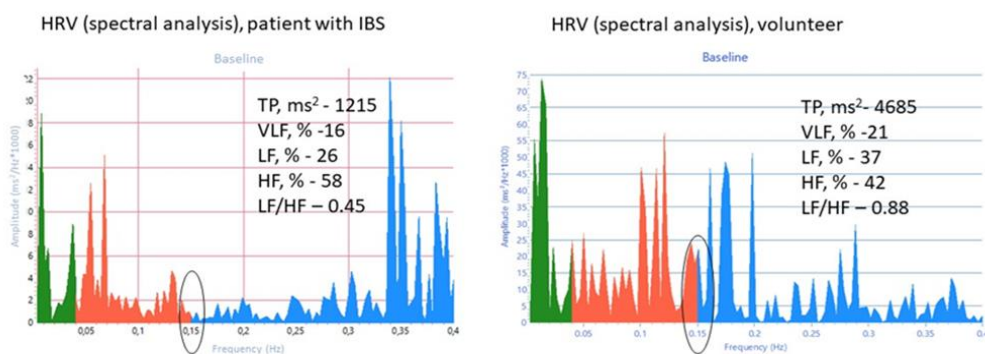


Рис. 4.2.1. Приклади результатів ВРС (спектральний аналіз) в головній та контрольній групах. Еліпсоїдом відзначена область реципрокних взаємодій між симпатичними та парасимпатичними впливами (0,15 Гц).

Як представлено на спектрограмі хворого, ця ділянка має асиметричний низькоамплітудний характер, натомість у представника групи контролю коливання є високоамплітудними та більш гармонійними. Це має відношення як до функціональної активності АНС, так і до ефективності функціонально-метаболічного резерву, який залучається у відповідь на дію стресорів різного генезу, в тому числі психологічних.

При аналізі часових та спектральних параметрів ВРС в залежності від клінічного варіанту СПК нами не знайдено достовірних відмінностей (табл. 4). Однак, при порівнянні абсолютних значень досліджуваних показників було виявлено нижчу ВРС (TP), що пов'язано з низькою активністю АНС (за параметрами LF та HF) у групі з домінуванням закрепів. Можна припустити, що зниження загальної ВРС та автономна дисфункція відіграють більш вагоме значення саме в патогенезі виникнення СПК з переважанням закрепів.

Таблиця 4.2.4

Профіль параметрів ВРС у дітей в залежності від клінічного варіанту СПК

Параметри ВРС	СПК-С	СПК-М	СПК-Д	р
SDNN, ms	54 (36; 65)	57 (41; 90)	54 (43; 56)	0,804
RMSSD, ms	56 (35; 75)	51 (33; 103)	52 (47; 58)	0,996
				0,912
pNN50, %	29 (12; 47)	27 (7; 57)	30 (21; 35)	0,718
TP, ms ²	1843 (1077; 4462)	3009 (1424; 7211)	2487 (1401; 3103)	0,806
				0,352
VLF, ms ²	574 (485; 738)	639 (372; 1147)	567 (257; 724)	0,945

				0,278
LF, ms ²	386 (183; 1932)	1055 (505; 1849)	917 (428; 1225)	
HF, ms ²	841 (362; 1334)	990 (280; 4425)	1005 (713; 1155)	
LF/HF	0,51 (0,36; 0,94)	1,04 (0,47; 1,81)	0,91 (0,57; 1,06)	
HR, bpm	85 (79; 89)	83 (72; 91)	90 (84; 104)	0,300

На наступному етапі проведено аналіз часових та спектральних параметрів ВРС в залежності від провокуючого фактора у виникненні СПК. Звертає на себе увагу істотно відмінний профіль досліджуваних показників ВРС у групах дітей з стрес-асоційованим та постінфекційним СПК (табл. 4.2.5).

Таблиця 4.2.5

Профіль параметрів ВРС у дітей з стрес-асоційованим та постінфекційним варіантами СПК

Параметри ВРС	Стрес-асоційований СПК	Постінфекційний СПК	p
HR, bpm	79 (73; 85)	88 (85; 96)	0,005*
SDNN, ms	68 (49; 91)	46 (40; 56)	0,042*
RMSSD, ms	80 (52; 104)	48 (33; 53)	0,020*
pNN50, %	51,4 (17,5; 56,2)	19,1 (10,3; 31,8)	0,023*
TP, ms ²	5002 (1317; 7384)	2064 (1058; 2840)	0,066
VLF, ms ²	598 (437; 1025)	553 (258; 744)	0,511
			0,029*
			0,066

LF, ms ²	1322 (402; 2325)	539 (182; 963)	0,870
HF, ms ²	1308 (433; 4345)	549 (289; 1249)	
LF/HF	0,75 (0,43; 1,16)	0,91 (0,45; 1,76)	

Зокрема, виявлено у 2,4 рази нижчу загальну спектральну потужність (TP) (рис.8.2.2), що супроводжується вираженням дефіцитом симпатичної (LF) (рис.8.2.3) та парасимпатичної (HF) (рис. 8.2.4) активностей у пацієнтів з постінфекційним варіантом розладу.

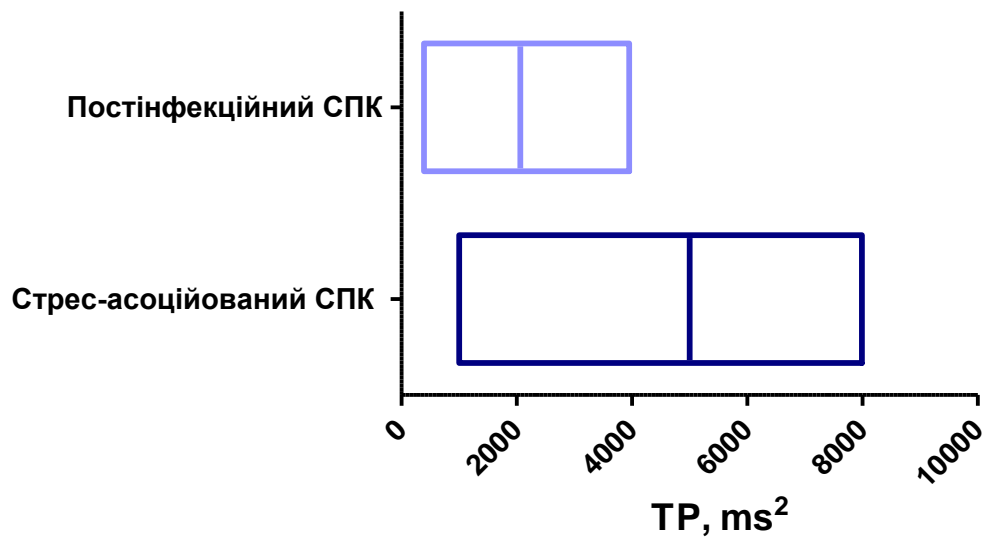


Рис. 8.2.2. Параметр загальної спектральної потужності (TP) ВРС у дітей з стрес-асоційованим та постінфекційним СПК, $p=0,066$

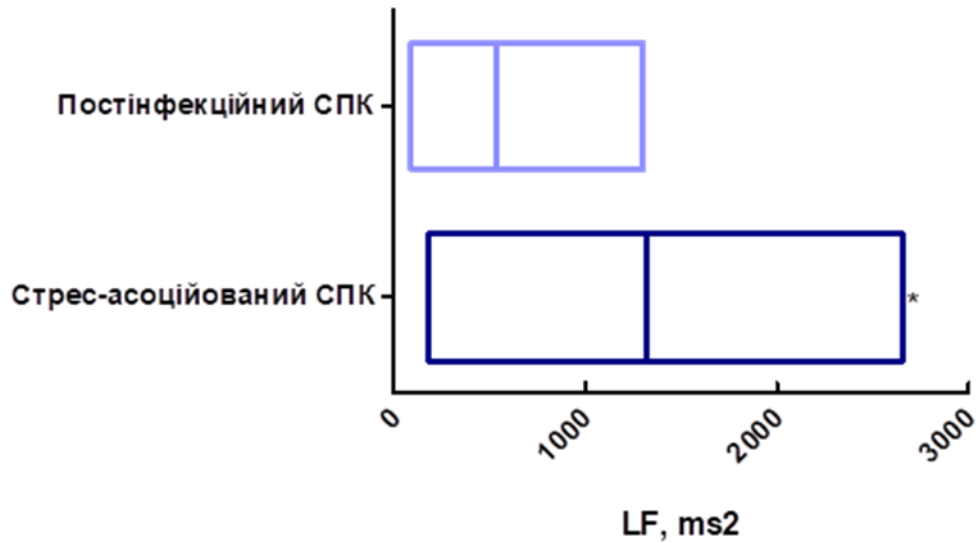


Рис. 8.2.3. Параметр LF (симпатична активність) ВРС у дітей з стрес-асоційованим та постінфекційним СПК, * - $p = 0,029$

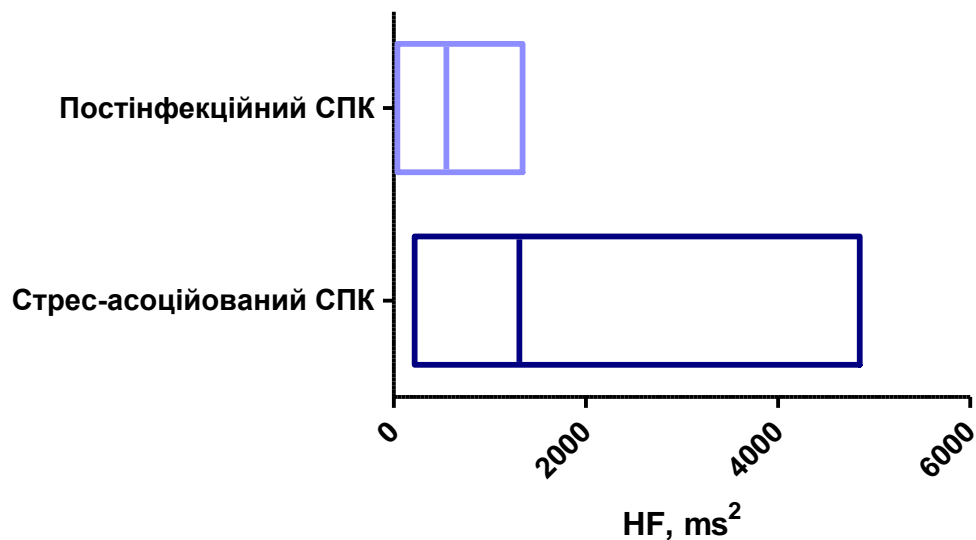


Рис. 8.2.4. Параметр HF (парасимпатична активність) ВРС у дітей з стрес-асоційованим та постінфекційним СПК, $p = 0,066$

Виражені відмінності часових параметрів, які відповідають за парасимпатичну активність (RMSSD та особливо pNN50), також свідчать про глибші порушення компенсаторних механізмів та процесів відновлення у цій групі. На нашу думку, такий розподіл пацієнтів дозволяє більш детально оцінити

функціональний стан АНС та адаптаційний потенціал організму, що важливо при виборі оптимального індивідуалізованого лікування.

Висновки

1. Виявлено істотне зниження ВРС у дітей із СПК порівняно із групою контролю, що асоціюється із недостатнім адаптаційним потенціалом, який має значення у виникненні і прогресуванні ФГПР.
2. Встановлено неефективний розподіл параметрів у внутрішній структурі спектру серцевого ритму з тенденцією до дефіциту LF-коливань (симпатичної активності) за рахунок підвищення HF-коливань (парасимпатичної активності) та VLF-коливань (нейрогуморальних впливів).
3. Розподіл пацієнтів в залежності від клінічного варіанту та провокуючого фактора у виникненні СПК продемонстрував суттєві відмінності параметрів ВРС, що може бути використано для більш детальної оцінки адаптаційного потенціалу та вибору оптимального індивідуалізованого лікування.
4. У підлітків з СПК виявлено незначні відмінності часових та спектральних параметрів ВРС у стані спокою, що можна пояснити більш зрілими адаптаційними реакціями у цій віковій групі.
5. ВРС є ефективним інструментом для оцінки функціонального стану нейрогуморальних регуляторних систем і виявлення їх ранніх порушень. Це дозволяє отримати більш повну інформацію про патогенетичні механізми виникнення СПК.

5.3 Роль психоемоційних чинників у виникненні синдрому подразненого кишківника у дітей

На сьогодні чітко доведено асоціацію розвитку ФГІР, в тому числі СПК, з психологічним дистресом, проте більшість проведених досліджень стосуються дорослих пацієнтів [170,171]. Відомо, що найбільш характерним психоемоційними факторами ризику у виникненні СПК в дітей цієї вікової групи є високий рівень особистісної тривожності та схильність до соматизації [46,93].

У нашому дослідженні в пацієнтів виявлено достовірно вищий рівень особистісної тривожності ($21,8 \pm 6,7$ бала за шкалою СМАС проти $12,4 \pm 4,3$ бала в групі контролю) (рис. 4.3.1). Також діти з основної групи продемонстрували підвищений рівень соматизації у порівнянні з контролем ($9,8 \pm 3,8$ бала за шкалою SOMS проти $1,9 \pm 1,8$ бала) (рис. 4.3.2).

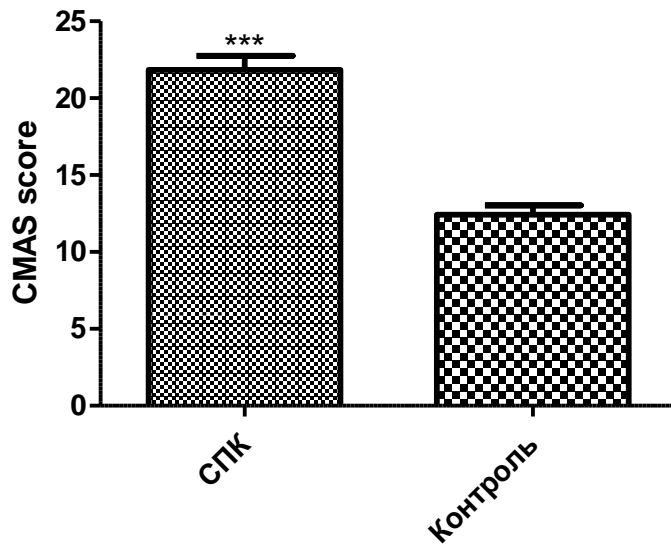


Рис. 4.3.1. Рівень особистісної тривожності (за шкалою CMAS) в дітей з СПК та у контрольній групі

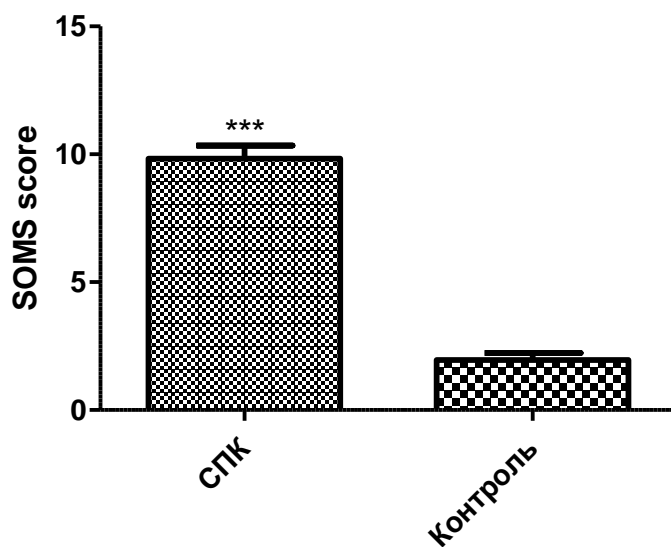


Рис. 4.3.2. Рівень соматизації (за шкалою SOMS) в дітей з СПК та в контрольній групі

Відношення шансів (OR) схильності до соматизації у пацієнтів з СПК становило 88,9 (95%CI: 33,9 - 233,2; $p < 0,0001$), а до особистісної тривожності - 12,9 (95%CI: 6,5 - 25,6; $p < 0,0001$) (табл. 4.3.1).

Таблиця 4.3.1.

Частота схильності до підвищеної соматизації та особистісної тривожності у дітей із СПК та в групі контролю

	Основна група	Контрольна група	OR		P
	n = 54	n = 50	знач	95% CI	
Соматизація	87 %	7 %	88,9	33,9 - 233,2	<0,0001*
Особистісна тривожність	84 %	29 %	12,9	6,5 - 25,6	<0,0001*

Аналіз рівня соматизації та особистісної тривожності залежно від домінуючого типу випорожнень з використанням дисперсійного аналізу ANOVA не показав істотних відмінностей між 3 групами (табл. 4.3.2.).

Таблиця 4.3.2

Рівень соматизації та особистісної тривожності в дітей із СПК в залежності від домінуючого типу випорожнень.

	СПК з закрепами n = 24	СПК з проносами n = 12	СПК, змішаний тип n = 18	P
Соматизація (SOMS)	11,7 ± 2,3	11,5 ± 4,1	10,3 ± 3,7	0,471
Особистісна тривожність (CMAS)	22,9 ± 8,4	20,9 ± 7,2	22,8 ± 5,2	0,695

Натомість поділ пацієнтів відповідно до провокуючого фактора у виникненні розладу продемонстрував цікаві результати (рис. 4.3.3-4). Зокрема, у дітей з стрес-асоційованим СПК виявлено істотно вищий рівень тривожності ($25,1 \pm 5,7$) та схильності до соматизації ($11,1 \pm 4,0$), аніж в пацієнтів з постінфекційним варіантом розладу ($18,7 \pm 6,4$ та $8,6 \pm 3,1$ відповідно) з високим ступенем достовірності ($p_1=0,0006$, $p_2=0,05$).

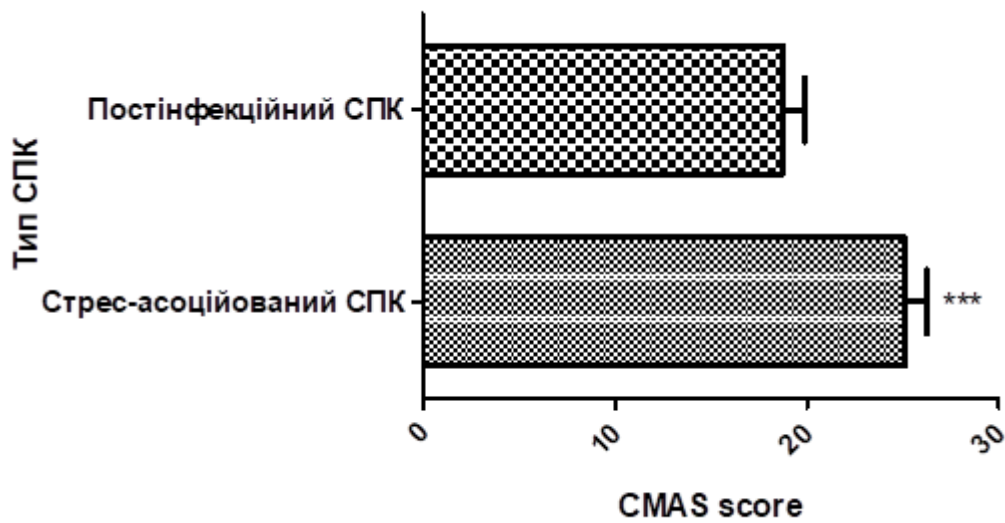


Рис. 4.3.3. Рівень особистісної тривожності в дітей з стрес-асоційованим та постінфекційним СПК ($p=0,0006$)

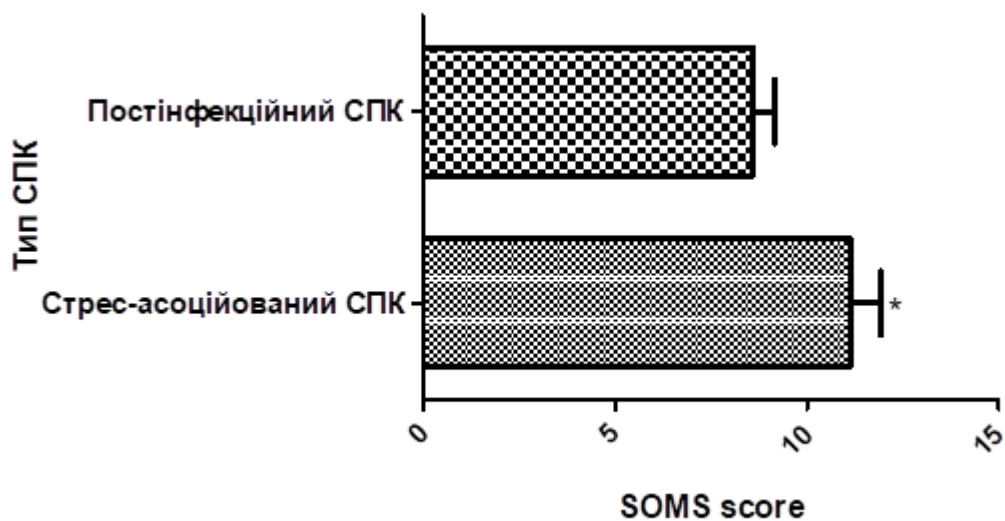


Рис. 4.3.3. Рівень соматизації в дітей з стрес-асоційованим та постінфекційним СПК ($p=0,05$)

До того ж, важливо було простежити взаємозв'язок між досліджуваними параметрами у дітей основної та контрольної груп. Направленість та силу зв'язку оцінювали за допомогою коефіцієнту кореляції Пірсона (r). Як виявилось, у дітей з СПК була пряма залежність середньої сили між показниками особистої тривожності та соматизації ($r=+0,69$, $p<0,0001$) (рис. 3.4.5).

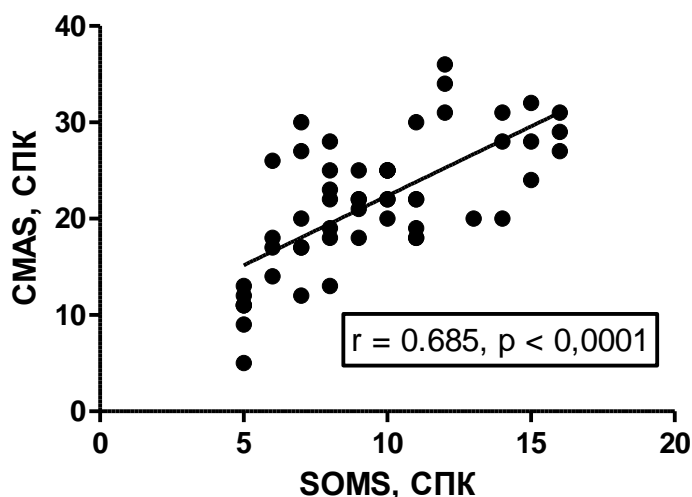


Рис. 3.4.5. Взаємозв'язок між рівнем тривожності (CMAS) та соматизації (SOMS) у дітей із СПК

На противагу, в групі контролю такої взаємозалежності виявлено не було ($r=+0,03$, $p=0,84$). Саме у дітей з СПК (можна припустити, що і при інших ФГПР) поява нових клінічних симптомів, для яких не виявлено органічних причин, ще більше підвищує рівень тривожності, яка, в свою чергу, також збільшує кількість та інтенсивність соматичних скарг.

Отримані нами результати дозволили виокремити психоемоційні фактори ризику виникнення СПК у дітей, на підставі чого було розроблено програму

психотерапевтичних заходів для їх корекції. Умовою призначення лікування з проведенням психотерапії була наявність інформованої згоди батьків та дитини. Перед стартом терапії з представниками 24 сімей (основна група), що погодились на участь в дослідженні, було узгоджено рамкові умови, такі як конфіденційність, частота та формат зустрічей, тощо. Після встановлення довірливих, партнерських стосунків з дитиною та батьками їх було проінформовано у доступній формі про БПС модель СПК та про вагомість психоемоційних факторів у виникненні та перебігу розладу. Лікування проводилось психотерапевтом та психологом КНП ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ» і передбачало системне сімейне консультування з включенням елементів когнітивно-поведінкової терапії, релаксаційні методики та групову арт-терапію. Перші сесії терапії були організовані під час перебування пацієнта в стаціонарі з продовженням їх у змішаному форматі (оф- та онлайн) на амбулаторному етапі лікування.

У проведеному дослідженні ми оцінювали ефективність включення психотерапії в комплексне лікування СПК у дітей на основі клінічних змін як на соматичному, так й психоемоційному рівнях. Порівняння здійснювали з групою контролю, тобто з групою пацієнтів ($n=30$), які отримували лише медикаментозну терапію без застосування психотерапевтичних методів.

При оцінюванні динаміки інтенсивності клінічних проявів СПК через 1 місяць після старту терапії виявлено достовірно нижчий рівень больового синдрому в дітей основної групи ($0,50 \pm 0,59$ бала за шкалою Лайкерта проти $0,80 \pm 0,66$ бала у групі контролю, $p=0,016$) (рис.4.3.6).

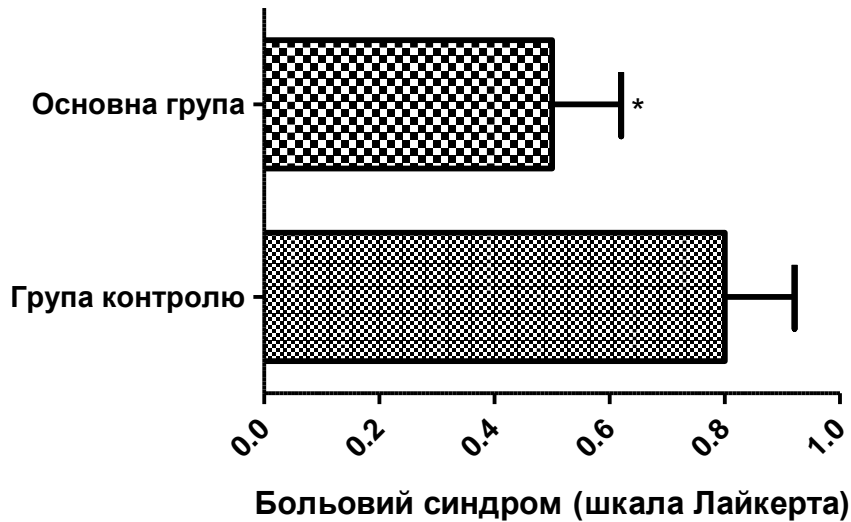


Рис. 4.3.6. Інтенсивність болювого синдрому після лікування дітей з СПК із застосуванням мультимодальної психотерапії (ОГ) у порівнянні з фармакотерапією (ГК)

Що стосується диспептичного синдрому, то його рівень після лікування також був нижчим у пацієнтів основної групи, однак виявлені відмінності не були статистично достовірними. Натомість, вираженість астено-вегетативного синдрому була практично вдвічі нижчою у дітей, яким додатково до медикаментозної терапії було призначено психотерапевтичне лікування та становила $0,46 \pm 0,50$ бала проти $0,80 \pm 0,61$ бала в групі контролю ($p=0,047$) (рис. 4.3.7).

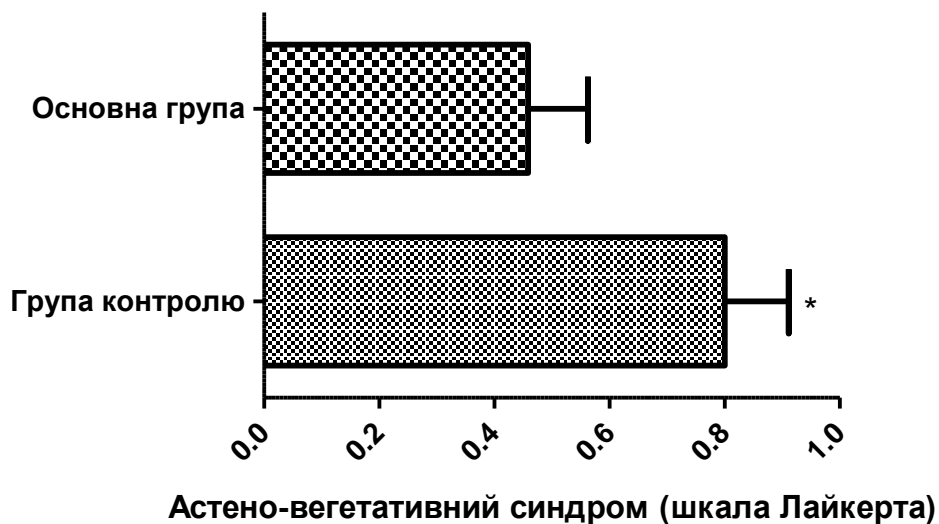


Рис. 4.3.7. Інтенсивність астено-вегетативного синдрому після лікування дітей з СПК із застосуванням мультимодальної психотерапії (ОГ) у порівнянні з фармакотерапією (ГК)

При порівнянні рівня особистісної тривожності через 1 місяць після початку терапії відзначено достовірно нижчий її рівень у пацієнтів основної групи ($10,8 \pm 4,3$ балів за шкалою СМАС проти $14,3 \pm 4,7$ балів в контрольній групі, $p=0,012$) (рис. 4.3.8).

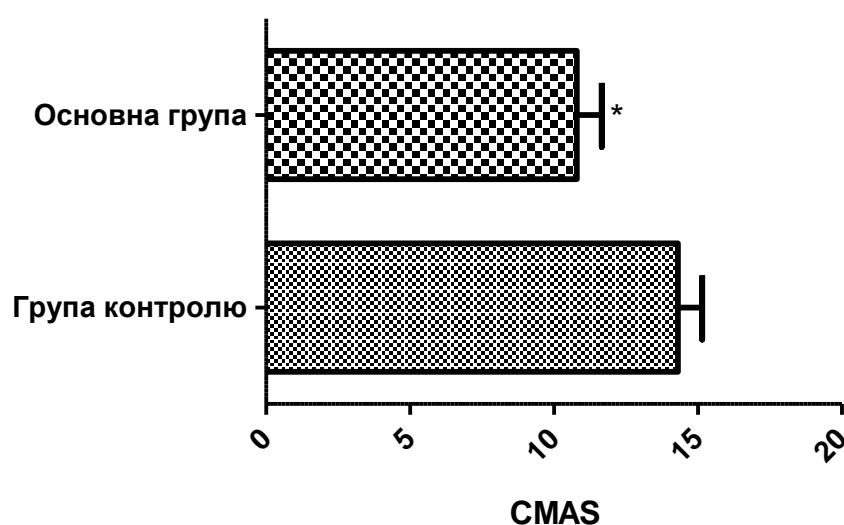


Рис. 4.3.8. Рівень тривожності після лікування дітей з СПК із застосуванням мультимодальної психотерапії (ОГ) у порівнянні з фармакотерапією (ГК)

Що стосується соматизації, то більш виражену позитивну динаміку також спостерігали у групі пацієнтів, яким було призначено психотерапію, однак ця різниця не була статистично достовірною. Такі результати можна пояснити тим, що схильність до соматизації є стійким утвором особистості, що потребує більш тривалого лікування.

У табл. 4.3.3 наведено перелік критеріїв оцінки результатів лікування, на які особливу увагу акцентували батьки пацієнтів. У сімей з основної групи, відзначено статистично значущу кращу динаміку всіх представлених показників, зокрема визнання ролі психоемоційних факторів у виникненні розладу ($p < 0,0001$), поліпшення стосунків у сім'ї ($p = 0,003$), позитивна динаміка змін соціальних

контактів дитини ($p=0,016$). Окрім того, при подальшому спостереженні ми виявили, що у пацієнтів з групи контролю практично вдвічі частіше відзначали «повернення клініки» (появу симптомів СПК), аніж у дітей, яким додатково було призначено психотерапію (табл. 3). Що стосується частоти звернень до лікарів з приводу інших скарг, то вона також була вищою у пацієнтів із контрольної групи, однак ці відмінності не були статистично значущими. Такі результати можна пояснити тим, що даний критерій асоціюється із підвищеною схильністю до соматизації, що, як зазначалось вище, потребує більш тривалої терапії. Загальна ефективність лікування оцінювалась батьками через 1 рік після завершення лікування та в загальному була вищою у пацієнтів основної групи (табл. 4.3.3).

Таблиця 4.3.3

Результати лікування дітей з СПК із застосуванням мультимодальної психотерапії (ОГ) у порівнянні з фармакотерапією (ГК)

Показники	ОГ, % (n = 24)	ГК, % (n = 30)	χ^2	P
Частота появи симптомів СПК понад 2 рази на рік	16,7 %	30%	4,19	0,041*
Частота звернень до лікарів з приводу інших скарг понад 6 разів на рік	25%	33,3%	1,55	0,212
Визнання ролі психоемоційних факторів у виникненні розладу	79,2%	50%	18,36	< 0,0001*
Поліпшення стосунків у сім'ї	54,2%	33,3%	8,97	0,003*
Позитивна динаміка змін соціальних контактів дитини	54,2%	36,7%	5,83	0,016*

Загальна оцінка ефективності терапії					
✓	Лікування ефективне	79,2%	46,7%	21,96	< 0,0001*
✓	Лікування ефективне, однак не повною мірою	12,5%	40%	18,71	< 0,0001*
✓	Лікування неефективне	8,3%	13,3%	1,33	0,248

Підсумовуючи, запропонована нами програма психотерапії мала позитивний вплив на перебіг СПК у дітей, що підтверджується кращою динамікою клінічних симптомів, зниженням рівня особистісної тривожності, а також запобіганням раннього «повернення клініки». До того ж, призначення психотерапевтичного лікування призводило до поліпшення мікро- та макросоціальних контактів дітей, що є дуже важливим для забезпечення оптимальної якості життя пацієнтів.

Висновки:

1. У дітей з СПК виявлено достовірно вищі показники особистісної тривожності та соматизації, аніж в здорових дітей.
2. Рівні особистісної тривожності та соматизації не залежать від клінічного варіанту СПК у дітей. Проте при вивченні розподілу цих показників у відповідності до характеру провокуючого чинника в дебюті розладу встановлено істотно вищий їх рівень у дітей зі стрес-асоційованим варіантом СПК.
3. Пряма кореляція між показниками тривожності та соматизації доводить їх тісний зв'язок та здатність до взаємопідсилення, що може бути причиною низької ефективності лікування та якості життя пацієнтів.
4. Включення психотерапії в комплексне лікування СПК у дітей виявилось більш ефективним, аніж виключно медикаментозне лікування, що підтверджується

динамікою клінічних змін на соматичному, психоемоційному та психосоціальному рівнях.

4.4 Психосоціальні фактори ризику та протекції у виникненні синдрому подразненого кишківника у дітей

У відповідності до БПС моделі формування СПК саме мікросоціальні, тобто сімейні, фактори відіграють дуже вагомую роль у виникненні СПК у дітей [50,172,173].

Усі обстежені нами пацієнти народилися від очікуваної, бажаної вагітності. Істотної різниці частоти гестозів, загрози переривання вагітності в основній і контрольній групах не виявлено (табл. 4.4.1). Достовірно більша кількість дітей з СПК народилися від I пологів (59% проти 40%; Chi^2 7,22; $p=0,007$), тоді як в контролі – від II та III. Пологи шляхом кесарського розтину ми виявляли в групі дітей з СПК вдвічі частіше, аніж в контрольній (32% проти 16%; Chi^2 7,02; $p=0,008$). Такий шлях родорозршення, як і I пологи, є одним з чинників ризику післяпологового депресивного епізоду [174].

Ряд авторів повідомляє про низьку масу тіла при народженні як чинник, що сприяє формуванню СПК у дітей [53,175]. Низька маса тіла при народженні по відношенню до гестаційного віку асоціюється з переїданням, ожирінням і навіть з виникненням діабету 2 типу вже у підлітковому віці [176]. Як відомо, переїдання підвищує і ризик виникнення функціональних розладів травлення у дітей, зокрема СПК. У нашому дослідженні низьку (<2500 г) масу тіла при народженні частіше виявляли в основній групі, однак без достовірної різниці при порівнянні з контролем. Короткочасне грудне вигодовування (<3 міс.) вірогідно частіше виявляли в групі дітей з СПК (44% проти 26%; Chi^2 7,12; $p=0,008$).

Таблиця 4.4.1

Частота виявлення перинатальних чинників ризику у дітей з СПК та в групі контролю

Ознака	Частота, %		χ^2	P	OR	
	Основна група, n = 54	Контрольна група, n = 50			знач.	95% CI
Загроза викидню	6%	2%	2,08	0,149	3,128	0,62 – 15,89
Кесарів розтин	32%	16%	7,02	0,008*	2,471	1,24 – 4,88
Перші пологи	59%	40%	7,22	0,007*	2,159	1,23 – 3,78
Мала маса тіла при народженні (<2500 гр)	7%	4%	0,87	0,352	1,806	0,51 – 6,38
Грудне годування тривалістю <3 місяців	44%	26%	7,12	0,008*	2,236	1,23 – 4,06

Значно менш дослідженою є роль психосоматичних розладів немовлят та дітей раннього віку у формуванні ФГІР у старших дітей та дорослих. Згідно з отриманими нами даними (табл. 4.4.2), у групі дітей з СПК достовірно частіше виявляли в анамнезі порушення сну ($p=0,025$), кольки немовлят ($p<0,0001$), закрепи ($p=0,001$) та порушення фізичного розвитку (переважно паратрофії) ($p=0,003$), аніж в групі контролю.

Таблиця 4.4.2

Частота психосоматичних розладів немовлят та дітей раннього віку в пацієнтів з СПК та в групі контролю

Ознака	Частота, %		χ^2	p	OR	
	Основна група, n = 54	Контрольна група, n = 50			знач.	95% CI
			Порушення сну	41%		
Кольки	74%	34%	32,21	<0,0001*	5,525	3,01 – 10,16
Зригування	39%	28%	2,72	0,099	1,644	0,91 – 2,98
Відмова від їжі	6%	2%	2,08	0,149	3,128	0,62 – 15,89
Закрепи	46%	24%	10,64	0,001*	2,698	1,47 – 4,94
Порушення психомоторного розвитку	4%	2%	0,69	0,407	2,042	0,36 – 11,41
Порушення фізичного розвитку (паратрофія)	13%	2%	8,72	0,003*	7,322	1,61 – 33,37

Вагома роль у виникненні СПК у дітей належить дисфункціональним сімейним стосункам [51,172]. При розмові з матір'ю виявлено її схильність до контролю усіх аспектів родинного життя, наприклад, фінансів, стосунків між іншими членами родини (батько – дитина, стосунки між дітьми). Контроль матері проявлявся і в її втручанні в стосунки дитини з однолітками. Постійна присутність матері у всіх сферах життя дитини спричинювала страх розлуки з нею, неспроможність самостійно прийняти правильне рішення. Звертало на себе увагу намагання показати себе «правильною», «гіпернормальною», з іншого боку –

переобтяженою відповідальністю та обов'язками («все на мені»). Батько характеризувався більш гнучким, приймаючим ставленням до дитини. Імовірно, саме домінуюча позиція матері визначала більш ліберальну, дозволяючу позицію батька. Така констеляція батьківської пари визначає домінуючі стилі виховання: з боку матері – авторитарний, з боку батька – ліберальний/гіперпротективний. Останнє достовірно частіше відзначали саме в групі пацієнтів з СПК, аніж в контролі (26% проти 12%; Chi^2 6,37; $p=0,012$). Неспівпадіння стилів виховання часто приводить до конфліктів між батьками.

Звертає на себе увагу суттєво вища частота обтяженого анамнезу щодо ФГПР (85% проти 36%; Chi^2 50,24; $p<0,0001$) та схильності до соматизації серед членів родин дітей з СПК (43% проти 12%; Chi^2 19,5; $p<0,0001$) у порівнянні з групою контролю. Переживання соціального дистресу на соматичному рівні приводить до появи численних соматичних симптомів (астенія, цефалгія, кардіалгія та ін.), частого звертання матері до лікарів (39% проти 18%; Chi^2 10,82; $p=0,001$). Опис матір'ю симптомів дитини чи своїх власних був емоційним, підкреслювалася тривога, неспокій, які вони викликають. Таке відношення батьків до симптомів, з одного боку, забезпечувала дитині «вторинну вигоду» від хвороби (дозвіл не йти в школу, звільнення від виконання домашніх обов'язків, зниження вимог щодо успіхів у навчанні), з іншого – поступово формувала у дитини «поведінку хворої людини» (відмова від щоденних активностей, соціальних контактів, дотримання не завжди виправданих дієт), сприяла вибору неконструктивних стратегій подолання стресу («втеча у хворобу»). Достовірно вищу частоту схильності до соматизації у сім'ях дітей з СПК можна пояснити так званим «соціальним успадкуванням», тобто копіюванням паттернів поведінки батьків, переважно матері [50].

Щодо обтяженої за органічними захворюваннями органів травлення спадковості, частота її в обох групах була доволі високою, що можна пояснити значною розповсюдженістю в популяції. Достовірно вища частота органічної патології органів травлення у сім'ях дітей з СПК (63% проти 48%; Chi^2 4,56; $p=0,033$), ймовірно, пов'язана не лише з суто генетичними факторами схильності, але й з іншими чинниками, такими як зловживання медикаментами та традиціями

харчування. Зокрема, для дітей з СПК були більш характерними часті переїдання (26% проти 14%; χ^2 4,50; $p=0,034$) та наявність харчових непереносимостей (32% проти 14%; χ^2 9,15; $p=0,003$). Що стосується домінування ультраобробленої їжі, то частіше його виявляли саме в сім'ях дітей з основної групи, проте ці відмінності не були достовірними ($p=0,286$).

Таблиця 4.4.3

Частота виявлення сімейних факторів ризику в дітей з СПК та в групі контролю

Ознака	Частота, %		χ^2	P	OR	
	Основна група, n = 54	Контрольна група, n = 50			знач.	95% CI
Обтяжений анамнез (органічна патологія ШКТ)	63%	48%	4,56	0,033*	1,845	1,05 – 3,24
Обтяжений анамнез (ФГІР)	85%	36%	50,24	<0,0001*	10,07	5,08 – 19,97
Схильність до соматизації у матері	43%	12%	19,5	<0,0001*	4,778	2,31 – 9,88
Частота відвідування лікарів дитиною >6/рік	41%	22%	8,37	0,004*	2,464	1,33 – 4,57
Частота відвідування лікарів мамою >6/рік	39%	18%	10,82	0,001*	2,913	1,52 – 5,58
Авторитарний стиль виховання мамою,	26%	12%	6,37	0,012*	2,577	1,22 – 5,46

гіперпротективний – батьком							
Домінування ультраобробленої їжі	35%	28%	1,14	0,286	1,385	0,76 – 2,52	
Часті переїдання	26%	14%	4,50	0,034*	2,158	1,05 – 4,44	
Наявність харчових непереносимостей	32%	14%	9,15	0,003*	2,891	1,43 – 5,85	

Окрім того, ми виявили ряд чинників, які знижують ймовірність виникнення СПК у дитини, зокрема це теплі стосунки між членами сім'ї (OR = 0,64, 95%CI: 0,23 – 0,72; p=0,002); народження від других-третьох за порядком пологів (OR = 0,46, 95%CI: 0,26 – 0,82; p=0,007); відсутність психосоматичних розладів немовлят і дітей раннього віку (OR = 0,34, 95%CI: 0,17 – 0,68; p=0,002) та демократичний стиль виховання обох батьків (OR = 0,41, 95%CI: 0,23 – 0,75; p=0,003). Що стосується здорового харчування, то воно домінувало саме у сім'ях дітей з групи контролю, проте ці відмінності були недостовірними (p=0,06).

Таблиця 4.4.4

Частота виявлення протективних чинників у дітей з СПК та в групі контролю

Ознака	Частота, %		χ^2	P	OR	
	Основна група, n = 54	Контрольна група, n = 50			знач.	95% CI
Відсутність психосоматичних розладів немовлят	15%	34%	9,76	0,002*	0,343	0,17 – 0,68
Теплі стосунки в сім'ї	37%	59%	9,69	0,002*	0,636	0,23 – 0,72

Демократичний стиль виховання	26%	46%	8,68	0,003*	0,412	0,23 – 0,75
Здорове харчування в сім'ї	24%	36%	3,43	0,064	0,561	0,31 – 1,04

На рисунку 4.4.1 підсумовано всі вивчені нами мікросоціальні фактори ризику та протекції щодо виникнення СПК у дітей. Відповідно до біопсихосоціальної моделі медицини несприятливі події раннього дитинства, генетичні, соціокультурні фактори, чинники навколишнього середовища можуть мати негативний вплив на психосоціальний розвиток індивіда, зокрема на особистісні риси характеру, сприйнятливність до дії стресорів, психоемоційний стан, когнітивні функції та навички подолання труднощів (coping skills) [9]. Виявлення факторів ризику може бути підставою для «раннього втручання» - скерування родини до системного сімейного терапевта з метою гармонізації стосунків в сім'ї, робота дитини з психологом дає можливість навчитися розуміти свої емоції та приймати їх, опрацювати конструктивні схеми подолання стресу. Таким чином, врахування мікросоціальних чинників ризику може бути вагомим напрямком превенції СПК у дітей.

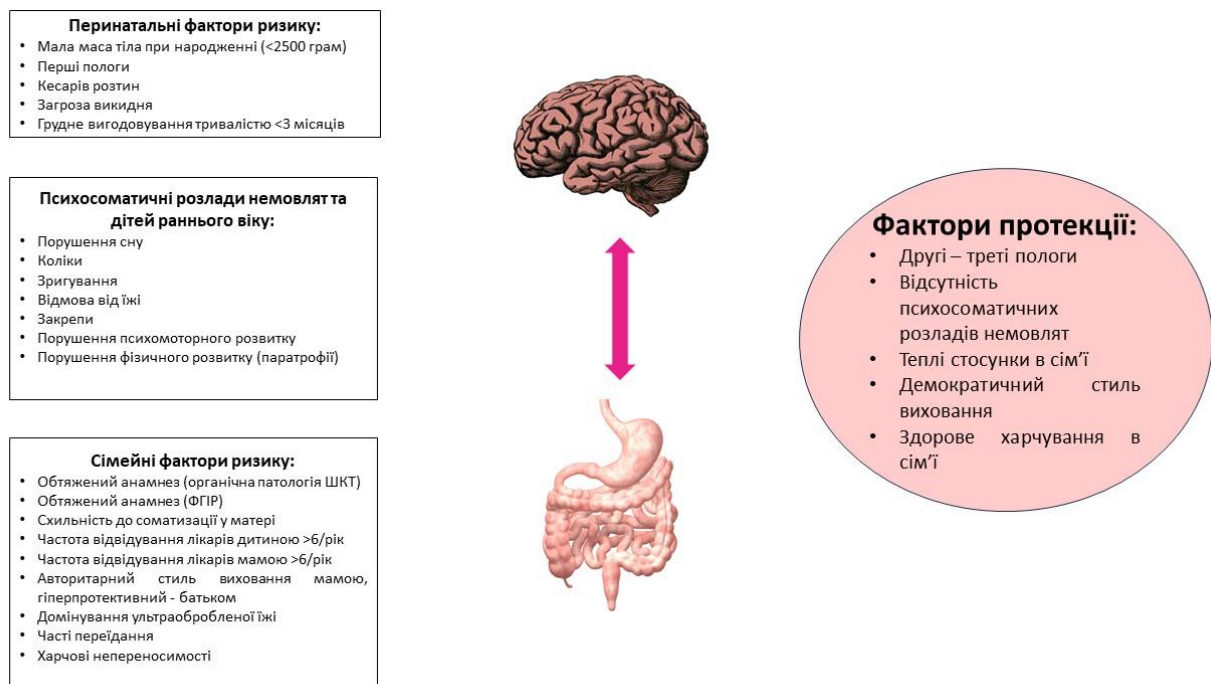


Рис. 4.4.1. Фактори ризику та протекції, що мають вплив на взаємодію «кишківник – ЦНС»

Висновки:

1. Народження дитини від перших за порядком пологів, родорозрішення шляхом кесаревого розтину, грудне годування тривалістю <3 місяців є перинатальними факторами, що можуть сприяти виникненню СПК у дитини.
2. Пацієнти з психосоматичними розладами немовлят та дітей раннього віку, а саме з порушеннями сну, кольками, закрепамі, порушеннями фізичного розвитку (паратрофіями) є групою ризику щодо розвитку СПК у подальшому.
3. Нами виявлено зв'язок між підвищеним ризиком виникнення СПК у дитини та численними мікросоціальними (сімейними) чинниками, зокрема обтяженим анамнезом щодо ФГПР, органічної патології травної системи; схильністю до соматизації у матері; частотою відвідування лікарів дитиною та мамою >6/рік; авторитарним стилем виховання мамою, гіперпротективним – батьком; частими переїданнями та наявністю харчових непереносимостей.
4. На противагу, такі фактори, як народження від других-третьох за порядком пологів, відсутність психосоматичних розладів немовлят та дітей раннього віку, теплі стосунки в сім'ї, демократичний стиль виховання обох батьків є протективними щодо розвитку СПК у дитини.

Результати досліджень розділу 4 наведено в публікаціях:

1. Семен МО, Личковська ОЛ, Шиманська ІЄ, Семен ВД, Макух ГВ. Висока частота гомозиготного генотипу 472AA COMT (Val158) гена *катехол-О-метилтрансферази (COMT)* у дітей із синдромом подразненого кишечника. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2022. № 6(126). Ст. 23–29. DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2022.126.23>

2. Semen M, Lychkovska O, Kaminsky D, Yavorskyi O, Semen K, Yelisyeyeva O. Heart rate variability and somatization in adolescents with irritable bowel syndrome. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2023. № 2. P. 208–17. DOI: <https://doi.org/10.5056/jnm22019>
3. Семен МО, Личковська ОЛ, Семен ВД, Єлісеєва ОП. Варіабельність ритму серця та особистісна тривожність у дітей з синдромом подразненого кишківника: чи є зв'язок? *Запорізький медичний журнал*. 2022. № 5(24). Ст. 547-555. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.256942>
4. Семен МО, Личковська ОЛ. Рівень особистісної тривожності та соматизації у дітей з синдромом подразненого кишечника. *Здоров'я дитини*. 2023. №1(18). Ст. 53–59. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.1.2023.1559>
5. Семен МО, Личковська ОЛ. Мікросоціальні (сімейні) фактори ризику та протекції у виникненні синдрому подразненого кишечника в дітей. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2023. № 2(130). Ст. 32-39. DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2023.130.32>

РОЗДІЛ 5

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ РІЗНОРІВНЕВИМИ ФАКТОРАМИ РИЗИКУ ТА ПРОТЕКЦІЇ РОЗВИТКУ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШКІВНИКА У ДІТЕЙ

5.1 Вплив функціонального поліморфізму val158met гена COMT на клінічні та параклінічні особливості перебігу СПК у дітей

Наступним кроком нашого дослідження було з'ясування особливостей клінічних синдромів та психоемоційного стану дітей з СПК в залежності від генотипу локусу 472 G>A (Val158Met) гена *COMT*. Як зазначалось вище, у 28 % пацієнтів виявлено гомозиготний генотип 472GG (Val/Val), у 35 % - 472AA (Met/Met) та в 37 % - гетерозиготний генотип 472GA (Val/Met). Звертає на себе увагу суттєво вища інтенсивність больового синдрому, оціненого за 4-бальною шкалою Лайкерта, саме у пацієнтів з гомозиготою met/met ($p=0,03$) (рис 5.1.1).

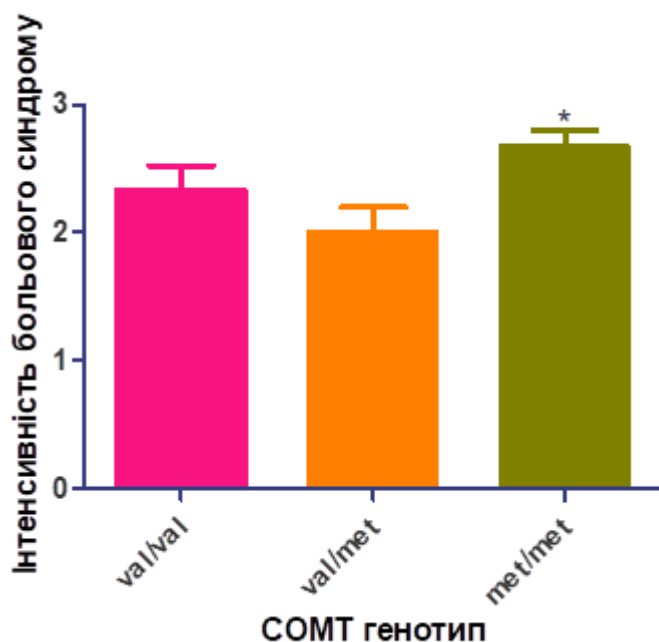


Рис. 5.1.1. Інтенсивність больового синдрому у дітей з СПК у відповідності до функціонального поліморфізму val158met гена *COMT*

Такі результати, на нашу думку, можна пояснити низькою функціональною активністю ферменту *COMT* у цій групі обстежуваних. Уповільнення елімінації катехоламінів призводить до надмірної активності катехоладренергічних систем, що, в свою чергу, спричиняє зниження функціональної активності ендогенних антиноцицептивних нейропептидів [72]. Що стосується інтенсивності диспептичного та астеновегетативного синдромів, оцінених за 4-бальною шкалою Лайкерта, то при порівнянні пацієнтів з різними генотипами достовірних відмінностей нами не знайдено (табл. 5.1.1). Однак, відзначено тенденцію до вищої інтенсивності диспептичного синдрому серед дітей з гомозиготним генотипом Met/Met та дещо нижчу вираженість астеновегетативного синдрому у носіїв генотипу Val/Val.

Таблиця 5.1.1

Інтенсивність больового, диспептичного та астеновегетативного синдромів у дітей з СПК в залежності від функціонального поліморфізму val158met гена *COMT*

Генотип	Val/Val	Val/Met	Met/Met	P
Синдром	генотип	генотип	генотип	
Больовий синдром	2,33 ± 0,72	2,00 ± 0,76	2,67 ± 0,49	0,032*
Диспептичний синдром	2,13 ± 0,83	2,00 ± 0,53	2,53 ± 0,52	0,091
Астеновегетативний синдром	1,47 ± 0,74	2,07 ± 0,80	1,93 ± 0,70	0,096

На сьогодні доведено вплив функціонального поліморфізму val158met гена *COMT* на психоемоційний стан пацієнтів [177,178]. Зокрема, у нашому

дослідженні, найвищий рівень особистісної тривожності мали діти з гомозиготним генотипом Met/Met ($24,1 \pm 6,1$ бали) ($p=0,01$). Натомість, у групах Val/Val та Val/Met показник тривожності був практично однаковим та істотно нижчим і становив $21,3 \pm 3,9$ та $21,3 \pm 5,5$ бал відповідно (рис. 5.1.2).

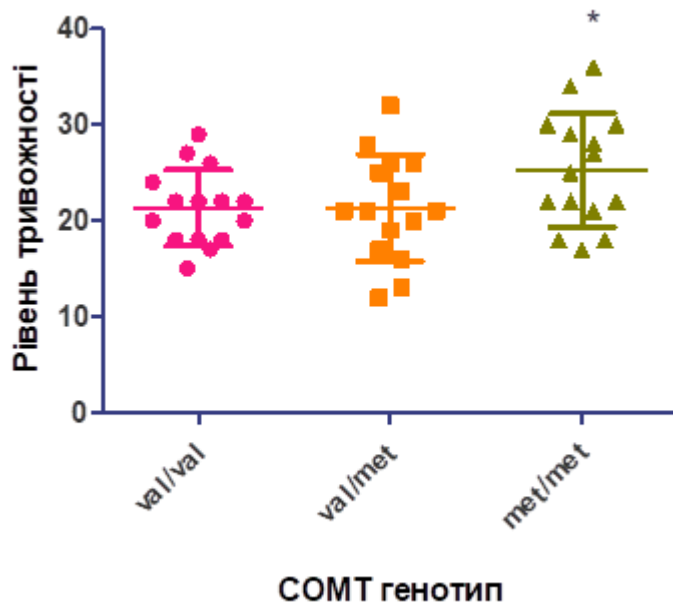


Рис. 5.1.2. Рівень особистісної тривожності у дітей з СПК у відповідності до функціонального поліморфізму val158met гена *COMT*

Ймовірно, це можна пояснити найнижчою активністю ферменту *COMT* у носіїв Met/Met генотипу, що призводить до порушення деградації катехоламінів, надмірне накопичення яких є фактором ризику у виникненні стрес-асоційованих порушень, в тому числі тривожності [179].

Що стосується рівня соматизації, то дещо вищий показник було також виявлено у дітей з гомозиготою Met/Met ($13,1 \pm 5,6$ балів), порівнюючи із пацієнтами з генотипом Val/Val ($10,7 \pm 3,9$ балів) та Val/Met ($9,6 \pm 6,1$ балів). Однак, ці відмінності не були статистично достовірними ($p=0,19$). Такі результати, припускаємо, можна пояснити тим, що схильність до соматизації є більш стійкою характеристикою особистості, що в меншій мірі залежить від метаболізму катехоламінів.

Дослідження ВРС, яка відображає стресостійкість організму, також виявило певні відмінності, притаманні для кожного генотипу, незважаючи на те, що до кожної групи потрапили пацієнти як з високими, так і з низькими значеннями параметрів ВРС (табл. 5.1.2). Слід відзначити, що найбільш однорідною за часовими і спектральними показниками ВРС була саме група з гетерозиготним генотипом Val/Met, який вважається протективним щодо виникнення СПК [74]. На противагу, групи дітей із гомозиготними генотипами Val/Val та Met/Met виявились більш ріднорідними зі значними розкидом всіх параметрів ВРС.

Таблиця 5.1.2

Параметри ВРС у дітей з СПК з різними генотипами локусу 472 G>A (Val158Met) гена COMT

Параметри ВРС	Val/Val	Val/Met	Met/Met	p
SDNN, ms	73 (51; 91)	48 (35; 57)	51 (42; 87)	0,102
RMSSD, ms	80 (48; 104)	51 (30; 59)	52 (34; 97)	0,257
pNN50, %	40 (21; 59)	24 (9; 35)	29 (10; 53)	0,367
CV, %	10,2 (7,9; 11,9)	6,7 (4,8; 8,9)	7,8 (6,2; 10,6)	0,057
TP, ms ²	5100 (2585; 7994)	1225 (1030; 2806)	2168 (1438; 6831)	0,026*
VLF, ms ²	772 (727; 1333)	556 (226; 715)	527 (413; 800)	0,019*
LF, ms ²	1313 (627; 1975)	387 (212; 930)	904 (450; 2366)	0,045*
HF, ms ²	2769 (1196; 4712)	541 (294; 1211)	826 (376; 3753)	0,037*
LF norm	29,1 (22; 48)	41,8 (30; 51)	50,8 (38; 64)	0,062
HF norm	70,9 (52; 78)	58,2 (49; 70)	49,2 (36; 62)	0,062
LF/HF	0,42 (0,28; 0,96)	0,74 (0,44; 1,03)	1,04 (0,54; 1,79)	0,062
VLF, %	21,1 (13; 29)	32,2 (24; 44)	24,5 (12; 45)	0,202
LF, %	23,2 (17; 37)	27,3 (21; 35)	35,8 (25; 45)	0,177
HF, %	53,2 (41; 66)	39,2 (28; 54)	38 (24; 55)	0,280
HR, bpm	84 (75; 92)	88 (86; 91)	81 (71; 98)	0,385

Детальний аналіз внутрішньої структури спектру ВРС пацієнтів кожної із груп продемонстрував істотні відмінності, що асоціюється із різною функціональною активністю ферменту СОМТ в залежності від генотипу. Як наведено в розділі 4.2, дітям з СПК притаманні як зниження загальної ВРС (ТР), так і порушення внутрішньої структури спектру: дефіцит симпатичної активності (LF-коливання), зниження парасимпатичної активності (HF-коливання) та, як наслідок, вища активність нейрогуморальних впливів (VLF-коливання). Зазначимо, подібний розподіл спектральних компонент був характерним власне для групи із гетерозиготним генотипом Val/Met. Виявлена дисфункція автономної нервової системи підтверджується також досліджуваними часовими параметрами ВРС, особливо рNN50 та CV (табл.5.1.2).

Відмінний профіль показників ВРС ми виявили у групах дітей із гомозиготними генотипами. Зокрема, пацієнти з групи Val/Val, для якої характерна найвища активність СОМТ, мали відповідно найнижчу активність симпатичної нервової системи. Однак, високий відсоток HF-коливань (53% у структурі спектру) забезпечив найвищу загальну спектральну потужність ВРС (за значенням ТР). Як наслідок, значення всіх часових параметрів ВРС також були найвищими у пацієнтів цієї групи. На противагу, у пацієнтів з генотипом Met/Met, асоційованим з найнижчою активністю СОМТ, звертає на себе увагу найвищий відсоток LF-коливань (36% у структурі спектру) і знижена активність HF-коливань (38%). Загалом, внутрішня структура спектру ВРС відображає низьку стресостійкість, що до того ж підтверджується найвищим рівнем особистісної тривожності у пацієнтів цієї групи.

Оскільки ВРС є чутливим маркером оцінки стрес-асоційованих порушень, було важливо дослідити взаємозв'язки між її параметрами та рівнем особистісної тривожності в залежності від функціонального поліморфізму rs 4680 гена *COMT*. Звертає на себе увагу абсолютно відмінний характер досліджуваних кореляційних зв'язків у кожній з трьох груп (табл. 5.1.3). У дітей з гетерозиготним генотипом Val/Met вони були прямими, середньої сили, за винятком сильного зв'язку із параметром LF ($p=0,025$). Натомість, у групі гомозигот Val/Val кореляційні зв'язки

були прямими, проте різної сили: слабкий з HF, середньої сили з TP та сильні з VLF ($p=0,002$) та LF ($p=0,034$). У дітей з генотипом Met/Met, які мали найвищий рівень тривожності, досліджувані взаємозв'язки були різнорідними, переважно слабкої сили (табл. 5.1.3). До того ж, саме в цій групі виявили відсутність зв'язку з параметром LF ($r<0,1$). Очевидно, такі особливості кореляційних зв'язків можуть бути пов'язані саме з різною активністю COMT в кожній з досліджуваних груп [71,74].

Таблиця 5.1.3

Взаємозв'язок між рівнем тривожності та показниками ВРС в дітей з СПК в залежності від функціонального поліморфізму rs 4680 гена COMT

Параметри ВРС	Val/Val, n = 8		Val/Met, n = 8		Met/Met, n = 10	
	Коефіцієнт Пірсона (r)	P	Коефіцієнт Пірсона (r)	P	Коефіцієнт Пірсона (r)	P
TP, ms ²	+ 0,43	0,287	+ 0,64	0,089	+ 0,27	0,447
VLF, ms ²	+ 0,91	0,002*	+ 0,48	0,233	- 0,21	0,559
LF, ms ²	+ 0,75	0,034*	+ 0,77	0,025*	+ 0,05	0,888
HF, ms ²	+ 0,15	0,721	+ 0,55	0,158	+ 0,42	0,225

Як відомо, хронічний дистрес також може призводити до розвитку субклінічного запалення в кишківнику, що є одним з ключових патогенетичних механізмів виникнення СПК [180-182]. Тому ми припустили, що в пацієнтів може бути виявлено взаємозв'язок між функціональним поліморфізмом val158met гена *COMT* та концентрацією фекального кальпротектину. Однак, при порівнянні цього показника між 3 досліджуваними групами не знайдено статистично достовірних відмінностей ($p=0,16$). Проте, як зображено на рисунку 5.1.3, у дітей з гомозиготним генотипом Val/Val спостерігалась дещо вища концентрація фекального кальпротектину, що за показником медіани становила 81,5 (25,2; 145,3) мкг/г калу. Цікаво, Karling та співавт. частіше відзначали даний генотип саме серед пацієнтів з СПК із домінуванням проносів [73]. У нашому дослідженні майже у половини дітей з домінуванням проносів (41,7 %) також виявлено генотип Val/Val.

Як описано вище при аналізі параметрів ВРС, надмірно швидка елімінація катехоламінів, спричинена генетично зумовленою високою концентрацією COMT у групі з генотипом Val/Val, призводить до дефіциту симпатичної активності та, як наслідок, до домінування парасимпатичної гілки АНС. Адже відомо, саме парасимпатична нервова система відповідає за посилення перистальтики та секреторної функції кишківника. Це підтверджується тим, що в дітей з СПК із переважанням проносів, який асоціюється із розвитком субклінічного запаленням кишки, ми відзначили вищу концентрацію фекального кальпротектину (розділ 3).

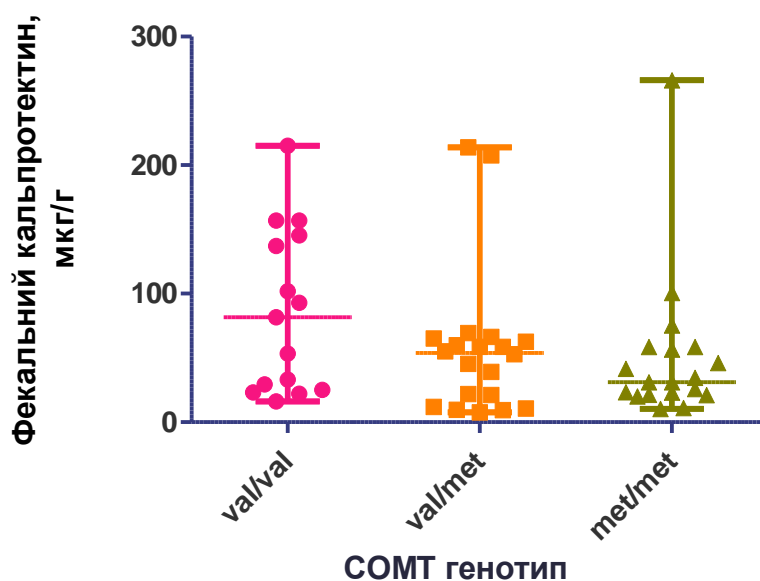


Рис. 5.1.3. Рівень фекального кальпротектину в дітей з СПК у відповідності до функціонального поліморфізму val158met гена COMT

У відповідності до біопсихосоціальної моделі несприятливі події раннього дитинства (early life events) є вагомим фактором ризику щодо розвитку СПК у подальшому [183,184]. Їх наявність асоціюється із виникненням феномену вісцеральної гіперчутливості та порушенням психоемоційного статусу пацієнтів, що призводить до порушення двосторонніх взаємодій на осі «кишківник – ЦНС» [185-187]. Тому в пацієнтів з СПК нам було важливо простежити взаємозв'язок між досліджуваними генотипами локусу 472 G>A (Val158Met) гена *COMT* і наявністю психосоматичних розладів немовлят та дітей раннього віку. При порівнянні частоти виявлення порушень сну, кольок, зригування, закрепів не було виявлено статистично значущих відмінностей. Відмову від їжі було відзначено лише у 3

пацієнтів, тому цей фактор не враховувався при проведенні аналізу в залежності від генотипу.

Таблиця 5.1.4

Частота психосоматичних розладів немовлят та дітей раннього віку у пацієнтів з СПК у відповідності до функціонального поліморфізму val158met гена *COMT*

Фактори \ Генотип	Порушення сну (n = 17)	Кольки (n = 41)	Зригування (n = 20)	Закрепи (n = 25)
Val/Val	29,4 %	26,8 %	25 %	16 %
Val/Met	35,3 %	39 %	35 %	48 %
Met/Met	35,3 %	34,2 %	40 %	36 %
$\chi^2 = 7,894$; P = 0,246				

Висновки

1. Найвищу інтенсивність больового синдрому відзначено у дітей з генотипом Met/Met, який асоціюється із порушенням ноцицепції у зв'язку із недостатньою елімінацією катехоламінів (генетично детермінована низька активність COMT)
2. Найвищий рівень особистісної тривожності та найбільший відсоток LF-коливань в структурі ВРС виявлено серед пацієнтів з гомозиготним генотипом Met/Met COMT, що може бути зумовлено найнижчою ферментативною активністю COMT у цій групі.
3. У дітей з гомозиготним генотипом 472GG (Val/Val) відзначено істотно нижчий рівень особистісної тривожності, дефіцит LF-коливань та порушення автономного балансу в бік домінування HF-коливань, що може бути зумовлено найвищою ферментативною активністю COMT у цій групі.

4. Проведений кореляційний аналіз між рівнем особистісної тривожності та параметром LF, що асоціюється із активністю симпатичної нервової системи, показав сильний взаємозв'язок у групах Val/Val та Val/Met. Натомість, повна відсутність такої кореляції у пацієнтів з генотипом Met/Met може вказувати на активніше залучення інших, окрім COMT, шляхів деградації катехоламінів.
5. Нами не виявлено достовірних відмінностей при порівнянні рівня соматизації, концентрації фекального кальпротектину та частоти психосоматичних розладів немовлят і дітей раннього віку у пацієнтів з СПК в залежності від генотипу локусу 472 G>A (Val158Met) гена *COMT*.

5.2 Вплив та взаємозв'язок психоемоційних та психосоціальних факторів на перебіг синдрому подразненого кишківника у дітей

У відповідності до БПС моделі медицини СПК виникає в результаті порушення двосторонніх взаємодій на осі «кишківник – ЦНС», а, отже, психоемоційний стан пацієнта має значний вплив на функціонування кишківника [188,189]. Виникає так зване «замкнуте коло» (*circulus vitiosus*), оскільки абдомінальні симптоми посилюють психологічні проблеми, а ті, в свого чергу, впливають на клінічний стан [170]. Тому нам було цікаво простежити силу та направленість кореляційних зв'язків між інтенсивністю больового, диспептичного та астеновегетативного синдромів (оцінених за допомогою 4-бальної шкали Лайкерта) і рівнем особистісної тривожності та соматизації (оціненими за допомогою опитувальників CMAS та SOMS відповідно).

Як виявилось, у дітей з СПК була пряма взаємозалежність середньої сили між вираженістю больового синдрому та рівнем тривожності ($r=+0,41$; $p=0,002$) і соматизації ($r=+0,37$; $p=0,005$) (рис. 5.2.1-2).

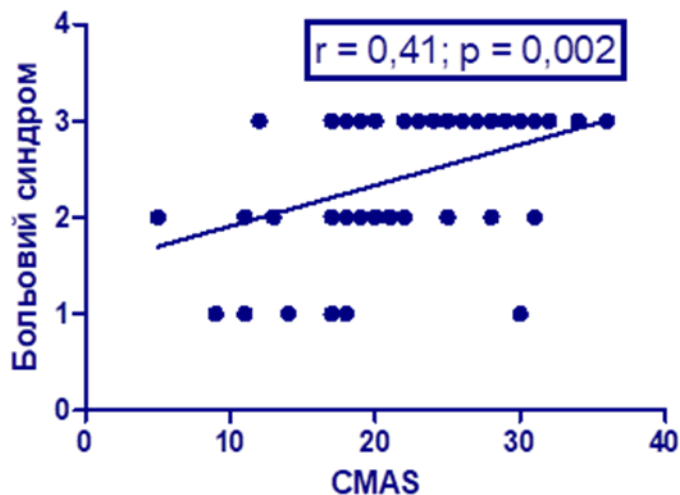


Рис. 5.2.1. Взаємозв'язок між рівнем тривожності (CMAS) та інтенсивністю больового синдрому в дітей із СПК

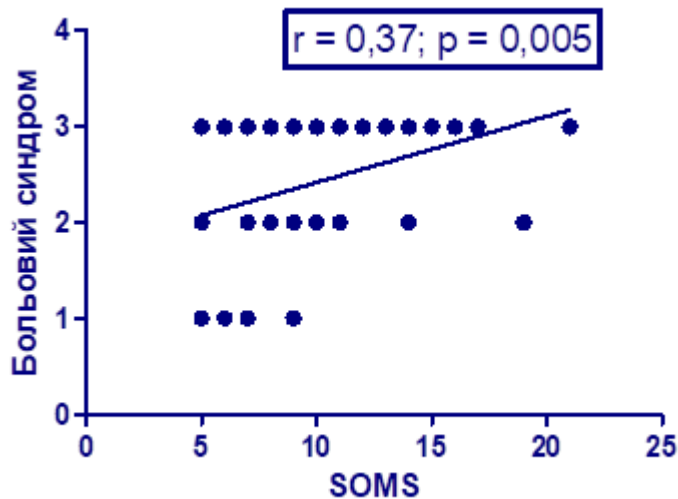


Рис. 5.2.2. Взаємозв'язок між рівнем соматизації (SOMS) та інтенсивністю больового синдрому в дітей із СПК

Що стосується інтенсивності диспептичного синдрому, то було виявлено прямий, середньої сили, статистично достовірний кореляційний зв'язок із рівнем особистісної тривожності ($r=+0,34; p=0,01$). Натомість, рівень соматизації меншою мірою впливав на вираженість диспептичного синдрому ($r=+0,18; p=0,20$).

Найсильніший кореляційний зв'язок було виявлено між рівнем особистісної тривожності та інтенсивністю астеновегетативного синдрому ($r=+0,62; p<0,0001$) (рис. 5.2.3). Також пряму, статистично значущу взаємозалежність відзначено з рівнем соматизації ($r=+0,32; p=0,02$) (рис. 5.2.4). Це дозволяє припустити, що саме вираженість астеновегетативного синдрому в найбільшій мірі залежить від особливостей психоемоційного стану пацієнта.

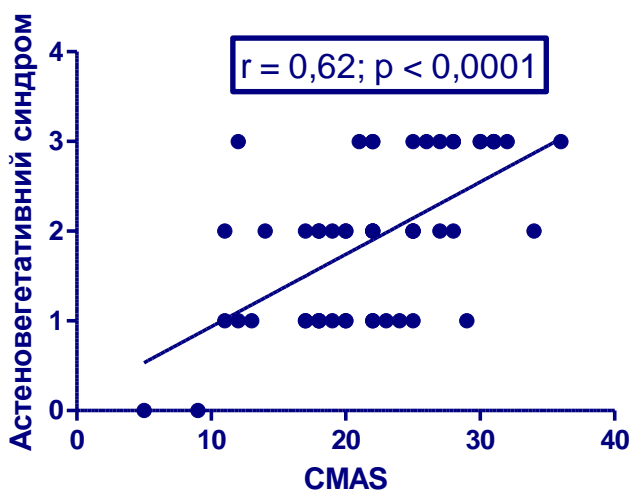


Рис. 5.2.3 Взаємозв'язок між рівнем тривожності (CMAS) та інтенсивністю астеновегетативного синдрому в дітей із СПК

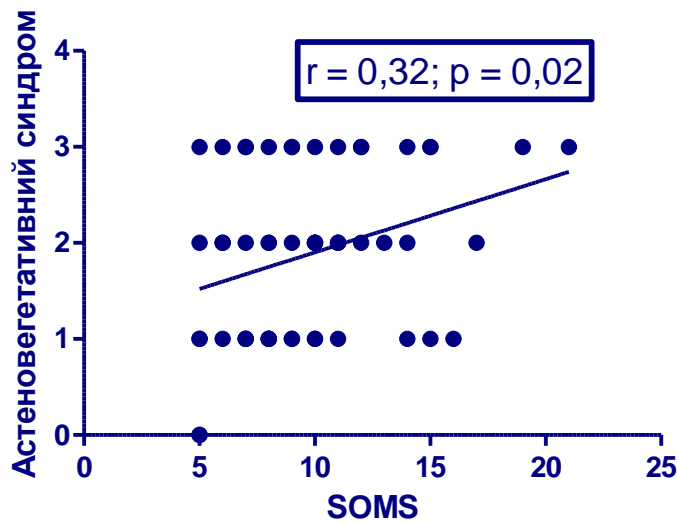


Рис. 5.2.4 Взаємозв'язок між рівнем соматизації (SOMS) та інтенсивністю астеновегетативного синдрому в дітей із СПК

Підсумовуючи, нами виявлено пряму взаємозалежність між клінічними синдромами і рівнем тривожності та соматизації, що призводить до їх взаємопідсилення та, як наслідок, до зниження ефективності лікування та погіршення якості життя дітей з СПК.

Як відомо, особистісна тривожність та схильність до соматизації суттєво впливають на психоемоційний стан, що, в свою чергу, детермінує рівень стресостійкості організму, яку можна оцінити за допомогою ВРС. Тому важливо простежити взаємозв'язок її параметрів та рівня тривожності, оціненої за допомогою шкали CMAS і соматизації, оціненої за шкалою SOMS. Направленість та силу зв'язків оцінювали за допомогою коефіцієнту рангової кореляції Спірмена. Як виявилось, у дітей із СПК часові (SDNN $r=+0,550$, $p=0,008$; RMSSD $r=+0,405$, $p=0,06$; pNN50 $r=+0,283$, $p=0,201$; CV $r=+0,496$, $p=0,018$) та спектральні параметри ВРС (TP $r=+0,522$, $p=0,01$; VLF $r=+0,534$, $p=0,01$; LF $r=+0,554$; $p=0,007$; HF $r=+0,426$, $p=0,020$) мали пряму залежність середньої сили із рівнем особистісної тривожності (табл. 5.2.1).

Таблиця 5.2.1

**Взаємозв'язок між рівнем тривожності та показниками ВРС в дітей із
СПК та в контролі**

Параметри ВРС	Основна група		Контрольна група	
	Коефіцієнт кореляції Спірмена (r)	P	Коефіцієнт кореляції Спірмена (r)	P
HR, bpm	- 0,500	0,010*	- 0,449	0,191
SDNN, ms	+0,550	0,008*	+0,308	0,387
RMSSD, ms	+0,405	0,060	+0,312	0,387
pNN50, %	+0,283	0,201	+0,326	0,349
CV, %	+0,496	0,018*	+0,209	0,560
TP, ms ²	+0,522	0,010*	+0,252	0,470
VLF, ms ²	+0,534	0,010*	+0,295	0,407
LF, ms ²	+0,554	0,007*	+0,123	0,733
HF, ms ²	+0,426	0,004*	+0,277	0,427
LF/HF	+0,178	0,426	-0,332	0,348

Що стосується соматизації, то в основній групі також було виявлено прямий кореляційний зв'язок між її рівнем та досліджуваними часовими (SDNN $r=+0,430$, $p=0,05$; RMSSD $r=+0,384$, $p=0,086$; pNN50 $r=+0,303$ $p=0,183$; CV $r=+0,362$, $p=0,107$) та спектральними параметрами ВРС (TP $r=+0,446$, $p=0,04$; VLF $r=+0,607$, $p=0,004$; LF $r=+0,222$; $p=0,333$; HF $r=+0,436$, $p=0,048$) (табл.5.2.2).

Таблиця 5.2.2

Взаємозв'язок між рівнем соматизації та показниками ВРС в дітей із СПК та в контролі

Параметри ВРС	Основна група		Контрольна група	
	Коефіцієнт кореляції Спірмена (r)	P	Коефіцієнт кореляції Спірмена (r)	P
HR, bpm	-0,384	0,086	-0,611	0,060
SDNN, ms	+0,430	0,050*	+0,165	0,657
RMSSD, ms	+0,384	0,086	+0,194	0,584
pNN50, %	+0,303	0,183	+0,310	0,383
CV, %	+0,362	0,107	+0,095	0,785
TP, ms ²	+0,446	0,040*	+0,267	0,456
VLF, ms ²	+0,607	0,004*	+0,019	0,958
LF, ms ²	+0,222	0,333	+0,172	0,635
HF, ms ²	+0,436	0,048*	+0,477	0,164
LF/HF	-0,301	0,185	-0,566	0,088

Також звертає на себе увагу негативний кореляційний зв'язок між ЧСС і рівнем тривожності (HR $r=-0,5$, $p=0,01$) та рівнем соматизації (HR $r=-0,384$, $p=0,086$), що є контроверсійним з огляду на позитивний характер всіх інших кореляцій. На нашу думку, це може свідчити про зниження загальної ВРС і тенденцію до низьковаріабельної ваготонії.

Характерно, що сильніші кореляційні залежності у структурі спектру виявлені для VLF, LF, що вказує на вищий ступінь залучення нейрогуморальних та симпатичних впливів у виникненні тривожності. Натомість, для соматизації найсильніші зв'язки відзначено для VLF та HF, що асоціюються із нейрогуморальними механізмами та парасимпатичною нервовою системою.

На противагу, виявлена взаємозалежність між рівнем особистісної тривожності та соматизації і параметрами ВРС у контрольній групі мала інший характер. Пряма направленість кореляцій зберігалась, однак здебільшого зв'язки були слабкої сили ($r < 0.3$) та недостовірними (табл. 5.2.1-2). Також у контрольній групі зберігалась негативна взаємозалежність між ЧСС та рівнем особистісної тривожності (HR $r = -0,449$, $p = 0,191$) і рівнем соматизації (HR $r = -0,611$, $p = 0,06$).

Очевидно, що такі відмінності у характері кореляційних зв'язків можна пояснити різними адаптаційними можливостями і станом регуляторних механізмів у дітей основної та контрольної груп.

Як відомо, несприятливі події раннього дитинства (early life events) асоціюються з розвитком феномену вісцеральної гіперчутливості, що підвищує ймовірність виникнення СПК в подальшому [185,190]. Окрім того, доведено, що перенесені стресові ситуації в періоді раннього дитинства є фактором ризику щодо розвитку психопатології, зокрема тривожного розладу, панічних станів, фобій, тощо [191]. Тому нам було цікаво простежити взаємозв'язок між рівнем особистісної тривожності та рівнем соматизації і наявністю та кількістю психосоматичних розладів немовлят та дітей раннього віку у пацієнтів основної та контрольної груп. При зборі анамнезу ми звертали увагу на порушення сну, малюкові кольки, зригування, відмову від їжі та закрепи на першому році життя.

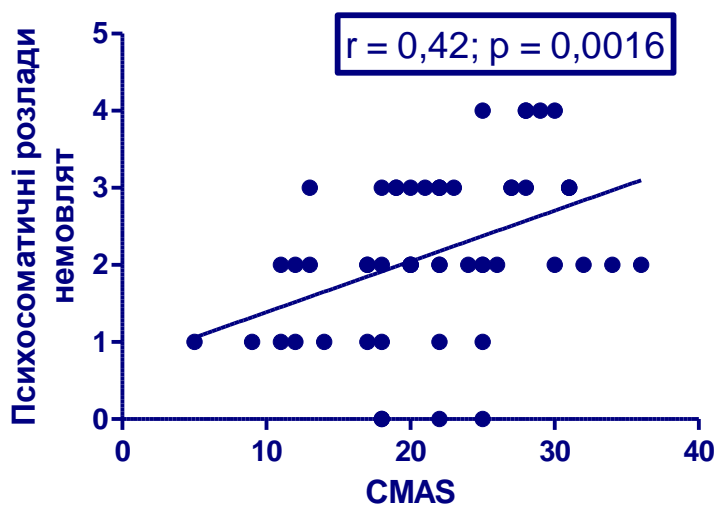


Рис. 5.2.5 Взаємозв'язок між рівнем тривожності (CMAS) та кількістю психосоматичних розладів немовлят у дітей із СПК

Як виявилось, спостерігалась пряма, взаємозалежність середньої сили між кількістю перенесених психосоматичних розладів немовлят і дітей раннього віку та рівнем особистісної тривожності в подальшому ($r=+0,42$; $p=0,0016$) (рис. 5.2.5). Що цікаво, у дітей з контрольної групи також було відзначено прямий кореляційний зв'язок між досліджуваними параметрами, однак він був слабкої сили та статистично недостовірним ($r=+0,22$; $p=0,12$). Також було виявлено прямий, слабкої сили кореляційний зв'язок між рівнем соматизації та кількістю психосоматичних розладів немовлят та дітей раннього віку, однак, цей показник не був статистично достовірним ані в основній групі ($r=+0,23$; $p=0,09$), ні в контрольній ($r=+0,18$; $p=0,19$).

В літературі є дані про те, що негативний досвід в періоді раннього дитинства асоціюється із підвищеним ризиком розвитку соматичних симптомів в підлітковому віці [192]. Тому ми можемо припустити, що, незважаючи на відсутність статистичної достовірності, наявність психосоматичних розладів немовлят та дітей раннього віку все ж відіграє певну роль у виникненні схильності до соматизації у дитини в подальшому. Окрім того, є інформація, що тривожність та депресія відіграють роль посередників між несприятливими подіями раннього дитинства та розвитком соматичних симптомів в подальшому [193]. З цієї причини, на нашу думку, більш чіткий взаємозв'язок із наявністю психосоматичних розладів немовлят та дітей раннього віку спостерігався саме для рівня особистісної тривожності.

На сьогодні відомо, що несприятливі мікросоціальні (сімейні) фактори відіграють дуже вагомую роль як і у виникненні ФГП у дітей [172,175], так і є фактором ризику щодо розвитку психічних розладів [194,195]. Тому нам було важливо простежити взаємозв'язок між рівнем тривожності та соматизації і мікросоціальними фактори у дітей основної та контрольної груп.

У пацієнтів з СПК було виявлено пряму залежність, здебільшого середньої сили, між рівнем особистісної тривожності та схильністю до соматизації у матері ($r=+0,345$; $p=0,01$); частотою відвідування лікарів дитиною >6 /рік ($r=+0,403$; $p=0,003$); частотою відвідування лікарів мамою >6 /рік ($r=+0,269$; $p=0,049$);

авторитарним стилем виховання мамою, гіперпротективним – батьком ($r=+0,283$; $p=0,045$) (табл. 5.2.3). Також спостерігався негативний кореляційний зв'язок між наявністю теплих стосунків в сім'ї та рівнем тривожності ($r=-0,402$; $p=0,003$). У дітей з групи контролю було відзначено пряму взаємозалежність слабкої сили між досліджуваними мікросоціальними факторами та рівнем особистісної тривожності, однак, статистично достовірну лише для частоти відвідування лікарів дитиною >6 /рік ($r=+0,379$; $p=0,007$) (табл. 5.2.4). Так як і в основній групі, в практично здорових дітей зберігався негативний взаємозв'язок між рівнем тривожності та наявністю теплих стосунків у сім'ї ($r=-0,305$; $p=0,03$).

Таблиця 5.2.3.

Взаємозв'язок між рівнями тривожності і соматизації та мікросоціальними факторами в дітей із СПК

Мікросоціальні Фактори	Рівень тривожності		Рівень соматизації	
	Коефіцієнт кореляції Пірсона(r)	P	Коефіцієнт кореляції Пірсона (r)	P
Схильність до соматизації у матері	+0,345	0,01*	+0,394	0,003*
Частота відвідування лікарів дитиною >6 /рік	+0,403	0,003*	+ 0,414	0,002*
Частота відвідування лікарів мамою >6 /рік	+0,269	0,049*	+0,242	0,078
Авторитарний стиль виховання мамою, гіперпротективний – батьком	+0,283	0,045*	+0,434	0,001*
Теплі стосунки в сім'ї	-0,402	0,003*	-0,395	0,003*

Що стосується соматизації, то у пацієнтів з СПК відзначено прямий кореляційний зв'язок між її рівнем та схильністю до соматизації у матері ($r=+0,394$, $p=0,003$); частотою відвідування лікарів дитиною >6 /рік ($r=+0,414$, $p=0,002$); частотою відвідування лікарів мамою >6 /рік ($r=+0,242$, $p=0,078$); авторитарним стилем виховання мамою, гіперпротективним – батьком ($r=+0,434$, $p=0,001$) та негативний зв'язок із наявністю теплих стосунків у сім'ї ($r=-0,402$; $p=0,003$) (табл. 5.2.3). Подібна ситуація спостерігалась і в контрольній групі, проте, у практично здорових дітей ці взаємозв'язки були здебільшого слабкої сили та статистично недостовірними (табл. 5.2.4).

Таблиця 5.2.4

Взаємозв'язок між рівнями тривожності і соматизації та мікросоціальними факторами в дітей із групи контролю

Мікросоціальні Фактори	Рівень тривожності		Рівень соматизації	
	Коефіцієнт кореляції Пірсона(r)	P	Коефіцієнт кореляції Пірсона (r)	P
Схильність до соматизації у матері	+ 0,217	0,129	+0,193	0,179
Частота відвідування лікарів дитиною >6 /рік	+0,379	0,007*	+ 0,167	0,250
Частота відвідування лікарів мамою >6 /рік	+0,174	0,227	+0,232	0,105
Авторитарний стиль виховання мамою, гіперпротективний – батьком	+0,180	0,210	+0,270	0,058
Теплі стосунки в сім'ї	-0,305	0,032*	-0,312	0,028*

Підсумовуючи, виявлено, що несприятливі мікросоціальні фактори (схильність до соматизації у матері, частота відвідування лікарів дитиною >6/рік, частота відвідування лікарів мамою >6/рік, авторитарний стиль виховання мамою, гіперпротективний – батьком) є не лише факторами ризику щодо виникнення СПК у дітей, але й також суттєво впливають на психоемоційний стан пацієнтів. Таким чином, виникає так зване «замкнуте коло», коли психоемоційні розлади та клінічні симптоми взаємопосилюються, що призводить до значного погіршення якості життя пацієнтів та зниження ефективності призначеного лікування. Натомість, доведено, що теплі стосунки у сім'ї асоціюються із нижчим рівнем особистісної тривожності та схильності до соматизації у дитини та є фактором протекції щодо розвитку СПК.

Висновки:

1. Виявлено пряму взаємозалежність між рівнями особистісної тривожності та соматизації і вираженістю больового, диспептичного та особливо астеновегетативного синдромів у дітей з СПК. Це призводить до взаємопідсилення клінічних та психоемоційних симптомів та, як наслідок, до зниження ефективності лікування та погіршення якості життя пацієнтів.
2. Проведений кореляційний аналіз між рівнем тривожності та соматизації та всіма параметрами ВРС продемонстрував прямі зв'язки середньої сили, близькі за значеннями, що може вказувати на мобілізаційну фазу адаптаційної реакції.
3. У дітей з СПК відзначено пряму взаємозалежність середньої сили між кількістю перенесених психосоматичних розладів немовлят і дітей раннього віку і рівнем особистісної тривожності та соматизації у подальшому.
4. Несприятливі мікросоціальні чинники (схильність до соматизації у матері, частота відвідування лікарів дитиною >6/рік, частота відвідування лікарів мамою >6/рік, авторитарний стиль виховання мамою, гіперпротективний – батьком) є факторами ризику формування підвищеної особистісної тривожності та схильності до соматизації у дітей і, відповідно, виникнення

СПК. На противагу, теплі стосунки у сім'ї асоціюються із нижчим рівнем особистісної тривожності та соматизації у дітей як основної, так і контрольної груп.

Результати досліджень розділу 5 наведено в публікаціях:

1. Семен МО, Личковська ОЛ, Тиркус МЯ, Камінський ДВ, Єлісеєва ОП. Взаємозв'язок поліморфізму val158met гена *COMT* із тривожністю та варіабельністю ритму серця у дітей з синдромом подразненого кишківника. *Запорізький медичний журнал*. 2023. № 5(25). Ст. 439–446. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.5.278878>
2. Marta Semen, Olena Lychkovska, Ivanna Shymanska, Viktoriia Semen, Halyna Makukh. Relationship between homozygous 472AA *Catechol-O-Metyltransferase* (VAL158) genotype and intensity of pain syndrome and level of anxiety in children with irritable bowel syndrome. 2023. Vienna 15-18.05.2023. *ESPGHAN 55th Annual Meeting Abstracts. Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 76(S1) p 175. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003446>
3. Семен МО, Личковська ОЛ, Семен ВД, Єлісеєва ОП. Варіабельність ритму серця та особистісна тривожність у дітей з синдромом подразненого кишківника: чи є зв'язок? *Запорізький медичний журнал*. 2022. № 5(24). Ст. 547-555. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.256942>

РОЗДІЛ 6

РЕГРЕСІЙНА МОДЕЛЬ ЙМОВІРНОСТІ ВИНИКНЕННЯ СИНДРОМУ

ПОДРАЗНЕНОГО КИШКІВНИКА У ДИТИНИ З ПОЗИЦІЙ

БІОПСИХОСОЦІАЛЬНОЇ МОДЕЛІ МЕДИЦИНИ

У відповідності до БПС моделі медицини не існує єдиного етіологічного чинника, що призводить до розвитку СПК. Натомість, виникнення розладу залежить від індивідуальної комбінації різнорівневих біологічних, психоемоційних та психосоціальних факторів [184,254]. Таким чином, діагностика СПК повинна бути багатоосовою, що забезпечує вибір оптимальної індивідуалізованої лікувальної тактики з врахуванням усіх чинників ризику. Важливою є ідентифікація не лише факторів ризику, але й факторів протекції, оскільки вони служать своєрідною «опорою» у терапії. Завданням клініциста тоді є виділення тої групи взаємопов'язаних факторів, дію яких можна змінити, призначивши комплексну терапію, яка принесе найкращий ефект при найменших шкоді та затратах.

У ході виконання наукової роботи нами було відібрано 32 чинники, які за даними літератури та власних спостережень могли б впливати на виникнення СПК у дітей.

За допомогою методу логістичної регресії з покроковим включенням достовірних ознак за методом Вальда, нами було виокремлено 11 факторів, які мають достовірний вплив на виникнення СПК (таблиця 6.1).

Таблиця 6.1

Результати коефіцієнтів регресії щодо виникнення СПК у дітей

№ з/п	Фактори	Умовне позначення	Коефіцієнти регресії (β_i)
1.	Перші пологи	X_1	0,895
2.	Наявність психосоматичних розладів немовлят	X_2	1,474
3.	Обтяжений анамнез (ФГІР)	X_3	1,792

4.	Рівень тривожності	X_4	0,132
5.	Рівень соматизації	X_5	0,796
6.	Met\Met генотип (ген <i>COMT</i>)	X_6	0,830
7.	Зниження ТР (загальної ВРС)	X_7	0,0009
8.	Теплі стосунки в сім'ї	X_8	-1,302
9.	Демократичне виховання	X_9	-0,957
10.	Здорове харчування	X_{10}	-0,310
11.	Val/Met генотип (ген <i>COMT</i>)	X_{11}	-2,598
	Константа		-8,670

Встановлено, що перші сім аналізованих чинників ($X_1 - X_7$) є факторами ризику виникнення СПК у дітей: тобто при зростанні їхніх значень у конкретної дитини підвищується ризик появи розладу. Натомість чотири фактори ($X_8 - X_{11}$) мають превентивну дію щодо виникнення СПК у дітей: при зростанні їхніх значень у конкретної дитини знижується ризик появи розладу.

Для восьми з 11-ти факторів використано наступне кодування: 0 – відсутність даного фактору або 1 – його наявність. Натомість три фактори мали наступні градації: рівень особистісної тривожності (X_4) міг перебувати в діапазоні від 4 до 36 балів, рівень соматизації (X_5) в діапазоні від 0 до 21 бала, а показник ТР (загальної ВРС) (X_7) в діапазоні від 496 до 9800 ms^2 .

Достовірність моделі перевірено за допомогою методу ксі-квадрат, значення якого 144,02 вказує на те, що отримана модель є достовірною з вірогідністю помилки менше 0,1% ($p < 0,001$). R-квадрат Наделькеркеса (R Square Nadelkerkes) складає 0,925, тобто 92,5% дисперсії щодо виникнення СПК у дітей можна пояснити за допомогою включених у регресійну модель зазначених 11-ти чинників, а інші 7,5% залежать від чинників, які не включались в регресійний аналіз. Точність опрацьованої моделі склала 92,3%, специфічність – 94,0%, чутливість – 90,7%.

Таким чином підставивши у формулу результати, отримані за методом

логістичної регресії, нами було отримано значення T для визначення вірогідності виникнення СПК у дітей (1):

$$T = 0,895 * X_1 + 1,474 * X_2 + 1,792 * X_3 + 0,132 * X_4 + 0,796 * X_5 + \\ + 0,830 * X_6 + 0,0009 * X_7 - 1,302 * X_8 - 0,957 * X_9 - 0,310 * X_{10} - \\ - 2,598 * X_{11} - 8,670 \quad (1)$$

На основі отриманого значення T за формулою (2.1) надається змога розрахувати індивідуальний ризик виникнення СПК у кожної конкретної дитини.

Для кращого розуміння запропонованої моделі наводимо клінічний приклад 1. Хлопчик Іван Б. народився від перших пологів (код 1), мав психосоматичні розлади немовлят (малюкові кольки, зригування, закрепи) (код 1), мав обтяжений анамнез (ФГПР) (у матері СПК, в бабусі ФД) (код 1), рівень його особистісної тривожності становив 20 балів, рівень соматизації – 7 балів, Met/Met генотип гена *COMT* – не було виявлено (код 0); показник ТР (загальної ВРС) становив 950 мс²; теплих стосунків в сім'ї немає (код 0); стиль виховання відмінний від демократичного в обидвох батьків (у матері – авторитарний, у батька – гіперпротективний) (код 0); харчування у сім'ї нераціональне (домінування ультраобробленої їжі, часті переїдання) (код 0); виявлено Val/Met генотип гена *COMT* (код 1).

Підставивши дані в рівняння (1), отримуємо:

$$T = 0,895 * 1 + 1,474 * 1 + 1,792 * 1 + 0,132 * 20 + 0,796 * 7 + 0,830 * 0 + + 0,0009 * 950 \\ - 1,302 * 0 - 0,957 * 0 - 0,310 * 0 - 2,598 * 1 - 8,670 = 1,960$$

Підставивши отримане значення T у рівняння 2.1, отримуємо індивідуальний ризик виникнення СПК у цієї дитини залежно від встановлених факторів:

$$ВВ\ СПК = \frac{1}{1 + 2,718^{-1,960}} * 100\% = 87,65\%$$

Таким чином, у даного хлопчика отриманий результат ВВ СПК становить 87,65%, що перевищує межу 50,00%. Отже у нього прогнозується виникнення розладу. Подальше спостереження засвідчило, що у цього пацієнта розвинувся СПК, що вказує на правильність прогнозу.

Клінічний приклад 2. Хлопчик Назарій В. народився від других (не від перших) пологів (код 0), мав психосоматичні розлади немовлят (порушення сну, малюкові кольки) (код 1), мав обтяжений анамнез (ФГІР) (у батька ФД) (код 1), рівень його особистісної тривожності становив 11 балів, рівень соматизації – 0 балів, Met\Met генотип гена *COMT* – відсутній (код 0); показник ТР (загальної ВРС) становив 5500 мс²; в сім'ї були теплі стосунки (код 1) та демократичне виховання з боку обох батьків (код 1); харчування в сім'ї нераціональне (домінування ультраобробленої їжі) (код 0); Val/Met генотип гена *COMT* – не виявлено (код 0).

Підставивши дані в рівняння (1), отримуємо:

$$T = 0,895*0 + 1,474*1 + 1,792*1 + 0,132*11 + 0,796*0 + 0,830*0 + +0,0009*5500 - 1,302*1 - 0,957*1 - 0,310*0 - 2,598*0 - 8,670 = -1,261$$

Підставивши отримане значення Т у рівняння 2.1, отримуємо індивідуальний ризик виникнення СПК у цієї дитини залежно від встановлених факторів:

$$\text{ВВ СПК} = \frac{1}{1+2,718^{1,261}} * 100\% = 22,08\%$$

Таким чином, у даного хлопчика отриманий результат ВВ СПК становить 22,08%, що не перевищує межу 50,00%. Отже у цієї дитини не прогнозується виникнення розладу. Подальше спостереження засвідчило, що у цієї дитини не розвинувся СПК, тобто наш прогноз справдився.

Підсумовуючи, для створення регресійної моделі нами було відібрано 11 найбільш вагомих факторів, що дозволяє з високою достовірністю спрогнозувати ймовірність розвитку СПК у дитини. Що важливо, більшість з наведених чинників, окрім визначення функціонального поліморфізму val158met гена *COMT*, може виявити лікар вже на первинній ланці. Це має дуже важливе значення для ранньої

діагностики СПК, а також може бути використаним лікарем для профілактики розвитку розладу у подальшому. Окрім цього, дана регресійна модель враховує не лише соматичні, але й психосоціальні та психоемоційні фактори ризику та протекції, адже саме такий мультидисциплінарний підхід до пацієнта з СПК є запорукою його ефективного менеджменту.

Висновок:

Запропонована нами регресійна модель включає 11 найбільш вагомих як соматичних, так і психоемоційних та психосоціальних факторів ризику і протекції, що дозволяє з високою достовірністю спрогнозувати ймовірність розвитку СПК у дитини. Точність опрацьованої моделі склала 92,3%, специфічність – 94,0%, чутливість – 90,7%.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

На сьогодні не викликає сумніву, що ФГПР виникають в результаті комплексної та реципрокної взаємодії різних за своєю природою факторів ризику та протекції, а не як наслідок лінійного етіопатогенетичного процесу [196]. Згідно з БПС моделлю медицини, виникення хвороби відбувається у результаті взаємодії тіла, психіки та оточення. До біологічних (тілесних) чинників відносять генетичну схильність, патогенну дію мікроорганізмів, реактивність макроорганізму, попередньо перенесені захворювання та інші. До психічних – емоційні розлади (депресія, тривога), негативне мислення, порушення самоконтролю. До середовищних (соціальних) – соціально-економічний статус, культуральні та релігійні особливості, рівень освіти, тощо. БПС підхід став основою для цілісного сприйняття людини не лише щодо формування хвороб, але й у її розвитку (що є реалізацією генетичної програми), котрий відбувається за певних умов зовнішнього середовища.

Відповідно до схеми патогенезу ФГПР, запропонованої Drossman [9], «накопичення» факторів ризику починається у ранньому дитинстві, коли формується взаємодія між фізіологічною та психологічною ланками патогенезу розладів. Проведені нами дослідження дозволили окремо виділити перинатальні фактори ризику виникнення СПК у дітей, а саме родорозрішення шляхом кесаревого розтину, перші за порядком пологи та короткотривале грудне вигодовування, які асоціювались із підвищеним ризиком розвитку СПК у дитини. Щодо перших за порядком пологів, то саме вони частіше пов'язані з тривожністю матері, що виникає внаслідок її нової соціальної ролі [197]. Окрім того, I пологи асоціюються з вищою частотою виникнення післяпологового депресивного епізоду [198]. Домінування в емоціях матері суму, тривоги, страху робить її емоційно недосяжною для дитини, що, в свою чергу, веде до порушення взаємодії в діаді мати – дитина та затримки формування саморегуляції дитини.

Як відомо, стрес, перенесений у перинатальному періоді, може призводити до порушення ноцицепції та виникнення у подальшому феномену вісцеральної

гіперчутливості [199,200]. Наукові дослідження, проведені на тваринних моделях, демонструють, що порушення нутритивного статусу у пренатальному періоді, а також вплив стрес-факторів у неонатальному періоді можуть призводити до порушення фізіологічних функцій кишківника [201,202]. У когортному ретроспективному дослідженні Olén та співавт. виявили, що оперативне родорозрішення в анамнезі асоціювалось з дещо вищим ризиком розвитку СПК [200]. Однак, що цікаво, автори не відзначили зв'язку між неонатальним та респіраторним дистресом та вищою ймовірністю виникнення СПК [200]. Натомість, Raslau та співавт. знайшли взаємозалежність між низькою масою тіла при народженні та вищим ризиком розвитку СПК [203]. Waehrens та співавт. відзначили, що кесарів розтин, мала маса тіла при народженні, а також порушення розвитку плода є факторами ризику щодо виникнення СПК у подальшому [53]. У нашому дослідженні також виявлено ряд несприятливих чинників перинатального періоду,

Несприятливі події раннього дитинства (early adverse life events), які включають травматичний досвід, що може бути спричинений фізичним та сексуальним насильством, перенесеними захворюваннями, чи травмами, також суттєво підвищують ризик виникнення СПК у дитини та мають вплив на інтенсивність клінічних симптомів і якість життя пацієнтів [204,205]. Вважається, що цей взаємозв'язок забезпечується епігенетичними механізмами, які призводять до порушення нейрорегуляторних систем на осі «кишківник – ЦНС», що мають безпосередній вплив на основні фізіологічні функції кишківника [52]. Нами встановлено, що такі розлади регуляції немовлят та дітей раннього віку, як малюкові кольки, порушення сну, закрепи та порушення фізичного розвитку (паратрофії) є факторами ризику щодо виникнення СПК у подальшому. Не виявлено достовірного зв'язку між наявністю в анамнезі зригувань, відмови від їжі, порушень психомоторного розвитку та підвищеним ризиком розвитку СПК. У літературі є невелика кількість праць, які присвячені вивченню цього питання, до того ж, у переважній більшості із них йде мова лише про малюкові кольки. Зокрема, ряд авторів відзначили взаємозв'язок між малюковими кольками та підвищеним

ризиком розвитку СПК у дітей у віці старше 4 років [56,206,207]. До того ж, Indrio та співавт. підкреслили, що наявність регургітації та функціонального закрепку у немовлят також асоціюється із підвищеним ризиком виникнення СПК у подальшому [207]. Це можна пояснити спільними патофізіологічними механізмами, такими як порушення мікробіому та субклінічним запаленням у кишківнику [56]. Окрім того, у ранньому дитинстві вагому роль відіграють і психосоціальні (сімейні) фактори. Часто батькам, діти яких страждали від кольок, є притаманними надмірна тривожність, схильність до соматизації, депресії, які, в свою чергу, підвищують ймовірність виникнення СПК у дитини [56,208].

Мікросоціальні, тобто сімейні, фактори є особливо важливими у педіатричній практиці, оскільки мають вплив як на соматичне, так і на психоемоційне здоров'я дитини. Wachrens та співавт. відзначили ряд мікросоціальних чинників, що асоціюються із підвищеним ризиком розвитку СПК у дитини, а саме: молодий вік матері, розлучення батьків, низький рівень освіти матері, тривожність та депресія у батьків [53]. Van Tilburg та співавт. виявили, що СПК часто носить сімейний характер, це можна пояснити психосоціальною трансмісією симптомів від батьків до дітей [50]. Також Zeevenhooven та співавт. відзначили відмінності стану соматичного здоров'я, а також стилів виховання у батьків дітей з ФГПР при порівнянні із групою контролю [172]. Наші результати назагал відповідають літературним даним, зокрема, нами доведено, що обтяжений анамнез щодо ФГПР та органічної патології травної системи, схильність до соматизації у матері, частота відвідування лікарів дитиною та мамою >6/рік, авторитарний стиль виховання мамою, гіперпротективний – батьком, часті переїдання та наявність харчових непереносимостей підвищують ймовірність розвитку СПК у дитини. Щодо схильності до соматизації, її найчастіше виявляли і у матері, і у дитини, при цьому, крім високого індексу соматизації, виявляли інші критерії соматизованого розладу, а саме часте відвідування лікарів дитиною та мамою (>6/рік), невизнання ролі психоемоційних чинників у виникненні симптомів, наполегливий пошук соматичної причини симптомів, феномен соматосенсорного підсилення. Слід зазначити, що особливо важливою є вчасна

діагностика схильності до соматизації у дітей, оскільки результати психотерапевтичного лікування розладів цього спектру у дітей набагато кращі, ніж у дорослих.

Стосовно мікросоціальних факторів протекції щодо виникнення СПК, то нами знайдено лише декілька досліджень, в яких йде мова лише про емоційне тепло в сім'ї [51,175]. Натомість, ми виявили більшу кількість протективних чинників, що включали, окрім теплих стосунків в сім'ї, також народження від других-третьох за порядком пологів, відсутність психосоматичних розладів немовлят і дітей раннього віку та демократичний стиль виховання обох батьків.

Що цікаво, несприятливі події раннього дитинства не лише асоціюються із підвищеним ризиком виникнення СПК, але й мають вплив на стан психоемоційного здоров'я дитини. Нами відзначено, що у пацієнтів з СПК була пряма взаємозалежність між кількістю перенесених психосоматичних розладів немовлят та дітей раннього віку і рівнем особистісної тривожності та соматизації у подальшому. Ба більше, наявність таких мікросоціальних чинників, як схильність до соматизації у матері, частота відвідування лікарів дитиною >6/рік, частота відвідування лікарів мамою >6/рік, авторитарний стиль виховання мамою, гіперпротективний – батьком, не лише підвищують ймовірність розвитку СПК, але й асоціюються з вищим рівнем тривожності та соматизації у дитини. Несприятливі події раннього дитинства впливають на нейропластичність та функції ЦНС, що має безпосередній вплив на фізичне та ментальне здоров'я дитини [209]. На сьогодні доведено, що стрес, перенесений в періоді раннього дитинства, є фактором ризику щодо виникнення тривожного розладу, депресії та схильності до соматизації [192,210].

А, як відомо, СПК є стрес-чутливим розладом, тобто психоемоційні та психосоціальні фактори відіграють вагомую роль в патогенезі його виникнення. Зокрема, такі психологічні особливості індивіда, як підвищена тривожність, депресивний синдром, схильність до соматизації, катастрофізації мислення, тощо, мають вплив на розвиток феномену вісцеральної гіперчутливості, що є однією з ключових ланок у розвитку СПК [170]. У всіх пацієнтів основної групи нами було

виявлено суттєво вищий рівень особистісної тривожності та соматизації у порівнянні з контролем, що узгоджується із даними літератури та доводить важливе значення психоемоційних порушень у маніфестації розладу. Проте, при аналізі цих показників в залежності від клінічного варіанту СПК (за домінуючим типом випорожнень) ми не отримали достовірних відмінностей. Тому цікаво було простежити дані інших досліджень та порівняти їх з отриманими нами результатами. Зокрема, Fournier та співавтори продемонстрували, що в дорослих пацієнтів з СПК істотно підвищені показники особистісної тривожності та алекситимії, однак їх залежність від домінуючого типу випорожнень не представлена [58]. Інше дослідження, проведене Cho та співавторами, виявило вищий рівень тривожності та депресії, а також зниження якості життя в дорослих пацієнтів з СПК в порівнянні з контролем, особливо в групі хворих з домінуванням закрепів (IBS-C) [211]. Натомість, Mearin та співавтори відзначили вищі показники тривожності та депресії саме в групі пацієнтів із чергуванням закрепів та проносів (IBS-M) [212]. На противагу, Ford та співавтори не встановили залежності між рівнем тривожності та депресії і клінічним субтипом розладу, однак спостерігали дещо вищий показник соматизації в групі пацієнтів з чергуванням закрепів та проносів (IBS-M) [213]. Що стосується дитячої популяції, то в літературі знайдено значно меншу кількість подібних досліджень. Зокрема, Hollier та співавтори виявили підвищений рівень тривожності, схильності до депресії, соматизації та катастрофізації мислення у дітей з СПК [46]. Інше дослідження, проведене Rutten та співавторами, які вивчали психологічні характеристики дітей з СПК та функціональною диспепсією, не продемонструвало істотних відмінностей ні при порівнянні пацієнтів з цими розладами, ні при аналізі клінічних варіантів СПК [93]. Отже, підсумовуючи, слід зазначити, що ні отримані нами результати, ні більшість літературних джерел не довели наявності зв'язку між психологічним статусом пацієнтів з СПК та домінуючим типом випорожнень.

Цікаві результати нами отримано при дослідженні рівня тривожності та соматизації в наших пацієнтів в залежності від характеру провокуючого фактору дебюту розладу. Аналогів такого дослідження в літературі нами не знайдено. Як

виявилось, діти з стрес-асоційованим СПК мали достовірно вищий рівень особистісної тривожності ($p=0,0006$) та соматизації ($p=0,05$), аніж пацієнти з постінфекційним варіантом розладу. Таким чином, отримані результати доводять, що при вивченні анамнезу дуже важливо встановити природу тригерного фактору в розвитку СПК, оскільки це безпосередньо впливає на лікувальну тактику. Зокрема, комплексна індивідуалізована схема терапії пацієнтів із стрес-асоційованим СПК повинна включати психотерапію, психофармакотерапію та системне сімейне консультування.

Окрім того, ми виявили прямий зв'язок середньої сили ($r=+0,69$, $p<0,0001$) між показниками особистісної тривожності та соматизації у пацієнтів. Подібні результати отримали Hollier та співавтори, вони спостерігали пряму кореляцію між рівнем тривожності, депресії, соматизації та катастрофізації сприйняття болю у дітей з СПК [46]. Цікаво, що в нашому дослідженні не встановлено достовірних взаємозв'язків між показниками тривожності та соматизації у практично здорових дітей ($r=+0,12$, $p=0,44$). Саме у дітей з СПК (можна припустити, що і при інших ФГПР) поява нових клінічних симптомів, для яких не виявлено органічних причин, ще більше підвищує рівень тривожності, яка, в свою чергу, також збільшує кількість та інтенсивність соматичних скарг. Як наслідок, виникає так зване «замкнуте коло» (*circulus vitiosus*), коли обидва феномени, взаємодоповнюючись, сумарно значно знижують ефективність лікування та погіршують якість життя пацієнтів. Своєю чергою, негативні емоції та психологічний статус впливають на порушення нейрогуморальної регуляції осі «кишківник – ЦНС», що є ключовим в патофізіології СПК [170,214].

Високий рівень стійкої особистісної тривожності тісно пов'язаний з дисфункцією АНС. Основна функція АНС – адаптація органів і систем до змінних умов зовнішнього середовища. Ця функція реалізується шляхом активації симпатичного чи парасимпатичного відділів нервової системи, залежно від потреби організму, згодом настає компенсаторне підвищення тону іншої частини АНС. З цим, очевидно, пов'язані розбіжності даних різних авторів щодо переважання тону симпатичної чи парасимпатичної нервової системи при ФГПР у дітей. Цим

можна також пояснити змінну клініку в окремого пацієнта з перебігом захворювання. Іноді у них переважають закрепи, іноді – проноси, більш чи менш інтенсивний біль, роздуття. Такі періоди дисбалансу, а згодом рівноваги, однак на іншому рівні, який вимагає більшої напруги адаптаційних механізмів.

Отже, на сьогодні доведено вагому роль хронічного стресу та психологічних особливостей індивіда (тривожності, депресії, соматизації, тощо) та автономної дисфункції, але чіткі механізми їх синергії та комплексного впливу потребують поглибленого вивчення. Вирішення такого завдання зумовлює необхідність відповідних інструментів науково-практичного дослідження. На сьогодні ВРС використовується не лише традиційно для оцінки стану АНС та автономного балансу, але й потенціалу стресостійкості (адаптаційного), який формується на основі функціонально-метаболічного резерву організму [215-218]. Причому, вищі значення часових і спектральних параметрів ВРС асоціюються із вищим адаптаційним потенціалом, необхідним для підтримки фізичного та психоемоційного здоров'я.

Значне поширення СПК серед дорослого та дитячого населення за останнє десятиліття зумовлює появу наукових праць, що вивчають взаємозв'язки між психоемоційним дистресом та ВРС у хворих із СПК. В дослідженні, проведеному Fournier et al., 2018 у дорослих пацієнтів із СПК виявлено підвищення ЧСС, дефіцит парасимпатичної активності та суттєво вищий рівень особистісної тривожності у порівнянні з контролем [58]. Ще менше вивченим є це питання у дитячій популяції. Chelimsky et al., 2019 виявили знижену кардіовагальну модуляцію (за оцінкою абсолютних значень LF- та HF- амплітуд в структурі спектру та автономного балансу) в підлітків із СПК віком 11-21 років порівняно із контролем [114]. Репрезентативним є дослідження Jarett et al., в якому оцінювали параметри ВРС та показники психологічного дистресу у дітей 7-10 років. Виявлено підвищений рівень особистісної тривожності, депресії та соматизації у хворих дітей, особливо дівчаток. Натомість параметри ВРС принципово не відрізнялись у порівнянні з контролем, попередньо виявлено лише негативну кореляцію між парасимпатичною активністю та показниками психологічного дистресу в дівчаток [113]. Що

стосується соматизації, то таких досліджень в літературі знайдено лише декілька. Зокрема, Laederach-Hofmann та співавтори виявили, що у 62 % пацієнтів із соматоформним розладом діагностовано ознаки автономної дисфункції, однак, у їхньому дослідженні не вказано її зв'язок із інтенсивністю клінічних симптомів та рівнем соматизації [219].

Аналіз літературних даних показав, що автори в основному акцентували увагу на ролі симпатичного (LF) та парасимпатичного (HF) компонентів та автономного балансу (LF/HF). Переважно дослідники не враховують VLF-компоненту в структурі спектру, який відображає в основному гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикотропну (ГТАК) вісь регуляції. На нашу думку, аналіз всіх компонентів спектру, навіть в умовах коротких 5-хвилинних записів, може надати детальнішу інформацію про функціональний стан осі «кишківник-ЦНС» (gut↔brain axis).

У пацієнтів із СПК нами виявлено вищу ЧСС і, відповідно, суттєве (в 2,2 рази) зниження загальної спектральної потужності (TP) ВРС у порівнянні з контролем, що також виявлено іншими дослідниками [58,113,114]. На відміну від дітей 6-12 років, у підлітків з СПК, при порівнянні з контролем, відзначено менш істотні відмінності часових та спектральних параметрів ВРС, що можна пояснити більш зрілими адаптаційними реакціями у цій групі пацієнтів.

Аналіз внутрішньої структури спектру у дітей з СПК продемонстрував зниження всіх частотних компонент, але найбільш виражене для LF-коливань (активність симпатичної АНС). Ці дані особливо важливі з огляду на те, що дітям такого віку притаманна переважна симпатикотонія. Відповідно, виявлена недостатність симпатичної активності знижує потенціал стресостійкості організму, що може погіршувати клінічний перебіг СПК у дітей. Натомість в літературі в основному акцентується увага на дефіциті парасимпатичної ланки регуляції (HF-коливань). На нашу думку, таку відмінність отриманих даних можна пояснити особливостями підходу до спектрального аналізу ВРС. Включення нами в аналіз VLF-коливань дозволило прицільніше оцінити частку кожного компоненту

спектру в сумарній регуляції, включно із центральними гуморальними та автономними механізмами для оцінки ефективності функціонування осі «кишківник-ЦНС». Показник автономного балансу (LF/HF) у пацієнтів із СПК в основному не відрізняється від контролю, тому аналіз абсолютних значень всіх частотних компонентів спектру дозволяє детальніше оцінити ефективність функціонального стану АНС. Це має відношення як і до функціональної активності АНС, так і до ефективності функціонально-метаболічного резерву, який залучається у відповідь на дію стресорів різного генезу, в тому числі психологічних. Особистісна тривожність та схильність до соматизації, які детермінуються як генетичною схильністю, так і набутими чинниками, зокрема впливом хронічного стресу, залучені в патогенетичні механізми виникнення СПК і можуть призводити до зниження ВРС [170,220,221]. Тому нам було цікаво простежити взаємозв'язок між рівнем тривожності та рівнем соматизації і часовими та спектральними параметрами ВРС у дітей основної та контрольної груп. Слід додати, що в літературі є достатньо досліджень, де вивчають ВРС та психоемоційні особливості пацієнтів із ФГПР, однак аналіз їх взаємозв'язків зустрічається лише в поодиноких роботах [58,113]. До того ж, переважно вивчають корелятивні зв'язки між психоемоційними особливостями пацієнтів та високочастотним компонентом спектру (HF), не беручи до уваги інші спектральні, а також часові параметри ВРС. Виявилось, що особистісна тривожність корелює зі всіма досліджуваними показниками ВРС, причому встановлені зв'язки є прямими та середньої сили в дітей із СПК. Натомість у контрольній групі кореляції були в основному слабшими та недостовірними.

Що стосується соматизації, то в основній групі нами також було відзначено пряму взаємозалежність між її рівнем та більшістю із досліджуваних часових та спектральних параметрів ВРС. Зв'язок соматизації з дисфункцією АНС можна пояснити феноменом алекситимії (α – заперечення; *lexia, lexis* – читати, слово; *thymia* – душа, емоція) – «немає слів для почуттів» за Р. Sifneos (1972). Для алекситимії притаманне утруднення усвідомлення та вербального вираження

почуттів, «операторне» мислення, яке асоціюється із бідністю символізації, орієнтацією на деталі зовнішніх подій, а не на внутрішніх переживаннях, складністю диференціації емоцій і тілесних відчуттів [184,222]. Будь-яка емоція переживається на 3 рівнях: з лімбічної системи (власне «емоційного мозку») збудження каналізується в префронтальні зони кори, що забезпечує усвідомлення емоції та вираження її в символічній вербальній формі (когнітивно-раціональний рівень) та центральні відділи АНС, що забезпечує сомато-вегетативний компонент емоції (зміна забарвлення шкіри, частоти серцевих скорочень, АТ, потовиділення тощо). Якщо активних синапсів, які забезпечують зв'язок лімбічної системи з префронтальною корою недостатньо (тобто опрацювання емоцій на когнітивному рівні затруднене), посилюється вегетативний компонент, що потенційно може призводити до розвитку автономної дисфункції [21,184,223].

Очевидно, що такі відмінності у характері кореляційних зв'язків можна пояснити різними адаптаційними можливостями і станом регуляторних механізмів у хворих та здорових дітей. Цікаво, що ЧСС, яка фактично є базою для формування ВРС, негативно корелює із рівнем тривожності, що, на нашу думку, може свідчити про зниження ВРС і тенденцію до низьковаріабельної ваготонії. Остання, особливо в дитячому організмі, який характеризується незрілістю нейрогуморальних регуляторних механізмів, може бути фактором ризику виникнення автономної дисфункції і, як наслідок, порушень взаємодії між кишківником та ЦНС. Натомість для ефективної відповіді організму на подразник будь-якого генезу оптимальною є висока активність АНС, але із збереженням балансу та реципрокних взаємодій між двома її ланками: симпатичною та парасимпатичною. Такий функціональний стан відображається високою ВРС (дисперсія серцевого ритму за рахунок синусової дихальної аритмії) і забезпечує ефективну стресостійкість організму [169,216]. Саме порушення адаптаційного потенціалу і є несприятливим фоном для виникнення та прогресування СПК, а також підвищення рівня особистісної тривожності (рис. 1).

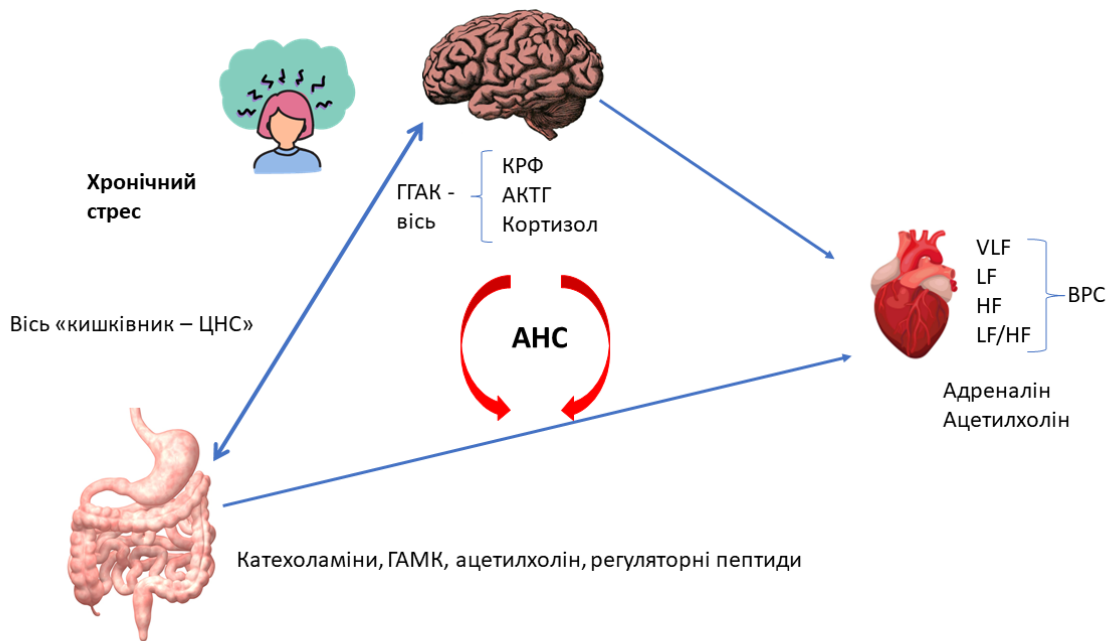


Рис. 4. ВРС як індикатор порушень нейрогуморальної регуляції осі «кишківник - ЦНС»

Як результат, виникає замкнуте коло (*circulus vitiosus*) порушень регуляторних взаємодій на осі «кишківник – ЦНС». Проведене дослідження доводить взаємозв'язок нейрофізіологічних та психологічних процесів, тому в лікуванні ФГПР, крім загальноприйнятої медикаментозної терапії, слід передбачити вплив на різні компоненти системи стресу (застосування релаксаційних методик, дихальних вправ, когнітивної та поведінкової психотерапії).

Окрім того, автономна дисфункція та хронічний стрес також асоціюються із порушенням метаболізму нейротрансмітерів, зокрема катехоламінів. Є літературні дані про вплив функціонального поліморфізму *val158met* гена *COMT* на психоемоційне здоров'я пацієнтів, зокрема на виникнення розладів харчової поведінки, obsesивно-компульсивного та біполярного розладів, розладу дефіциту уваги, тощо [224,225]. Наше дослідження продемонструвало суттєві відмінності у розподілі генотипів при порівнянні дітей основної та контрольної груп. Гетерозиготний генотип Val/Met достовірно частіше виявляли у практично

здорових дітей, що узгоджується із даними літератури, зокрема Karling та співавт. також довели протективний характер гетерозиготи у виникненні СПК в пацієнтів як чоловічої, так і жіночої статі [74]. Серед обстежених нами дітей з СПК частіше зустрічались гомозиготні генотипи Val/Val та особливо Met/Met, при цьому не знайдено достовірних відмінностей в залежності від домінуючого типу випорожнень. У дослідженні, проведеному серед дорослих китайців із СПК, також частіше визначали генотип Met/Met, аніж у групі контролю, особливо у пацієнтів із переважанням проносів [226]. Натомість Karling et al. виявили зв'язок між Val/Val генотипом та СПК, особливо при варіанті з переважанням проносів (СПК – D) [74].

Як відомо, функціональний поліморфізм val158met гена *COMT* впливає на психоемоційні особливості індивіда, а також на чутливість до дії больових подразників [227,228]. У пацієнтів з генотипом Met/Met нами відзначено найвищу інтенсивність больового синдрому. В дослідженні Martínez-Jauand та співавт., проведеному серед пацієнтів з фіброміалгією, також виявлено, що для осіб з генотипом Met/Met була характерною вища чутливість до дії больових подразників [229]. Саме пацієнтам з генотипом Met/Met, який асоціюється із найнижчою ферментативною активністю *COMT*, притаманне сповільнення деградації катехоламінів, що призводить до компенсаторного зниження концентрації ендогенних антиноцицептивних нейропептидів та проявляється порушенням ноцицепції [72,230].

Зауважимо, в літературі представлені суперечливі результати стосовно впливу функціонального поліморфізму val158met гена *COMT* на рівень тривожності. Зокрема, Niarchou та співавтори не відзначили взаємозв'язку між тим чи іншим генотипом та виникненням тривожних розладів у дітей 8-12 років [231]. На противагу, McGrath та співавтори виявили, що у здорових жінок гомозиготний генотип Val/Val асоціювався із підвищеним ризиком тривожно-фобічних розладів (OR=1,99, 95% CI=1,17–3,40) [232]. Натомість, дослідження Fernández-de-Las-Reñas та співавторів, проведене серед жінок з хронічною мігренню, продемонструвало істотний вищий рівень тривожності та депресії саме в групі

пацієнтів із гомозиготним генотипом Met/Met [233]. Подібні дані отримали Najj та співавтори, що відзначили вищий рівень тривожності та депресії у жінок з раком молочної залози із гомозиготним генотипом Met/Met [234]. Результати нашого дослідження також демонструють достовірно вищий рівень особистісної тривожності ($p=0,048$) у дітей з СПК з генотипом Met/Met, порівняно із Val/Val та Val/Met. Ймовірно, це можна пояснити найнижчою активністю ферменту COMT у даній групі, що призводить до порушення утилізації катехоламінів, надмірне накопичення яких є фактором ризику у виникненні стрес-асоційованих порушень, в тому числі тривожності [179].

Що стосується соматизації, то, незважаючи на відсутність достовірних відмінностей, її рівень був дещо вищим у дітей з СПК із генотипом Met/Met. Ikarashi та співавт. також не виявили істотних відмінностей при порівнянні рівня алекситимії у практично здорових дорослих в залежності від генотипу, однак, лише в носіїв генотипу Met/Met відзначено прямий кореляційний зв'язок між індексом алекситимії та рівнем настороженості до больових відчуттів (pain vigilance) [235]. Також є дані про те, що для осіб з генотипом Met/Met є притаманними більш виражені труднощі у вербалізації власних емоцій [236]. Однак у метааналізі, проведеному Yang та співавт., при аналізі 10 наукових досліджень не виявлено чіткої взаємозалежності між алекситимією та функціональним поліморфізмом val158met гена *COMT* [237]. Таким чином, вважаємо, що виникнення схильності до соматизації меншою мірою залежать від генетично детермінованої функціональної активності ферменту COMT.

Окрім того, ми проводили вивчення особливостей ВРС відповідно до функціонального поліморфізму val158met гена *COMT*, що є малодослідженим, фактично таких праць нами знайдено лише декілька. Зокрема, Mueller та співавтори виявили, що у відповідь на дію стрес-фактора для дітей з гомозиготним генотипом Val/Val було характерним більш стрімке зниження ВРС (за параметром RMSSD), а також її повільніше відновлення, порівняно з генотипом Met/Met [73]. Натомість, Chang та співавтори відзначили, що у молодих людей з генералізованим тривожним

розладом, які мали хоча б одну Met алель, була нижчою парасимпатична активність (амплітуда HF-коливання), що до того ж асоціювалась із вищим рівнем тривожності, аніж в обстежуваних з гомозиготним генотипом Val/Val [238].

Слід відзначити, що несвоєчасна елімінація адреналіну та норадреналіну, які одночасно є і нейротрансмітерами, і гормонами, може провокувати додаткове поглиблення стресу. Фермент інактивації катехоламінів COMT є одним із ключових модуляторів активності симпатoadреналової системи, що значною мірою детермінує ефективність реакції-відповіді організму на дію стресорів [239]. Отже, генетично детермінована активність COMT може мати вагомий вплив на формування потенціалу стресостійкості організму. Варто звернути увагу, що за умови низької ферментативної активності COMT елімінацію катехоламінів більшою мірою забезпечують інші метаболічні шляхи, деякі з яких зображені на рисунку 2.

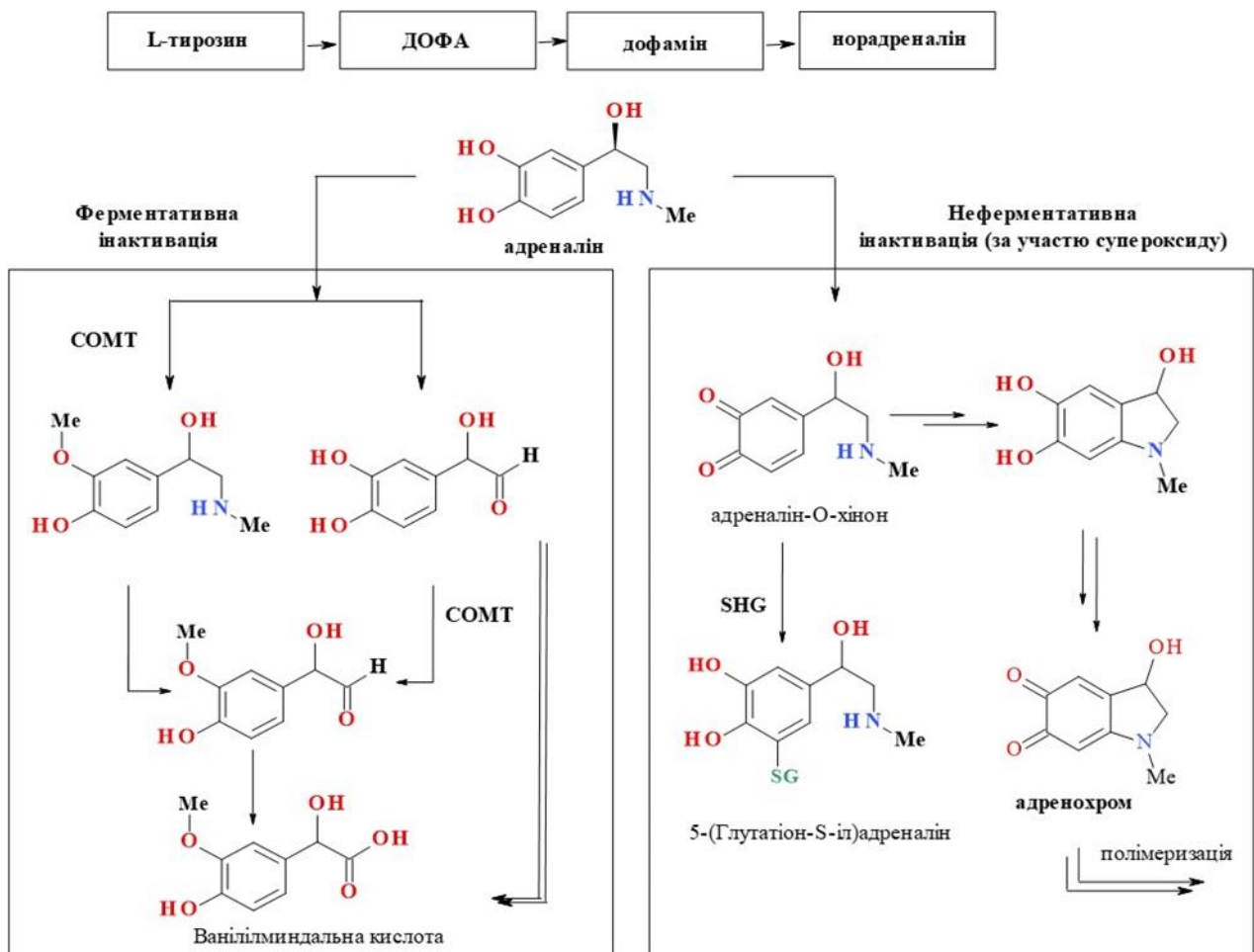


Рис. 2. Основні напрямки інактивації катехоламінів (адреналіну), адаптовано за [66,241].

Залучення неферментативного механізму окиснення катехоламінів до адренохрому (хіноїдна оксидація адреналіну) за участю супероксиду може бути причиною неконтрольованого характеру вільнорадикальних реакцій та поглиблення окисного стресу [67,240].

Найнижча активність СОМТ, як відомо, призводить до тривалої циркуляції катехоламінів в крові та клітинах-ефекторах і таким чином може провокувати поглиблення хронічного стресу. За таких умов до інактивації катехоламінів долучаються ще й інші метаболічні шляхи, зокрема неферментативна інактивація за участю вільних радикалів (рис. 2). Як наслідок, утворені при хіноїдній оксидації реактивні недоокислені метаболіти в свою чергу можуть бути тригером нових норадренергічних/адренергічних реакцій («стрес на стрес») [66,69,242]. За таких умов ВРС формується переважно за рахунок симпатичної нервової системи (LF) та центральних церебральних впливів (VLF), з певним дефіцитом HF-коливань (активність парасимпатичної нервової системи). Саме таку внутрішню структуру спектру ми виявили у пацієнтів з генотипом Met/Met, що також підтверджується іншими авторами [238]. Тривале напруження адаптаційних реакцій призводить до порушення стресостійкості організму та може бути підставою істотно вищого рівня особистісної тривожності в пацієнтів даної групи. При цьому ВРС, яка є чутливим маркером хронічного стресу, зазнає зниження, а у внутрішній структурі зменшується амплітуда HF-коливань, з переважанням VLF- та LF-коливань. Цікаво, однак, що при проведенні кореляційного аналізу у дітей з генотипом Met/Met ми виявили слабкий взаємозв'язок між показниками ВРС та тривожності. Повна відсутність кореляції з параметром LF в цій групі може бути пояснена не лише найнижчою активністю СОМТ, але й більшим залученням інших метаболічних шляхів елімінації катехоламінів, особливо хіноїдної оксидації (рис. 2).

На противагу, діти з гомозиготним генотипом Val/Val мали найвищу загальну ВРС та домінуючий відсоток HF-коливань у структурі спектру. Найвища ферментативна активність COMT, яка за даними літератури притаманна цій групі, може бути причиною надмірно швидкої елімінації катехоламінів [66,71]. Останнє, в свою чергу, спричиняє певний дефіцит норадренергічних/адренергічних впливів у забезпеченні ефективної реакції-відповіді організму на дію стресорів. Це підтверджується низьким відсотком LF-коливань у структурі спектру ВРС та значним порушення автономного балансу у пацієнтів. До того ж, кореляційний аналіз виявив, що особистісна тривожність в цій групі значною мірою залежала не тільки від симпатичної ланки АНС, але й також була тісно пов'язаною з центральними церебральними впливами. Однак, варто відзначити високу парасимпатичну активність (за параметрами RMSSD та HF), яка може бути підставою для ефективнішого відновлення функціонально-метаболічного резерву організму. Подібні результати одержали Chang та співавтори, що також виявили у обстежуваних з генотипом Val/Val вищу парасимпатичну активність (HF), та відповідно нижчий рівень тривожності, порівнюючи із носіями Met алелей [238].

В свою чергу, в групі дітей з гетерозиготним генотипом Val/Met, для якого характерна проміжна активність ферменту COMT, відзначили найнижчий рівень тривожності. Однак, аналіз структурних компонент ВРС виявив досить високий ступінь залучення центральних церебральних впливів (VLF) та тенденцію до зниженої активності автономної ланки регуляції (LF та HF). Безумовно, саме такий розподіл спектральних показників зумовив низьку загальну ВРС (за параметром TP). Ба більше, виявлений сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнем тривожності та показником LF вказує на певну напруженість механізмів регуляції ВРС симпатичною нервовою системою.

Підсумовуючи, проведений нами аналіз впливу функціонального поліморфізму rs 4680 гена *COMT* на рівень особистісної тривожності і на ВРС виявив ряд особливостей, важливих для кращого розуміння порушень цереброінтестинальної взаємодії та стресостійкості у дітей з СПК. Найвищий

рівень особистісної тривожності та дефіцит HF-коливань у структурі спектру ВРС пацієнтів з генотипом Met/Met, пояснюється, припускаємо, тривалою циркуляцією катехоламінів та їх недоокислених метаболітів, що провокує поглиблення стрес-асоційованих розладів [69,242]. Цікаво, що в пацієнтів з генотипом Val/Val ми спостерігали відмінну структуру спектру ВРС: високий відсоток HF-коливань і, як наслідок, виражений зсув автономного балансу (LF/HF) з домінуванням парасимпатичної активності. Як правило, така ВРС асоціюється із вищою стресостійкістю, зниженою реактивністю, і відповідно нижчим рівнем тривожності у цій групі. Натомість, в осіб з гетерозиготним генотипом Val/Met ми виявили ще інші особливості ВРС, які відображали знижену стресостійкість, спричинену недостатньою активністю АНС та, як наслідок, посиленням центральних церебральних впливів (VLF). Загалом наші результати можуть бути використані для удосконалення існуючих схем лікування СПК у дітей, доповнюючи їх різними засобами активаційної терапії, психотерапією, психофармакотерапією.

На сьогоднішній день доведено, що локальне субклінічне запалення, спричинено нейроімунною модуляцією кишкових функцій, є вагомим патофізіологічним механізмом виникнення СПК, а, отже, фекальний кальпротектин може слугувати інформативним та неінвазивним маркером оцінки ступеня запальних змін в кишківнику [83,97]. Як зазначалось вище, у половини обстежених нами пацієнтів було виявлено підвищений рівень кальпротектину в калі (середнє значення $62,8 \pm 59,7$ мкг/г калу), що відповідає даним літератури. Зокрема Choi та співавт. відзначили підвищення фекального кальпротектину у дітей з СПК порівняно із контролем ($83,5 \pm 164,7$ мкг/г калу проти $17,8 \pm 10,9$ мкг/г калу) [98]. Також дослідження Shulman та співавт. продемонструвало вищий показник фекального кальпротектину в групі дітей із СПК порівняно із контрольною ($65,5 \pm 75,4$ мкг/г калу проти $43,2 \pm 39,4$ мкг/г калу) [102].

За даними Hanning та співавт. порушення бар'єрної функції кишківника відіграє особливу роль при СПК з переважанням проносів, а також при постінфекційному варіанті розладу [243]. При аналізі рівня кальпротектину в калі

у залежності від домінуючого типу випорожнень нами відзначено практично удвічі вищий показник у дітей з СПК із домінуванням проносів, аніж у групі з переважанням закріпів. Також дослідження Choi та співавт., проведене серед дітей 4-16 років із СПК, продемонструвало достовірно вищий рівень кальпротектину у групі із переважанням проносів порівняно з іншими клінічними варіантами розладу [98]. Окрім того, при порівнянні концентрації фекального кальпротектину в залежності від провокуючого фактору у виникненні розладу нами виявлено удвічі вищий показник саме у пацієнтів з постінфекційним варіантом розладу, що відповідає літературним даним. Подібні результати представлені в дослідженні David та співавт., в якому порівнювали показники фекального кальпротектину за допомогою напівкількісних тестів, демонструють, що в дорослих пацієнтів із постінфекційним СПК частіше виявляли позитивний результат, аніж в хворих із непостінфекційним варіантом розладу [244]. Виникнення постінфекційного СПК асоціюється із гіперплазією ентерохромафінних клітин, збільшенням кількості нейтрофілів, тканинних базофілів та Т-лімфоцитів у слизовій оболонці кишківника [245]. Вважається, що при постінфекційному варіанті розладу інфекційні агенти стимулюють імунну систему, і, як наслідок, розвивається субклінічне запалення в кишківнику [2]. Окрім того, згідно із сучасною концептуальною моделлю виникнення СПК, інфекційні агенти модулюють якісний та кількісний склад кишкового мікробіому, що в свою чергу, також має вплив на порушення бар'єрної функції та виникнення феномену вісцеральної гіперчутливості [245,246].

Як виявилось, застосування пробіотиків, що містять *L. reuteri* DSM 17938, у наших пацієнтів було ефективним, про що свідчить динаміка клінічних проявів та рівня фекального кальпротектину. Метааналіз, проведений у 2013 році Korterink та співавт., який включав 8 досліджень серед дітей з ФГІР, продемонстрував, що застосування *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17938 (*L. reuteri*) у пацієнтів з СПК призводило до зниження інтенсивності больового синдрому та поліпшення результатів лікування [247]. Новіший метааналіз 2020 року також виявив, що використання пробіотиків, що містять *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17938,

впродовж 4-х тижнів призводило до зниження вираженості абдомінального болю у дітей з ФГІР [248]. Однак, було відзначено, що прийом пробіотиків не мав позитивного ефекту на частоту виникнення больового синдрому, кількість пропущених днів у школі і на число дітей, у яких були повністю відсутні соматичні скарги після завершення лікування [248]. Таким чином, згідно із сучасними рекомендаціями, незважаючи на відсутність чітких доказів, пробіотики, що містять *L. reuteri* DSM 17938, можуть бути рекомендованими для лікування дітей з ФГІР, в тому числі СПК [249]. Окрім того, на сьогодні є дані, щодо впливу лактобактерій не лише на соматичні симптоми, але й на психоемоційний стан пацієнтів з СПК. Зокрема, у метааналізі, проведеному Le Morvan de Sequeira та співавт., відзначено, що прийом пробіотиків покращував якість життя у дорослих пацієнтів з СПК, при порівнянні із плацебо [250]. При аналізі літературних даних. Gao та співавт. виявили, що пробіотики є безпечним та простим засобом, який може поліпшувати ментальне здоров'я у пацієнтів із депресією [251]. Таким чином, на сьогодні виокремлено новий клас пробіотиків - психобіотики, які можуть впливати на церебро-інтестинальну взаємодію за допомогою нейро-гуморальних, метаболічних та імунних механізмів та мають антидепресивний та анксиолітичний ефект [252,253].

Однак, все ж дискутабельним залишається питання оптимальної тривалості призначення пробіотикотерапії у дітей з ФГІР, в тому числі й СПК. У нашому дослідженні в пацієнтів спостерігалась позитивна динаміка клінічних синдромів (больового, диспептичного та астеновегетативного) і рівня фекального кальпротектину при прийомі пробіотика впродовж 1-3 місяців. На наш погляд, критерієм припинення пробіотикотерапії чи навпаки, продовження курсу понад 3 місяці, може слугувати концентрація кальпротектину в калі.

Підсумовуючи, отримані нами результати підтверджують гетерогенність СПК та вагомість біологічних, психоемоційних та психосоціальних чинників у формуванні даного розладу у дітей (рис. 3). Тому обстеження пацієнта з СПК буде повноцінними, якщо воно проводиться у 3 площинах – соматичній, психологічній,

соціальної. Такий мультидисциплінарний підхід до діагностики дозволяє скласти своєрідний «каталог симптомів» (суб'єктивних та об'єктивних), що стає підставою для складання індивідуалізованого багаторівневого комплексу лікування. Саме такий голістичний підхід є запорукою підвищення ефективності лікувальних заходів, запобігання частих епізодів «повернення клініки», хронізації СПК з формуванням поведінкових розладів, обмеження активності та соціальних контактів, неухильного зниження якості життя дитини, підлітка, згодом – дорослої людини.



Рис. 3. Фактори ризику та протекції щодо виникнення СПК у дітей, адаптовано за [9].

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального завдання педіатричної практики – удосконалення діагностики та лікування СПК у дітей на підставі вивчення біологічних, психоемоційних та психосоціальних факторів ризику та протекції і взаємозв'язків між ними. Доведено гетерогенність даного розладу у дітей та необхідність індивідуалізованого підходу до призначення комплексної терапії.

1. У дітей з СПК виявлено достовірні відмінності у розподілі генотипів поліморфного локусу Val158Met гена *COMT* при порівнянні з групою здорових дітей ($p < 0,0001$). Гетерозиготний генотип 472 GA *COMT* частіше виявляли у здорових дітей (72 % проти 37 % в основній). Гомозиготні генотипи 472 GG *COMT* та 472 AA *COMT* були більш поширеними у дітей з СПК (27,8 % проти 22 % та 35,2 % проти 6 % відповідно) і їх носійство розглядається як фактори ризику щодо виникнення розладу. У дітей зі стрес-асоційованим варіантом СПК частіше визначали гомозиготний генотип 472 AA *COMT* (48 % проти 33,4 % при постінфекційному), вища частота гетерозигот 472 GA *COMT* серед дітей з постінфекційним СПК (45,8 % проти 28 % при стрес-асоційованому) вказує на менш вагомому роль психоемоційного компонента та порушення ноцицепції у виникненні даного варіанту розладу.

2. У дітей з СПК спостерігається істотне зниження загальної потужності (TP) варіабельності ритму серця, порівняно із групою здорових дітей (2320 ms^2 (1128; 5413) проти 5107 ms^2 (3333; 7333)) ($p = 0,037$), що асоціюється із недостатнім адаптаційним потенціалом. Виявлено неефективний розподіл параметрів у внутрішній структурі спектру серцевого ритму з тенденцією до дефіциту симпатичної активності (28,6 % LF-коливань) за рахунок підвищення активності парасимпатичної ланки АНС (39,2 % HF-коливань) та посилення нейрогуморальних впливів (25,8 % VLF-коливань). У підлітків з СПК виявлено незначні відмінності часових та спектральних параметрів ВРС у стані спокою, що можна пояснити більш зрілими адаптаційними реакціями у цій віковій групі.

3. Психоемоційний стан дітей з усіма клінічними варіантами СПК характеризувався підвищеним рівнем особистісної тривожності ($21,8 \pm 6,7$ бала за шкалою CMAS проти $12,4 \pm 4,3$ бала у групі здорових дітей; $p < 0,0001$) та соматизації ($9,8 \pm 3,8$ бала за шкалою SOMS проти $1,9 \pm 1,8$ бала; $p < 0,0001$). Характер та направленість кореляційного зв'язку між рівнями тривожності та соматизації у пацієнтів з СПК ($r = 0,69$, $p < 0,0001$) доводить їх тісний взаємозв'язок та здатність до взаємопідсилення, в групі здорових дітей цієї взаємозалежності виявлено не було ($r = 0,03$, $p = 0,84$).

4. До психосоціальних факторів ризику у виникненні СПК належать: народження дитини від перших за порядком пологів, родорозрішення шляхом кесаревого розтину, короткотривале грудне годування, наявність психосоматичних розладів немовлят та дітей раннього віку, обтяжений анамнез щодо ФГПР, органічної патології травної системи, схильність до соматизації у матері, частота відвідування лікарів дитиною та мамою > 6 /рік, авторитарний стиль виховання мамою, гіперпротективний – батьком, часті переїдання та наявність харчових непереносимостей. На противагу, такі фактори, як народження від других-третьох за порядком пологів, відсутність психосоматичних розладів немовлят та дітей раннього віку, теплі стосунки в сім'ї, демократичний стиль виховання обох батьків є протективними щодо розвитку СПК у дитини.

5. Динаміка клінічних проявів та концентрації фекального кальпротектину свідчить про ефективність застосування лактобактерій при всіх клінічних варіантах СПК у дітей. Виявлено, що при контролі через 10 днів та 1 місяць на фоні достовірного зниження інтенсивності клінічних проявів, чи повного їх зникнення, рівень фекального кальпротектину все ж залишався підвищеним, достовірну відмінність від вихідного рівня відзначено лише через 3 місяці ($45,7$ мкг/г калу ($22,1$; $70,8$) проти $29,4$ мкг/г калу ($18,5$; $41,6$)) ($p = 0,007$). Оптимальна тривалість курсу пробіотикотерапії повинна складати 1-3 місяці, навіть при відсутності клініки. Критерієм припинення прийому пробіотика, чи навпаки, продовження курсу понад 3 місяці, може слугувати рівень фекального кальпротектину.

6. Біологічні, психоемоційні та психосоціальні фактори ризику формування СПК у дітей перебувають у тісних кореляційних зв'язках: несприятливі події перинатального періоду та психосоматичні розлади немовлят у поєднанні з генетично детермінованою зниженою активністю СОМТ сприяють формуванню стійкої особистісної тривожності, яка, при наявності мікросоціальних факторів ризику, сприяє прогресуванню схильності до соматизації. Така складна взаємодія різнорівневих чинників приводить до порушення функціонування осі кишківник – ЦНС, зниження адаптаційного потенціалу організму.

7. Використання розробленої регресійної моделі дозволяє з високою достовірністю (точність - 92,3%, специфічність – 94,0%, чутливість – 90,7%) спрогнозувати ймовірність виникнення СПК у дитини з врахуванням індивідуальних біологічних, психоемоційних і психосоціальних факторів ризику та протекції.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для вдосконалення ефективності діагностики та лікування СПК у дітей рекомендується впровадити в практику охорони здоров'я БПС модель надання медичної допомоги, яка передбачає проведення мультимодальної індивідуалізованої терапії з врахуванням біологічних, психоемоційних та психосоціальних факторів ризику та протекції. При збиранні анамнестичних даних у батьків пацієнтів з СПК лікарю необхідно акцентувати увагу на психосоціальних факторах ризику, таких як несприятливі події раннього дитинства, психосоматичні розлади немовлят, мікросоціальні (сімейні) чинники, виявлення яких має розглядатись підставою для системного сімейного консультування.

Для оцінки психоемоційного стану дітей з СПК та вирішення потреби у консультації психолога/психотерапевта, сімейним лікарям, педіатрам та дитячим гастроентерологам пропонується використовувати опитувальники CMAS (Children's Manifest Anxiety Scale) та SOMS (Somatoform Symptom Screening) для визначення рівня особистісної тривожності та схильності до соматизації.

Дітям із СПК, особливо з вираженим астеновегетативним синдромом, рекомендується визначення варіабельності ритму серця, яка є маркером стану автономної нервової системи та використовується для вивчення адаптаційних можливостей організму, що необхідно враховувати при складанні комплексного плану персоніфікованої терапії.

Пацієнтам з СПК із стійким больовим синдромом та підвищеним рівнем особистісної тривожності рекомендується проведення молекулярно-генетичного дослідження функціонального поліморфізму rs 4680 гена *SOMT* для з'ясування особливостей метаболізму катехоламінів, що впливає не лише на функціонування осі «кишківник - ЦНС», але й на виникнення і перебіг інших захворювань, розладів, асоційованих із стресом.

Для визначення індивідуального ризику виникнення СПК у дітей рекомендується використання розробленої прогностичної моделі, яка є доступною для застосування лікарем вже на первинній ланці, що має важливе значення для ранньої діагностики СПК.

При всіх клінічних варіантах СПК дітям рекомендується призначати пробіотики, що містять лактобактерії. Оптимальна тривалість курсу пробіотикотерапії повинна становити від 1 до 3 місяців та визначатись індивідуально в залежності від динаміки клінічних симптомів та концентрації фекального кальпротектину.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1). doi:10.1053/j.gastro.2020.04.014
2. Devanarayana NM, Rajindrajith S. Irritable bowel syndrome in children: Current knowledge, challenges and opportunities. *World Journal of Gastroenterology*. 2018;24(21):2211–35. doi:10.3748/wjg.v24.i21.2211
3. Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: Trends, predictions and risk factors. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2020;17(8):473–86. doi:10.1038/s41575-020-0286-8
4. Huang K-Y, Wang F-Y, Lv M, Ma X-X, Tang X-D, Lv L. Irritable bowel syndrome: Epidemiology, overlap disorders, pathophysiology and treatment. *World Journal of Gastroenterology*. 2023;29(26):4120–35. doi:10.3748/wjg.v29.i26.4120
5. Qin H-Y. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(39):14126. doi:10.3748/wjg.v20.i39.14126
6. Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, Ruddy J, Ford AC. Functional gastrointestinal disorders: Advances in understanding and management. *The Lancet*. 2020;396(10263):1664–74. doi:10.1016/s0140-6736(20)32115-2
7. Hojo M, Nagahara A. Current perspectives on Irritable bowel syndrome: A narrative review. *Journal of International Medical Research*. 2022;50(9):030006052211263. doi:10.1177/03000605221126370
8. Zia JK, Lenhart A, Yang P-L, Heitkemper MM, Baker J, Keefer L, et al. Risk factors for abdominal pain-related disorders of gut-brain interaction in adults and children: A systematic review. *Gastroenterology*. 2022;163(4). doi:10.1053/j.gastro.2022.06.028
9. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features, and rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6). doi:10.1053/j.gastro.2016.02.032

10. Kamal HY, Morneault-Gill K, Chadwick CB. What is new with irritable bowel syndrome. *Current Opinion in Pediatrics*. 2023;35(5):574–8. doi:10.1097/mop.0000000000001280
11. Rexwinkel R, Vlieger AM, Saps M, Tabbers MM, Benninga MA. A therapeutic guide on pediatric irritable bowel syndrome and functional abdominal pain-not otherwise specified. *European Journal of Pediatrics*. 2022;181(7):2603–17. doi:10.1007/s00431-022-04459-y
12. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV—Functional GI disorders: Disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–61. doi:10.1053/j.gastro.2016.03.035
13. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/adolescent. *Gastroenterology*. 2016;150(6). doi:10.1053/j.gastro.2016.02.015
14. Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення. Наказ МОЗ № 59 від 29.01.2013 року
15. Markoulatos P, Siafakas N, Moncany M. Multiplex polymerase chain reaction: A practical approach. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2002;16(1):47–51. doi:10.1002/jcla.2058
16. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043–65. doi:10.1161/01.cir.93.5.1043
17. Castaneda A, McCandless BR, Palermo DS. The children's form of the Manifest Anxiety Scale. *Child Development*. 1956;27(3):317. doi:10.2307/1126201
18. McGuinn LA, Rivera NR, Osorio-Valencia E, Schnaas L, Hernandez-Chavez C, DeFelice NB, et al. Changes in depressive and anxiety symptoms during COVID-19 in children from the progress cohort. *Pediatric Research*. 2022;94(1):349–55. doi:10.1038/s41390-022-02379-z

19. Rief W, Heuser J, Hiller W. Soms: Das Screening für Somatoforme Störungen. Manual zum Fragebogen. *Bern: Huber*; 1997:1–47
20. Niggemann B, Maas R, Suerbaum C, Spindler T, Kohl A, Koerner-Rettberg C, et al. Psychological characteristics of functional respiratory disorders in children and adolescents — pilot study. *Pediatric Pulmonology*. 2022;57(12):3027–34. doi:10.1002/ppul.26129
21. Гнатейко ОЗ, Личковська ОЛ, Фільц ОО, Фільц ЮО. Роль соматизації у формуванні гастродуоденальної патології у дітей. *Здоров'я дитини*. 2012;42(7):23-7. doi.org/10.22141/2224-0551.0.7.42.2012.193630
22. Knight JR, Locke GR, Zinsmeister AR, Schleck CD, Talley NJ. Family history of mental illness or alcohol abuse and the irritable bowel syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*. 2015;78(3):237–41. doi:10.1016/j.jpsychores.2014.11.021
23. Fu Y, Thomas R, Cares K. Influence of family history on children with irritable bowel syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2021;72(6):866–9. doi:10.1097/mpg.0000000000003059
24. Shao J, Wang H, Chow S-C. Sample size calculations in clinical research. *Boca Raton: Chapman and Hall/CRC*. 2008.
25. Личковська ОЛ, Гнатейко ОЗ, Яворський ОГ, Семен ХО, Козерема ХБ, Семен ВД та ін. Роль фекальних біомаркерів запалення у диференційній діагностиці органічних та функціональних захворювань кишечника у дітей. *Сучасна гастроентерологія*. 2015;2:28-34
26. Ока Р, Parr H, Barberio B, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to rome III or IV criteria: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2020;5(10):908–17. doi:10.1016/s2468-1253(20)30217-x
27. Ohlsson B. Extraintestinal manifestations in irritable bowel syndrome: A systematic review. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2022;15:175628482211145. doi:10.1177/17562848221114558

28. Sagawa T, Okamura S, Kakizaki S, Zhang Y, Morita K, Mori M. Functional gastrointestinal disorders in adolescents and quality of school life. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2013;28(2):285–90. doi:10.1111/j.1440-1746.2012.07257.x
29. Giannetti E, de'Angelis G, Turco R, Campanozzi A, Pensabene L, Salvatore S, et al. Subtypes of irritable bowel syndrome in children: Prevalence at diagnosis and at follow-up. *The Journal of Pediatrics*. 2014;164(5). doi:10.1016/j.jpeds.2013.12.043
30. Lacy BE, Lee RD. Irritable bowel syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2005;39(5). doi:10.1097/01.mcg.0000156110.69232.bb
31. Maxwell P, Mendall M, Kumar D. Irritable bowel syndrome. *The Lancet*. 1997;350(9092):1691–5. doi:10.1016/s0140-6736(97)05276-8
32. Шадрін ОГ, Платонова ОМ. Моніторинг поширеності синдрому подразненого кишечника серед дитячого населення України. *Сучасна педіатрія*. 2013; 52(4):84-87.
33. Chumpitazi BP, Weidler EM, Czyzewski DI, Self MM, Heitkemper M, Shulman RJ. Childhood irritable bowel syndrome characteristics are related to both sex and pubertal development. *The Journal of Pediatrics*. 2017;180. doi:10.1016/j.jpeds.2016.08.045
34. Apley J, Naish N. Recurrent abdominal pains: A field survey of 1,000 school children. *Archives of Disease in Childhood*. 1958;33(168):165–70. doi:10.1136/adc.33.168.165
35. Hyams JS, Burke G, Davis PM, Rzepski B, Andrulonis PA. Abdominal pain and irritable bowel syndrome in adolescents: A community-based study. *The Journal of Pediatrics*. 1996;129(2):220–6. doi:10.1016/s0022-3476(96)70246-9
36. Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, Fleisher DR, Hyams JS, Milla PJ, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut*. 1999;45(Supplement 2):ii60–8. doi:10.1136/gut.45.2008.ii60

37. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/adolescent. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1527–37. doi:10.1053/j.gastro.2005.08.063
38. Chogle A, Dhroove G, Sztainberg M, Di Lorenzo C, Saps M. How reliable are the rome III criteria for the assessment of functional gastrointestinal disorders in children? *American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(12):2697–701. doi:10.1038/ajg.2010.350
39. Rome V, disorders of gut-brain interaction 5th edition. <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-v/>
40. Engel GL. The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science*. 1977;196(4286):129–36. doi:10.1126/science.847460
41. Engel GL. From biomedical to biopsychosocial: Being scientific in the human domain. *Psychosomatics*. 1997;38(6):521–8. doi:10.1016/s0033-3182(97)71396-3
42. Daly M, Zarate-Lopez N. Functional gastrointestinal disorders: History taking skills in practice. *Clinical Medicine*. 2021;21(5). doi:10.7861/clinmed.2021-0189
43. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *The Lancet*. 2020;396(10263):1675–88. doi:10.1016/s0140-6736(20)31548-8
44. Mayer EA, Labus JS, Tillisch K, Cole SW, Baldi P. Towards a systems view of IBS. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2015;12(10):592–605. doi:10.1038/nrgastro.2015.121
45. Fond G, Loundou A, Hamdani N, Boukouaci W, Dargel A, Oliveira J, et al. Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): A systematic review and meta-analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2014;264(8):651–60. doi:10.1007/s00406-014-0502-z
46. Hollier JM, van Tilburg MA, Liu Y, Czyzewski DI, Self MM, Weidler EM, et al. Multiple psychological factors predict abdominal pain severity in children with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and Motility*. 2018;31(2). doi:10.1111/nmo.13509

47. Radovanovic-Dinic B, Tesic-Rajkovic S, Grgov S, Petrovic G, Zivkovic V. Irritable bowel syndrome - from etiopathogenesis to therapy. *Biomedical Papers*. 2018;162(1):1–9. doi:10.5507/bp.2017.057
48. Makker J. Genetic epidemiology of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(40):11353. doi:10.3748/wjg.v21.i40.11353
49. Gazouli M, Wouters MM, Kapur-Pojškić L, Bengtson M-B, Friedman E, Nikčević G, et al. Lessons learned — resolving the enigma of genetic factors in IBS. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2016;13(2):77–87. doi:10.1038/nrgastro.2015.206
50. van Tilburg MA. Psychosocial mechanisms for the transmission of somatic symptoms from parents to children. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(18):5532. doi:10.3748/wjg.v21.i18.5532
51. Xing Z, Hou X, Zhou K, Qin D, Pan W. The impact of parental-rearing styles on Irritable bowel syndrome in adolescents: A school-based study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2014;29(3):463–8. doi:10.1111/jgh.12388
52. Videlock EJ, Adeyemo M, Licudine A, Hirano M, Ohning G, Mayer M, et al. Childhood trauma is associated with hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsiveness in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2009;137(6):1954–62. doi:10.1053/j.gastro.2009.08.058
53. Waehrens R, Li X, Sundquist J, Sundquist K, Zöller B. Perinatal and familial risk factors for irritable bowel syndrome in a Swedish national cohort. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2017;53(5):559–66. doi:10.1080/00365521.2017.1398345
54. Harvey PR, Theron B, Smith SC, Rastall P, Steves CJ, Harris J, et al. The association between low birth weight, childhood recollections of parental response to illness, and irritable bowel syndrome: A twin study. *Neurogastroenterology & Motility*. 2020;32(11). doi:10.1111/nmo.13939
55. Koloski NA, Jones M, Weltman M, Kalantar J, Bone C, Gowryshankar A, et al. Identification of early environmental risk factors for irritable bowel syndrome and

- dyspepsia. *Neurogastroenterology and Motility*. 2015;27(9):1317–25. doi:10.1111/nmo.12626
56. Kim JH, Lee SW, Kwon Y, Ha EK, An J, Cha HR, et al. Infantile colic and the subsequent development of the irritable bowel syndrome. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2022;28(4):618–29. doi:10.5056/jnm21181
57. Park S-C, Kim Y-K. Anxiety disorders in the DSM-5: Changes, controversies, and Future Directions. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020;187–96. doi:10.1007/978-981-32-9705-0_12
58. Fournier A, Mondillon L, Dantzer C, Gauchez A -S., Ducros V, Mathieu N, et al. Emotional overactivity in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and Motility*. 2018;30(10). doi:10.1111/nmo.13387
59. Jenkins W, Smart K. Somatization in Acute Care Pediatrics: Respecting the mind–body connection. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*. 2020;25(3):604–9. doi:10.1177/1359104520905065
60. Shiha MG, Asghar Z, Thoufееq M, Kurien M, Ball AJ, Rej A, et al. Increased psychological distress and somatization in patients with irritable bowel syndrome compared with functional diarrhea or functional constipation, based on rome IV criteria. *Neurogastroenterology and Motility*. 2021;33(10). doi:10.1111/nmo.14121
61. Prospero L, Riezzo G, Linsalata M, Orlando A, D’Attoma B, Di Masi M, et al. Somatization in patients with predominant diarrhoea irritable bowel syndrome: The role of the intestinal barrier function and integrity. *BMC Gastroenterology*. 2021;21(1). doi:10.1186/s12876-021-01820-7
62. Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The brain-gut-microbiome axis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2018;6(2):133–48. doi:10.1016/j.jcmgh.2018.04.003
63. Khlevner J, Park Y, Margolis KG. Brain–Gut Axis. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2018;47(4):727–39. doi:10.1016/j.gtc.2018.07.002
64. Joseph, D., & Whirledge, S. (2017). Stress and the HPA Axis: Balancing Homeostasis and Fertility. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(10), 2224. doi: 10.3390/ijms18102224

65. Stasi C, Rosselli M, Bellini M, Laffi G, Milani S. Altered neuro-endocrine-immune pathways in the irritable bowel syndrome: The top-down and the bottom-up model. *Journal of Gastroenterology*. 2012;47(11):1177–85. doi:10.1007/s00535-012-0627-7
66. Kvetnansky R, Sabban EL, Palkovits M. Catecholaminergic systems in stress: Structural and molecular genetic approaches. *Physiological Reviews*. 2009;89(2):535–606. doi:10.1152/physrev.00042.2006
67. Volko CD, Regidor PA, Rohr UD. Model approach for stress induced steroidal hormone cascade changes in severe mental diseases. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2016;25(3). doi:10.1515/hmbci-2015-0038
68. Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine metabolism: A contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacological Reviews*. 2004;56(3):331–49. doi:10.1124/pr.56.3.1
69. Serrano JM, Banks JB, Fagan TJ, Tartar JL. The influence of val158met COMT on physiological stress responsivity. *Stress*. 2019;22(2):276–9. doi:10.1080/10253890.2018.1553949
70. Heitkemper MM, Kohen R, Jun S-E, Jarrett ME. Genetics and gastrointestinal symptoms. *Annual Review of Nursing Research*. 2011;29(1):261–80. doi:10.1891/0739-6686.29.261
71. Chen J, Lipska BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, et al. Functional analysis of genetic variation in Catechol-O-methyltransferase (COMT): Effects on mrna, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *The American Journal of Human Genetics*. 2004;75(5):807–21. doi:10.1086/425589
72. Zubieta J-K, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, et al. COMT val158 genotype affects μ -opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*. 2003;299(5610):1240–3. doi:10.1126/science.1078546
73. Mueller A, Strahler J, Armbruster D, Lesch K-P, Brocke B, Kirschbaum C. Genetic contributions to acute autonomic stress responsiveness in children. *International Journal of Psychophysiology*. 2012;83(3):302–8. doi:10.1016/j.ijpsycho.2011.11.007

74. Karling P, Danielsson Å, Wikgren M, Söderström I, Del-Favero J, Adolfsson R, et al. The relationship between the val158met catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism and irritable bowel syndrome. *PLoS ONE*. 2011;6(3). doi:10.1371/journal.pone.0018035
75. Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2016;1(2):133–46. doi:10.1016/s2468-1253(16)30023-1
76. Lee YJ. Irritable bowel syndrome: Emerging paradigm in pathophysiology. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(10):2456. doi:10.3748/wjg.v20.i10.2456
77. Lee YY, Annamalai C, Rao SS. Post-infectious irritable bowel syndrome. *Current Gastroenterology Reports*. 2017;19(11). doi:10.1007/s11894-017-0595-4
78. Hillestad EM, van der Meeren A, Nagaraja BH, Bjørsvik BR, Haleem N, Benitez-Paez A, et al. Gut Bless you: The microbiota-gut-brain axis in irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*. 2022;28(4):412–31. doi:10.3748/wjg.v28.i4.412
79. Bednarska O, Walter SA, Casado-Bedmar M, Ström M, Salvo-Romero E, Vicario M, et al. Vasoactive intestinal polypeptide and mast cells regulate increased passage of colonic bacteria in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2017;153(4). doi:10.1053/j.gastro.2017.06.051
80. Crouzet L, Gaultier E, Del’Homme C, Cartier C, Delmas E, Dapoigny M, et al. The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota. *Neurogastroenterology and Motility*. 2013;25(4). doi:10.1111/nmo.12103
81. Sundin J, Öhman L, Simrén M. Understanding the gut microbiota in inflammatory and functional gastrointestinal diseases. *Psychosomatic Medicine*. 2017;79(8):857–67. doi:10.1097/psy.0000000000000470
82. Bhattarai Y, Muniz Pedrego DA, Kashyap PC. Irritable bowel syndrome: A gut microbiota-related disorder? *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2017;312(1). doi:10.1152/ajpgi.00338.2016

83. Ricciuto A, Griffiths AM. Clinical value of fecal calprotectin. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2019;56(5):307–20. doi:10.1080/10408363.2019.1619159
84. Pathirana WGW, Chubb SP, Gillett MJ, Vasikaran SD. Faecal Calprotectin. *The Clinical biochemist. Reviews*. 2018;39(3):77–90
85. Ayling RM, Kok K. Fecal calprotectin. *Advances in Clinical Chemistry*. 2018;161–90. doi:10.1016/bs.acc.2018.07.005
86. Chumpitazi BP, Self MM, Czyzewski DI, Cejka S, Swank PR, Shulman RJ. Bristol stool form scale reliability and agreement decreases when determining Rome III stool form designations. *Neurogastroenterology and Motility*. 2015;28(3):443–8. doi:10.1111/nmo.12738
87. Lane MM, Czyzewski DI, Chumpitazi BP, Shulman RJ. Reliability and validity of a modified Bristol stool form scale for children. *The Journal of Pediatrics*. 2011;159(3). doi:10.1016/j.jpeds.2011.03.002
88. Friesen CA, Rosen JM, Schurman JV. Prevalence of overlap syndromes and symptoms in pediatric functional dyspepsia. *BMC Gastroenterology*. 2016;16(1). doi:10.1186/s12876-016-0495-3
89. Barberio B, Yiannakou Y, Houghton LA, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Overlap of rome IV irritable bowel syndrome and functional dyspepsia and effect on natural history: A longitudinal follow-up study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(2). doi:10.1016/j.cgh.2021.04.011
90. Белоусова ОЮ, Зімницька ТВ, Казарян ЛВ. Оцінка якості життя у дітей з поєднанням функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2023; 1(129):23-27. doi 10.15574/SP.2023.129.23
91. Staudacher HM, Black CJ, Teasdale SB, Mikocka-Walus A, Keefer L. Irritable bowel syndrome and mental health comorbidity — approach to multidisciplinary management. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2023;20(9):582–96. doi:10.1038/s41575-023-00794-z
92. Ranasinghe N, Devanarayana NM, Rajindrajith S, Perera MS, Nishanthinie S, Warnakulasuriya T, et al. Functional gastrointestinal diseases and psychological

- maladjustment, personality traits and quality of life. *BMC Gastroenterology*. 2018;18(1). doi:10.1186/s12876-018-0760-8
93. Rutten JMTM, Benninga MA, Vlieger AM. IBS and FAPS in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2014;59(4):493–9. doi:10.1097/mpg.0000000000000452
94. Dhroove G, Chogle A, Saps M. A Million-dollar work-up for abdominal pain: Is it worth it? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2010;51(5):579–83. doi:10.1097/mpg.0b013e3181de0639
95. Lacy B, Patel N. Rome criteria and a diagnostic approach to irritable bowel syndrome. *Journal of Clinical Medicine*. 2017;6(11):99. doi:10.3390/jcm6110099
96. Barbara G, Cremon C, Bellini M, Corsetti M, Di Nardo G, Falangone F, et al. Italian guidelines for the management of irritable bowel syndrome. *Digestive and Liver Disease*. 2023;55(2):187–207. doi:10.1016/j.dld.2022.11.015
97. Black CJ, Ford AC. Rational investigations in irritable bowel syndrome. *Frontline Gastroenterology*. 2019;11(2):140–7. doi:10.1136/flgastro-2019-101211
98. Choi YJ, Jeong SJ. Is fecal calprotectin always normal in children with irritable bowel syndrome? *Intestinal Research*. 2019;17(4):546–53. doi:10.5217/ir.2019.00009
99. Koninckx CR, Donat E, Benninga MA, Broekaert IJ, Gottrand F, Kolho K-L, et al. The use of fecal calprotectin testing in paediatric disorders: A position paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2021;72(4):617–40. doi:10.1097/mpg.0000000000003046
100. Olafsdottir E, Aksnes L, Fluge G, Berstad A. Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children. *Acta Paediatrica*. 2007;91(1):45–50. doi:10.1111/j.1651-2227.2002.tb01638.x
101. Pieczarkowski S, Kowalska-Duplaga K, Kwinta P, Tomasik P, Wędrychowicz A, Fyderek K. Diagnostic value of fecal calprotectin (S100 A8/A9)

- test in children with chronic abdominal pain. *Gastroenterology Research and Practice*. 2016;2016:1–7. doi:10.1155/2016/8089217
102. Shulman RJ, Eakin MN, Czyzewski DI, Jarrett M, Ou C-N. Increased gastrointestinal permeability and gut inflammation in children with functional abdominal pain and irritable bowel syndrome. *The Journal of Pediatrics*. 2008;153(5):646–50. doi:10.1016/j.jpeds.2008.04.062
103. Di Nardo G, Barbara G, Cucchiara S, Cremon C, Shulman RJ, Isoldi S, et al. Neuroimmune interactions at different intestinal sites are related to abdominal pain symptoms in children with IBS. *Neurogastroenterology and Motility*. 2013;26(2):196–204. doi:10.1111/nmo.12250
104. Llanos-Chea A, Fasano A. Gluten and functional abdominal pain disorders in children. *Nutrients*. 2018;10(10):1491. doi:10.3390/nu10101491
105. Irvine AJ, Chey WD, Ford AC. Screening for celiac disease in Irritable bowel syndrome: An updated systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 2017;112(1):65–76. doi:10.1038/ajg.2016.466
106. Farahmand F, Modaresi V, Najafi M, Khodadad A, Moetamed F, Modarres Z. Prevalence of celiac disease in Iranian children with recurrent abdominal pain referred to a pediatric referral center. *Iran J Pediatr*. 2011;21(1):33-8
107. Cristofori F, Fontana C, Magistà A, Capriati T, Indrio F, Castellaneta S, et al. Increased prevalence of celiac disease among pediatric patients with irritable bowel syndrome. *JAMA Pediatrics*. 2014;168(6):555. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.4984
108. Kansu A, Kuloğlu Z, Demir A, Yaman A. Yield of coeliac screening in abdominal pain-associated functional gastrointestinal system disorders. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2015;51(11):1066–70. doi:10.1111/jpc.12929
109. Ali MK, Chen JD. Roles of heart rate variability in assessing autonomic nervous system in functional gastrointestinal disorders: A systematic review. *Diagnostics*. 2023;13(2):293. doi:10.3390/diagnostics13020293
110. Taralov ZZ, Terziyski KV, Kostianev SS. Heart rate variability as a method for assessment of the autonomic nervous system and the adaptations to different

- physiological and pathological conditions. *Folia Medica*. 2016;57(3–4):173–80. doi:10.1515/folmed-2015-0036
111. Verkuil B, Brosschot JF, Tollenaar MS, Lane RD, Thayer JF. Prolonged non-metabolic heart rate variability reduction as a physiological marker of psychological stress in daily life. *Annals of Behavioral Medicine*. 2016;50(5):704–14. doi:10.1007/s12160-016-9795-7
112. Yelisyeyeva O, Semen K, Zarkovic N, Kaminsky D, Lutsyk O, Rybalchenko V. Activation of aerobic metabolism by amaranth oil improves heart rate variability both in athletes and patients with type 2 diabetes mellitus. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2012;118(2):47–57. doi:10.3109/13813455.2012.659259
113. Jarrett M, Heitkemper M, Czyzewski D, Zeltzer L, Shulman RJ. Autonomic nervous system function in young children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome. *The Journal of Pain*. 2012;13(5):477–84. doi:10.1016/j.jpain.2012.02.007
114. Chelimsky G, Rausch S, Bierer D, Feng M, Simpson P, Awe E, et al. Cardiovagal modulation in pediatric functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterology and Motility*. 2019;31(5). doi:10.1111/nmo.13564
115. Schechter NL, Coakley R, Nurko S. The Golden Half Hour in chronic pediatric pain—feedback as the first intervention. *JAMA Pediatrics*. 2021;175(1):7. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1798
116. Brusaferrero A, Farinelli E, Zenzeri L, Cozzali R, Esposito S. The management of paediatric functional abdominal pain disorders: *Latest evidence*. *Pediatric Drugs*. 2018;20(3):235–47. doi:10.1007/s40272-018-0287-z
117. Thapar N, Benninga MA, Crowell MD, Di Lorenzo C, Mack I, Nurko S, et al. Paediatric functional abdominal pain disorders. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020;6(1). doi:10.1038/s41572-020-00222-5
118. Levy RL, Langer SL, Romano JM, Labus J, Walker LS, Murphy TB, et al. Cognitive mediators of treatment outcomes in pediatric functional abdominal pain.

- The Clinical Journal of Pain.* 2014;30(12):1033–43.
doi:10.1097/ajp.0000000000000077
119. Walker LS, Williams SE, Smith CA, Garber J, Van Slyke DA, Lipani TA. Parent attention versus distraction: Impact on symptom complaints by children with and without chronic functional abdominal pain. *Pain.* 2006;122(1):43–52. doi:10.1016/j.pain.2005.12.020
120. Lindley KJ. Consumerism in healthcare can be detrimental to child health: Lessons from children with functional abdominal pain. *Archives of Disease in Childhood.* 2005;90(4):335–7. doi:10.1136/adc.2003.032524
121. Chumpitazi BP. Update on dietary management of childhood functional abdominal pain disorders. *Gastroenterology Clinics of North America.* 2018;47(4):715–26. doi:10.1016/j.gtc.2018.07.001
122. Chumpitazi BP, Weidler EM, Lu DY, Tsai CM, Shulman RJ. Self-perceived food intolerances are common and associated with clinical severity in childhood irritable bowel syndrome. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics.* 2016;116(9):1458–64. doi:10.1016/j.jand.2016.04.017
123. Deiteren A, Camilleri M, Burton D, McKinzie S, Rao A, Zinsmeister AR. Effect of meal ingestion on ileocolonic and colonic transit in health and irritable bowel syndrome. *Digestive Diseases and Sciences.* 2009;55(2):384–91. doi:10.1007/s10620-009-1041-8
124. Camilleri M, McKinzie S, Busciglio I, Low PA, Sweetser S, Burton D, et al. Prospective study of motor, sensory, psychologic, and autonomic functions in patients with irritable bowel syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2008;6(7). doi:10.1016/j.cgh.2008.02.060
125. van Tilburg MAL, Felix CT. Diet and functional abdominal pain in children and adolescents. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2013;57(2):141–8. doi:10.1097/mpg.0b013e31829ae5c5
126. Axelrod C, Saps M. The role of fiber in the treatment of functional gastrointestinal disorders in children. *Nutrients.* 2018;10(11):1650. doi:10.3390/nu10111650

127. Romano C. Partially hydrolyzed guar gum in pediatric functional abdominal pain. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(2):235. doi:10.3748/wjg.v19.i2.235
128. Shulman RJ, Hollister EB, Cain K, Czyzewski DI, Self MM, Weidler EM, et al. Psyllium fiber reduces abdominal pain in children with irritable bowel syndrome in a randomized, double-blind trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(5). doi:10.1016/j.cgh.2016.03.045
129. de Bruijn CM, Rexwinkel R, Gordon M, Sinopoulou V, Benninga MA, Tabbers MM. Dietary interventions for functional abdominal pain disorders in children: A systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. 2022;16(4):359–71. doi:10.1080/17474124.2022.2055547
130. van Lanen A-S, de Bree A, Greyling A. Efficacy of a low-FODMAP diet in adult irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Nutrition*. 2021; doi:10.1007/s00394-020-02473-0
131. Frieling T, Heise J, Krummen B, Hundorf C, Kalde S. Tolerability of FODMAP – reduced diet in irritable bowel syndrome – efficacy, adherence, and body weight course. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2019;57(06):740–4. doi:10.1055/a-0859-7531
132. Bellini M, Tonarelli S, Nagy A, Pancetti A, Costa F, Ricchiuti A, et al. Low-FODMAP Diet: Evidence, doubts, and hopes. *Nutrients*. 2020;12(1):148. doi:10.3390/nu12010148
133. Thomassen RA, Luque V, Assa A, Borrelli O, Broekaert I, Dolinsek J, et al. An Espghan position paper on the use of low-FODMAP diet in pediatric gastroenterology. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2022;75(3):356–68. doi:10.1097/mpg.0000000000003526
134. Barbaro MR, Cremon C, Wrona D, Fuschi D, Marasco G, Stanghellini V, et al. Non-celiac gluten sensitivity in the context of functional gastrointestinal disorders. *Nutrients*. 2020;12(12):3735. doi:10.3390/nu12123735

135. Giannetti E, Maglione M, Alessandrella A, Strisciuglio C, De Giovanni D, Campanozzi A, et al. A mixture of 3 bifidobacteria decreases abdominal pain and improves the quality of life in children with irritable bowel syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2017;51(1). doi:10.1097/mcg.0000000000000528
136. Kianifar H, Jafari SA, Kiani M, Ahanchian H, Ghasemi SV, Grover Z, et al. Probiotic for irritable bowel syndrome in pediatric patients: a randomized controlled clinical trial. *Electronic physician*. 2015;7(5):1255–1260. doi:10.14661/1255
137. Jadrešin O, Hojsak I, Mišak Z, Kekez AJ, Trbojević T, Ivković L, et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in the treatment of functional abdominal pain in children: RCT Study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017;64(6):925–9. doi:10.1097/mpg.0000000000001478
138. Личковська ОЛ, Гнатейко ОЗ, Яворський ОГ, Семен ХО, Козерема ХБ, Семен ВД та ін. Ефективність застосування пробіотиків у лікуванні синдрому подразненого кишечника у дітей. *Сучасна гастроентерологія*. 2015; 5: 26-32
139. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, et al. Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: Position paper of the ESPGHAN Special Interest Group on gut microbiota and modifications. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2022;76(2):232–47. doi:10.1097/mpg.0000000000003633
140. Rexwinkel R, de Bruijn CM, Gordon M, Benninga MA, Tabbers MM. Pharmacologic treatment in functional abdominal pain disorders in children: A systematic review. *Pediatrics*. 2021;147(6). doi:10.1542/peds.2020-042101
141. Annaházi A. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(20):6031. doi:10.3748/wjg.v20.i20.6031
142. Wang J, Zhang L, Hou X. Efficacy of rifaximin in treating with small intestine bacterial overgrowth: A systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. 2021;15(12):1385–99. doi:10.1080/17474124.2021.2005579

143. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, et al. ACG clinical guideline: Management of irritable bowel syndrome. *American Journal of Gastroenterology*. 2020;116(1):17–44. doi:10.14309/ajg.0000000000001036
144. Black CJ, Burr NE, Camilleri M, Earnest DL, Quigley EM, Moayyedi P, et al. Efficacy of pharmacological therapies in patients with IBS with diarrhoea or mixed stool pattern: Systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2019;69(1):74–82. doi:10.1136/gutjnl-2018-318160
145. Scarpellini E, Giorgio V, Gabrielli M, Filoni S, Vitale G, Tortora A, et al. Rifaximin treatment for small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;140(5). doi:10.1016/s0016-5085(11)63101-6
146. Collins BS, Lin HC. Double-blind, placebo-controlled antibiotic treatment study of small intestinal bacterial overgrowth in children with chronic abdominal pain. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2011;52(4):382–6. doi:10.1097/mpg.0b013e3181effa3b
147. Beinvoogl BC, Manini ML, Camilleri M, Donato LJ, Harmsen WS, Absah I, et al. Markers of bile acid metabolism in pediatric diarrhea predominant irritable bowel syndrome and healthy controls. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2021;72(6):859–65. doi:10.1097/mpg.0000000000003067
148. Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szigethy E, Törnblom H, Van Oudenhove L. Neuromodulators for functional gastrointestinal disorders (disorders of gut–brain interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology*. 2018;154(4). doi:10.1053/j.gastro.2017.11.279
149. Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: An updated systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 2019;114(1):21–39. doi:10.1038/s41395-018-0222-5
150. de Bruijn CM, Rexwinkel R, Gordon M, Benninga M, Tabbers MM. Antidepressants for functional abdominal pain disorders in children and

- adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;2021(3). doi:10.1002/14651858.cd008013.pub3
151. Suicidality in children and adolescents being treated with antidepressant medications. Center for Drug Evaluation and Research. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/suicidality-children-and-adolescents-being-treated-antidepressant-medications>
152. Hoekman DR, Zeevenhooven J, van Etten-Jamaludin FS, Douwes Dekker I, Benninga MA, Tabbers MM, et al. The placebo response in pediatric abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Pediatrics*. 2017;182. doi:10.1016/j.jpeds.2016.12.022
153. Kelley JM, Lembo AJ, Ablon JS, Villanueva JJ, Conboy LA, Levy R, et al. Patient and practitioner influences on the placebo effect in irritable bowel syndrome. *Psychosomatic Medicine*. 2009;71(7):789–97. doi:10.1097/psy.0b013e3181acee12
154. Gordon M, Sinopoulou V, Tabbers M, Rexwinkel R, de Bruijn C, Dovey T, et al. Psychosocial interventions for the treatment of functional abdominal pain disorders in children. *JAMA Pediatrics*. 2022;176(6):560. doi:10.1001/jamapediatrics.2022.0313
155. van Tilburg MAL, Chitkara DK, Palsson OS, Turner M, Blois-Martin N, Ulshen M, et al. Audio-recorded guided imagery treatment reduces functional abdominal pain in children: A pilot study. *Pediatrics*. 2009;124(5). doi:10.1542/peds.2009-0028
156. Vasant DH, Paine PA, Black CJ, Houghton LA, Everitt HA, Corsetti M, et al. British Society of Gastroenterology Guidelines on the management of Irritable Bowel Syndrome. *Gut*. 2021;70(7):1214–40. doi:10.1136/gutjnl-2021-324598
157. Rioux JG. Yoga therapy research: A whole-systems perspective on comparative effectiveness and patient-centered outcomes. *International Journal of Yoga Therapy*. 2015;25(1):9–19. doi:10.17761/1531-2054-25.1.9

158. D'Silva A, Marshall DA, Vallance JK, Nasser Y, Rajagopalan V, Szostakiwskyj JH, et al. Meditation and yoga for Irritable bowel syndrome: A randomized clinical trial. *American Journal of Gastroenterology*. 2022;118(2):329–37. doi:10.14309/ajg.0000000000002052
159. Halkjær SI, Christensen AH, Lo BZ, Browne PD, Günther S, Hansen LH, et al. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: Results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut*. 2018;67(12):2107–15. doi:10.1136/gutjnl-2018-316434
160. Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP, Leikanger IS, Kolstad C, Valle PC, et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2018;3(1):17–24. doi:10.1016/s2468-1253(17)30338-2
161. Ткач СМ, Дорофєєв АЕ, Кузенко ЮГ. Модифікація кишкової мікробіоти як метод лікування синдрому подразненого кишечника (огляд літератури та власні дані). *Сучасна гастроентерологія*. 2021;1:38-47. doi.org/10.30978/MG-2021-1-38
162. De Silva AP, Nandasiri SD, Hewavisenthi J, Manamperi A, Ariyasinghe MP, Dassanayake AS, et al. Subclinical mucosal inflammation in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in a tropical setting. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2012;47(6):619–24. doi:10.3109/00365521.2012.666672
163. Barbara G, Cremon C, Pallotti F, De Giorgio R, Stanghellini V, Corinaldesi R. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2009;48(Suppl 2). doi:10.1097/mpg.0b013e3181a15e2e
164. Witte AV, Flöel A. Effects of COMT polymorphisms on brain function and behavior in health and disease. *Brain Research Bulletin*. 2012;88(5):418–28. doi:10.1016/j.brainresbull.2011.11.012
165. Gaşior JS, Sacha J, Pawłowski M, Zieliński J, Jeleń PJ, Tomik A, et al. Normative values for heart rate variability parameters in school-aged children:

- Simple approach considering differences in average heart rate. *Frontiers in Physiology*. 2018;9. doi:10.3389/fphys.2018.01495
166. Eyre ELJ, Duncan MJ, Birch SL, Fisher JP. The influence of age and weight status on cardiac autonomic control in healthy children: A Review. *Autonomic Neuroscience*. 2014;186:8–21. doi:10.1016/j.autneu.2014.09.019
167. Mazurak N, Seredyuk N, Sauer H, Teufel M, Enck P. Heart rate variability in the irritable bowel syndrome: A review of the literature. *Neurogastroenterology and Motility*. 2012;24(3):206–16. doi:10.1111/j.1365-2982.2011.01866.x
168. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(18):1725–33. doi:10.1016/j.jacc.2008.01.038
169. Степанов ЮМ, Зигало ЕВ. Показники варіабельності серцевого ритму в оцінюванні адаптаційних процесів і стресостійкості в гастроентерологічних хворих (використання новітніх технологій PRECISE-діагностики). *Гастроентерологія*. 2020;54(2):113-123. doi: 10.22141/2308-2097.54.1.2020.206230
170. Pellissier S, Bonaz B. The place of stress and emotions in the irritable bowel syndrome. *Vitamins and hormones*. 2017;327–54. doi:10.1016/bs.vh.2016.09.005
171. Koloski N, Holtmann G, Talley NJ. Is there a causal link between psychological disorders and functional gastrointestinal disorders? *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. 2020;14(11):1047–59. doi:10.1080/17474124.2020.1801414
172. Zeevenhooven J, Rutten JMTM, van Dijk M, Peeters B, Benninga MA. Parental factors in pediatric functional abdominal pain disorders: A cross-sectional cohort study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2019;68(2). doi:10.1097/mpg.0000000000002163
173. Whitehead WE. Psychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology Clinics of North America*. 1996;25(1):21–34. doi:10.1016/s0889-8553(05)70363-0

174. Ilska M, Banaś E, Gregor K, Brandt-Salmeri A, Ilski A, Cnota W. Vaginal delivery or caesarean section – severity of early symptoms of postpartum depression and assessment of pain in Polish women in the early puerperium. *Midwifery*. 2020;87:102731. doi:10.1016/j.midw.2020.102731
175. Low EX, Mandhari MN, Herndon CC, Loo EX, Tham EH, Siah KT. Parental, perinatal, and childhood risk factors for development of irritable bowel syndrome: A systematic review. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2020;26(4):437–46. doi:10.5056/jnm20109
176. Martín-Calvo N, Goni L, Tur JA, Martínez JA. Low birth weight and small for gestational age are associated with complications of childhood and adolescence obesity: Systematic Review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2021;23(S1). doi:10.1111/obr.13380
177. Gervasini G, Gonzalez LM, Mota-Zamorano S, Gamero-Villaruel C, Carrillo JA, Flores I, et al. Association of COMT val158met polymorphism with psychopathological symptoms in patients with eating disorders. *Current Molecular Medicine*. 2018;18(1):65–70. doi:10.2174/1566524018666180608090512
178. Gao LB, Zhong SR, Jing Q. Association of genetic polymorphisms of COMT gene with psychiatric disorders. *Chinese journal of medical genetics*. 2010; 27(6):650–653. doi.org/10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2010.06.010
179. Ren X, Zhang L, Xiao Q, Huang D, Liu Q, Zhang Y. Association between COMT polymorphism, labor anxiety, and analgesia in pregnant women. *Journal of Pain Research*. 2019;12:779–85. doi:10.2147/jpr.s192719
180. Collins SM, Barbara G, Vallance B. Stress, inflammation and the irritable bowel syndrome. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 1999;13.doi:10.1155/1999/916075
181. Santos J, Alonso C, Vicario M, Ramos L, Lobo B, Malagelada J-R. Neuropharmacology of stress-induced mucosal inflammation: Implications for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Current Molecular Medicine*. 2008;8(4):258–73. doi:10.2174/156652408784533788

182. Gareau M, Silva M, Perdue M. Pathophysiological mechanisms of stress-induced intestinal damage. *Current Molecular Medicine*. 2008;8(4):274–81. doi:10.2174/156652408784533760
183. Gaynes BN, Drossman DA. The role of psychosocial factors in irritable bowel syndrome. *Bailliere's best practice & research. Clinical gastroenterology*. 1999;13(3):437–52. doi:10.1053/bega.1999.0038
184. Tanaka Y, Kanazawa M, Fukudo S, Drossman DA. Biopsychosocial model of irritable bowel syndrome. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2011;17(2):131–9. doi:10.5056/jnm.2011.17.2.131
185. Liu S, Hagiwara SI, Bhargava A. Early-life adversity, epigenetics, and visceral hypersensitivity. *Neurogastroenterology and motility*. 2017;29(9). doi.org/10.1111/nmo.13170
186. Rahal H, Videlock EJ, Icenhour A, Shih W, Naliboff B, Gupta A, et al. Importance of trauma-related fear in patients with irritable bowel syndrome and early adverse life events. *Neurogastroenterology and Motility*. 2020;32(9). doi:10.1111/nmo.13896
187. Moloney RD, Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. Early-life stress-induced visceral hypersensitivity and anxiety behavior is reversed by histone deacetylase inhibition. *Neurogastroenterology and Motility*. 2015;27(12):1831–6. doi:10.1111/nmo.12675
188. Ross EJ, Vivier H, Cassisi JE, Dvorak RD. Gastrointestinal health: An investigation of mediating effects on mood and quality of life. *Health Psychology Open*. 2020;7(2):205510292097452. doi:10.1177/2055102920974524
189. Piacentino D, Cesarini M, Badiali D, Pallotta N, Biondi M, Corazziari ES. The central role of psychopathology and its association with disease severity in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Rivista di psichiatria*. 2019;54(2):75–83. doi.org/10.1708/3142.31248
190. Prusator DK, Greenwood-Van Meerveld B. Sex differences in stress-induced visceral hypersensitivity following early life adversity: A two hit model.

- Neurogastroenterology and Motility.* 2016;28(12):1876–89.
doi:10.1111/nmo.12891
191. Juruena MF, Eror F, Cleare AJ, Young AH. The role of early life stress in HPA axis and anxiety. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2020;141–53. doi:10.1007/978-981-32-9705-0_9
192. Winding TN, Andersen JH. Do negative childhood conditions increase the risk of somatic symptoms in adolescence? – a prospective cohort study. *BMC Public Health.* 2019;19(1). doi:10.1186/s12889-019-7198-y
193. Lee RY, Oxford ML, Sonney J, Enquobahrie DA, Cato KD. The mediating role of anxiety/depression symptoms between adverse childhood experiences and somatic symptoms in adolescents. *Journal of Adolescence.* 2022;94(2):133–47. doi:10.1002/jad.12012
194. Yap MB, Pilkington PD, Ryan SM, Jorm AF. Parental factors associated with depression and anxiety in young people: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders.* 2014;156:8–23. doi:10.1016/j.jad.2013.11.007
195. Warner EN, Strawn JR. Risk factors for pediatric anxiety disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America.* 2023;32(3):485–510. doi:10.1016/j.chc.2022.10.001
196. Van Oudenhove L, Levy RL, Crowell MD, Drossman DA, Halpert AD, Keefer L, et al. Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders: How central and environmental processes contribute to the development and expression of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6). doi:10.1053/j.gastro.2016.02.027
197. Chung F-F, Wan G-H, Kuo S-C, Lin K-C, Liu H-E. Mother–infant interaction quality and sense of parenting competence at six months postpartum for first-time mothers in Taiwan: A multiple time series design. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2018;18(1). doi:10.1186/s12884-018-1979-7

198. Zhao X, Zhang Z. Risk factors for postpartum depression: An evidence-based systematic review of systematic reviews and meta-analyses. *Asian Journal of Psychiatry*. 2020;53:102353. doi:10.1016/j.ajp.2020.102353
199. Miranda A. Early life events and the development of Visceral Hyperalgesia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2008;47(5):682–4. doi:10.1097/01.mpg.0000338958.94313.99
200. Olén O, Stephansson O, Backman A, Törnblom H, Simrén M, Altman M. Pre- and perinatal stress and Irritable bowel syndrome in young adults – a nationwide register-based Cohort Study. *Neurogastroenterology and Motility*. 2018;30(11). doi:10.1111/nmo.13436
201. Barreau F, Ferrier L, Fioramonti J, Bueno L. New insights in the etiology and pathophysiology of irritable bowel syndrome: Contribution of Neonatal Stress Models. *Pediatric Research*. 2007;62(3):240–5. doi:10.1203/pdr.0b013e3180db2949
202. O’Mahony SM, Hyland NP, Dinan TG, Cryan JF. Maternal separation as a model of brain–gut axis dysfunction. *Psychopharmacology*. 2010;214(1):71–88. doi:10.1007/s00213-010-2010-9
203. Raslau D, Herrick LM, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Almazar A, et al. Irritable bowel syndrome and the perinatal period: Lower birth weight increases the risk. *Neurogastroenterology and Motility*. 2016;28(10):1518–24. doi:10.1111/nmo.12849
204. Ju T, Naliboff BD, Shih W, Presson AP, Liu C, Gupta A, et al. Risk and protective factors related to early adverse life events in irritable bowel syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2020;54(1):63–9. doi:10.1097/mcg.0000000000001153
205. Park SH, Videlock EJ, Shih W, Presson AP, Mayer EA, Chang L. Adverse childhood experiences are associated with irritable bowel syndrome and gastrointestinal symptom severity. *Neurogastroenterology and Motility*. 2016;28(8):1252–60. doi:10.1111/nmo.12826

206. Partty A, Kalliomaki M, Salminen S, Isolauri E. Infant distress and development of functional gastrointestinal disorders in childhood. *JAMA Pediatrics*. 2013;167(10):977. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.99
207. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, Cavallo L, Francavilla R. Infantile colic, regurgitation, and constipation: An early traumatic insult in the development of functional gastrointestinal disorders in children? *European Journal of Pediatrics*. 2014;174(6):841–2. doi:10.1007/s00431-014-2467-3
208. Jones MP, Faresjö Å, Beath A, Faresjö T, Ludvigsson J. Abdominal pain in children develops with age and increases with psychosocial factors. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(2). doi:10.1016/j.cgh.2019.04.036
209. Smith KE, Pollak SD. Early life stress and development: Potential mechanisms for adverse outcomes. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. 2020;12(1). doi:10.1186/s11689-020-09337-y
210. Levin RY, Liu RT. Life stress, early maltreatment, and prospective associations with depression and anxiety in preadolescent children: A six-year, multi-wave study. *Journal of Affective Disorders*. 2021;278:276–9. doi:10.1016/j.jad.2020.09.072
211. Cho HS, Park JM, Lim CH, Cho YK, Lee IS, Kim SW, et al. Anxiety, depression and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Gut and Liver*. 2011;5(1):29–36. doi:10.5009/gnl.2011.5.1.29
212. Mearin F, Badía X, Balboa A, Benavent J, Caballero AM, Domínguez-Muñoz E, et al. Predictive factors of irritable bowel syndrome improvement: 1-year prospective evaluation in 400 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23(6):815-26. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02828.x.]
213. Ford AC, Bercik P, Morgan DG, Bolino C, Pintos-Sanchez MI, Moayyedi P. Characteristics of functional bowel disorder patients: A cross-sectional survey using the Rome III Criteria. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2013;39(3):312–21. doi:10.1111/apt.12573

214. O'Mahony SM, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Irritable bowel syndrome and stress-related psychiatric co-morbidities: Focus on early life stress. *Gastrointestinal Pharmacology*. 2017;219–46. doi:10.1007/164_2016_128
215. Semen K, Yelisyeyeva O, Jarocka-Karpowicz I, Kaminsky D, Solovey L, Skrzydlewska E, et al. Sildenafil reduces signs of oxidative stress in Pulmonary arterial hypertension: Evaluation by fatty acid composition, level of hydroxynonenal and heart rate variability. *Redox Biology*. 2016;7:48–57. doi:10.1016/j.redox.2015.11.009
216. Cipak Gasparovic A, Zarkovic N, Zarkovic K, Semen K, Kaminsky D, Yelisyeyeva O, et al. Biomarkers of oxidative and nitro-oxidative stress: Conventional and novel approaches. *British Journal of Pharmacology*. 2017;174(12):1771–83. doi:10.1111/bph.13673
217. La Rovere MT, Christensen JH. The autonomic nervous system and cardiovascular disease: Role of N-3 pufas. *Vascular Pharmacology*. 2015;71:1–10. doi:10.1016/j.vph.2015.02.005
218. Schiweck C, Piette D, Berckmans D, Claes S, Vrieze E. Heart rate and high frequency heart rate variability during stress as biomarker for clinical depression. A systematic review. *Psychological Medicine*. 2018;49(2):200–11. doi:10.1017/s0033291718001988
219. Laederach-Hofmann K, Rüdell H, Mussgay L. Pathological baroreceptor sensitivity in patients suffering from somatization disorders: Do they correlate with symptoms? *Biological Psychology*. 2008;79(2):243–9. doi:10.1016/j.biopsycho.2008.06.003
220. Molina-Torres G, Rodriguez-Arrastia M, Roman P, Sanchez-Labraca N, Cardona D. Stress and the gut microbiota-brain axis. *Behavioural Pharmacology*. 2019;30(2 and 3):187–200. doi:10.1097/fbp.0000000000000478
221. Cobley JN, Fiorello ML, Bailey DM. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. *Redox Biology*. 2018;15:490–503. doi:10.1016/j.redox.2018.01.008

222. Carrozzino D, Porcelli P. Alexithymia in gastroenterology and Hepatology: A systematic review. *Frontiers in Psychology*. 2018;9. doi:10.3389/fpsyg.2018.00470
223. Günther A. Autonomic dysfunction and risk stratification assessed from heart rate pattern. *The Open Neurology Journal*. 2010;4(1):39–49. doi:10.2174/1874205x01004010039
224. Hosák L. Role of the COMT gene val158met polymorphism in mental disorders: A Review. *European Psychiatry*. 2007;22(5):276–81. doi:10.1016/j.eurpsy.2007.02.002
225. Kumar P, Rai V. Catechol-O-methyltransferase gene val158met polymorphism and obsessive compulsive disorder susceptibility: A meta-analysis. *Metabolic Brain Disease*. 2019;35(2):241–51. doi:10.1007/s11011-019-00495-0
226. Wang Y, Wu Z, Qiao H, Zhang Y. A genetic association study of single nucleotide polymorphisms in GN β 3 and COMT in elderly patients with irritable bowel syndrome. *Medical Science Monitor*. 2014;20:1246–54. doi:10.12659/msm.890315
227. Schmahl C, Ludäscher P, Greffrath W, Kraus A, Valerius G, Schulze TG, et al. COMT val158met polymorphism and neural pain processing. *PloS one*. 2012. 7(1), e23658. doi.org/10.1371/journal.pone.0023658
228. Korczeniewska OA, Kuo F, Huang C, Nasri-Heir C, Khan J, Benoliel R, et al. Genetic variation in catechol-o-methyltransferase is associated with individual differences in conditioned pain modulation in healthy subjects. *The Journal of Gene Medicine*. 2021;23(11). doi:10.1002/jgm.3374
229. Martínez-Jauand M, Sitges C, Rodríguez V, Picornell A, Ramon M, Buskila D, et al. Pain sensitivity in fibromyalgia is associated with Catechol-O-methyltransferase gene. *European Journal of Pain*. 2012;17(1):16–27. doi:10.1002/j.1532-2149.2012.00153.x
230. Tammimäki A, Männistö PT. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and chronic human pain. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2012;22(9):673–91. doi:10.1097/fpc.0b013e3283560c46

231. Niarchou M, Zammit S, Escott-Price V, Owen MJ, van den Bree MB. Exploring the indirect effects of Catechol-o-methyltransferase genotype on psychotic experiences through cognitive function and anxiety disorders in a large birth cohort of children. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2014;165(5):410–20. doi:10.1002/ajmg.b.32245
232. McGrath M, Kawachi I, Ascherio A, Colditz GA, Hunter DJ, De Vivo I. Association between catechol-o-methyltransferase and phobic anxiety. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(9):1703–5. doi:10.1176/appi.ajp.161.9.1703
233. Fernández-de-las-Peñas C, Ambite-Quesada S, Florencio LL, Palacios-Ceña M, Ordás-Bandera C, Arendt-Nielsen L. Catechol-O-methyltransferase val158met polymorphism is associated with anxiety, depression, and widespread pressure pain sensitivity in women with chronic, but not episodic, Migraine. *Pain Medicine*. 2018;20(7):1409–17. doi:10.1093/pm/pny237
234. Hajj A, Hachem R, Khoury R, Hallit S, ELJEBBAWI B, Nasr F, et al. Clinical and genetic factors associated with anxiety and depression in breast cancer patients: A cross-sectional study. *BMC Cancer*. 2021;21(1):872. doi:10.1186/s12885-021-08615-9
235. Ikarashi H, Otsuru N, Yokota H, Nagasaka K, Igarashi K, Miyaguchi S, et al. Influence of Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism on the correlation between alexithymia and hypervigilance to pain. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(24):13265. doi:10.3390/ijerph182413265
236. Swart M, Bruggeman R, Larøi F, Alizadeh BZ, Kema I, Kortekaas R, et al. COMT val158met polymorphism, verbalizing of emotion and activation of Affective Brain Systems. *NeuroImage*. 2011;55(1):338–44. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.12.017
237. Yang Y, Li X, Zhao J, Xue M, Zhang M, Wang C, et al. 5-HTTLPR and COMT val158met are not associated with alexithymia: New evidence and meta-analyses. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2019;92:263–70. doi:10.1016/j.pnpbp.2019.01.015

238. Chang HA, Fang WH, Wan FJ, Tzeng NS, Liu YP, Shyu JF, et al. Age-specific associations among functional COMT VAL158MET polymorphism, resting parasympathetic nervous control and generalized anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology*.2019;106:57–64. doi:10.1016/j.psyneuen.2019.03.020
239. Bastos P, Gomes T, Ribeiro L. Catechol-O-methyltransferase (COMT): An update on its role in cancer, neurological and cardiovascular diseases. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*. 2017;1–39. doi:10.1007/112_2017_2
240. Sies H. Oxidative stress: Concept and some practical aspects. *Antioxidants*. 2020;9(9):852. doi:10.3390/antiox9090852
241. Costa VM, Silva R, Ferreira LM, Branco PS, Carvalho F, Bastos ML, et al. Oxidation process of adrenaline in freshly isolated rat cardiomyocytes: Formation of Adrenochrome, quinoproteins, and GSH adduct. *Chemical Research in Toxicology*. 2007;20(8):1183–91. doi:10.1021/tx7000916
242. Berman S, Suyenobu B, Naliboff BD, Bueller J, Stains J, Wong H, et al. Evidence for alterations in central noradrenergic signaling in irritable bowel syndrome. *NeuroImage*.2012;63(4):1854–63. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.08.028
243. Hanning N, Edwinston AL, Ceuleers H, Peters SA, De Man JG, Hassett LC, et al. Intestinal barrier dysfunction in irritable bowel syndrome: A systematic review. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2021;14:175628482199358. doi:10.1177/1756284821993586
244. David LE, Surdea-Blaga T, Dumitrascu DL. Semiquantitative fecal calprotectin test in postinfectious and non-postinfectious irritable bowel syndrome: cross-sectional study. *Sao Paulo medical journal*. 2015;133(4):343–349. doi:10.1590/1516-3180.2014.800081
245. Lupu VV, Ghiciuc CM, Stefanescu G, Mihai CM, Popp A, Sasaran MO, et al. Emerging role of the gut microbiome in post-infectious irritable bowel syndrome: A literature review. *World Journal of Gastroenterology*. 2023;29(21):3241–56. doi:10.3748/wjg.v29.i21.3241

246. Zhao Y, Zou DW. Gut microbiota and irritable bowel syndrome. *Journal of Digestive Diseases*. 2023;24(5):312–20. doi:10.1111/1751-2980.13204
247. Korterink JJ, Ockeloen L, Benninga MA, Tabbers MM, Hilbink M, Deckers-Kocken JM. Probiotics for childhood functional gastrointestinal disorders: A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatrica*. 2014;103(4):365–72. doi:10.1111/apa.12513
248. Trivić I, Niseteo T, Jadrešin O, Hojsak I. Use of probiotics in the treatment of functional abdominal pain in children — systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pediatrics*. 2020;180(2):339–51. doi:10.1007/s00431-020-03809-y
249. Chakraborty PS, Daniel R, Navarro FA. Non-pharmacologic approaches to treatment of pediatric functional abdominal pain disorders. *Frontiers in Pediatrics*. 2023;11. doi:10.3389/fped.2023.1118874
250. Le Morvan de Sequeira C, Kaeber M, Cekin SE, Enck P, Mack I. The effect of probiotics on quality of life, depression and anxiety in patients with Irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(16):3497. doi:10.3390/jcm10163497
251. Gao J, Zhao L, Cheng Y, Lei W, Wang Y, Liu X, et al. Probiotics for the treatment of depression and its comorbidities: A systemic review. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023;13. doi:10.3389/fcimb.2023.1167116
252. Cheng L-H, Liu Y-W, Wu C-C, Wang S, Tsai Y-C. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *Journal of Food and Drug Analysis*. 2019;27(3):632–48. doi:10.1016/j.jfda.2019.01.002
253. Bermúdez-Humarán LG, Salinas E, Ortiz GG, Ramirez-Jirano LJ, Morales JA, Bitzer-Quintero OK. From probiotics to psychobiotics: Live beneficial bacteria which act on the brain-gut axis. *Nutrients*. 2019;11(4):890. doi:10.3390/nu11040890
254. Dent E, Davinson N, Wilkie S. The impact of gastrointestinal conditions on psychosocial factors associated with the biopsychosocial model of Health: A

Scoping Review. *Applied Psychology: Health and Well-Being*. 2021;14(2):626–44.
doi:10.1111/aphw.12323

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, опубліковані у наукових виданнях з індексацією Scopus

1. Semen M, Lychkovska O, Kaminsky D, Yavorskyi O, Semen K, Yelisyeyeva O. Heart rate variability and somatization in adolescents with irritable bowel syndrome. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2023. № 2. P. 208–17. DOI: <https://doi.org/10.5056/jnm22019> (Особистий внесок: участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів).
2. Семен МО, Личковська ОЛ. Рівень особистісної тривожності та соматизації у дітей з синдромом подразненого кишечника. *Здоров'я дитини*. 2023. №1(18). Ст. 53–59. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.1.2023.1559> (Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів).
3. Семен МО, Личковська ОЛ, Семен ВД, Малахова АЙ. Ефективність застосування пробіотиків у дітей з синдромом подразненого кишечника: питання оптимальної тривалості лікування. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*. 2022. № 3(91). Ст. 41-47. DOI: <https://doi.org/10.15574/pp.2022.91.41> (Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів).
4. Семен МО, Личковська ОЛ. Мікросоціальні (сімейні) фактори ризику та протекції у виникненні синдрому подразненого кишечника в дітей. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2023. № 2(130). Ст. 32-39. DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2023.130.32> (Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів).
5. Семен МО, Личковська ОЛ, Шиманська ІЄ, Семен ВД, Макух ГВ. Висока частота гомозиготного генотипу 472AA COMT (Val158) гена катехол-О-метилтрансферази (COMT) у дітей із синдромом подразненого кишечника.

Сучасна педіатрія. Україна. 2022. № 6(126). Ст. 23–29. DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2022.126.23> (Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів).

Наукові праці, опубліковані у наукових виданнях з індексацією Web of Science

6. Семен МО, Личковська ОЛ, Семен ВД, Єлісеєва ОП. Варіабельність ритму серця та особистісна тривожність у дітей з синдромом подразненого кишківника: чи є зв'язок? *Запорізький медичний журнал. 2022. № 5(24). Ст. 547-555. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.256942> (Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів).*

7. Семен МО, Личковська ОЛ, Тиркус МЯ, Камінський ДВ, Єлісеєва ОП. Взаємозв'язок поліморфізму val158met гена *COMT* із тривожністю та варіабельністю ритму серця у дітей з синдромом подразненого кишківника. *Запорізький медичний журнал. 2023. № 5(25). Ст. 439–446. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.5.278878> (Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

8. Marta Semen, Olena Lychkovska, Ivanna Shymanska, Viktoriia Semen, Halyna Makukh. Relationship between homozygous 472AA *Catechol-O-Metyltransferase* (VAL158) genotype and intensity of pain syndrome and level of anxiety in children with irritable bowel syndrome. 2023. Vienna 15-18.05.2023. *ESPGHAN 55th Annual Meeting Abstracts. Pediatric Gastroenterology and Nutrition 76(S1) p 175. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003446> (Особистий внесок: ідея публікації, збір матеріалу, аналіз результатів, написання висновків).*

9. Marta Semen, Olena Lychkovska, Olha Yelisyeyeva. Heart rate variability in adolescents with irritable bowel syndrome. 2022. *International conference on radiation*

in various fields of research, Herceg Novi, Montenegro.13.06 – 17.06. 2022. RAD 10 Conference (Spring Edition) Abstract Book. DOI: <http://dx.doi.org/10.21175/rad.spr.abstr.book.2022.5.5> (Особистий внесок: ідея публікації, збір матеріалу, аналіз результатів, написання висновків).

10. Семен М.О., Семен В.Д., Личковська О.Л. Ефективність застосування пробіотиків у комплексній терапії синдрому подразненого кишківника у дітей. XV конгрес педіатрів, м. Київ. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології (липень – вересень 2021, том 14, № 1) (Особистий внесок: збір матеріалу, аналіз результатів, написання висновків).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

11. Личковська О.Л., Наконечна Х.Б., Семен М.О, Семен В.Д. Дієта при функціональних гастроінтестинальних розладах у дітей: опис клінічного випадку. *Алергія у дитини*. 2020. №25-26.- С.32-33. (Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів).

12. Семен М.О. Роль фекальних маркерів запалення у диференційній діагностиці органічних та функціональних захворювань кишківника у дітей. 76-а загальноунівер. студ. наук. конференція ЛНМУ ім. Д. Галицького «Досягнення сучасної медицини», 16-17 квітня 2015 р.: тези доп. – К., 2015. – С. 139. (Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні).

13. Семен М.О. Роль пробіотиків у лікуванні синдрому подразненої кишки. 77-а загальноунівер. студ. наук. конференція ЛНМУ ім. Д. Галицького «Досягнення сучасної медицини», 14-15 квітня 2016 р.: тези доп. – К., 2016. – С.53. (Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні).

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертації викладені та обговорені на:

- «European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition 55th Annual Meeting» (м. Відень, Австрія, 17 – 20 травня, 2023 р, форма участі – усна доповідь).
- Biennial Meeting of the European Society of Neurogastroenterology and Motility NeuroGASTRO 2023» (м. Бухарест, Румунія, 31 серпня – 2 вересня 2023 р., форма участі – стендова доповідь).
- «10th International Conference on Radiation in Various Fields of Research RAD 2022 Conference - Spring Edition» (м.Херцег-Новий, Чорногорія, 13 – 17 червня 2022 р., форма участі – стендова доповідь).
- «V Конгрес Української Академії Педіатричних Спеціальностей PRIME PEDIATRICS 2023» (м. Львів, 2-4 червня 2023, форма участі – усна доповідь)
- «XXIV Всеукраїнська науково – практична конференція «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання)» (м. Київ, вересень 2022 року, форма участі – стендова доповідь).
- «XV конгрес педіатрів України» (м. Київ, 12-13 жовтня 2021 року, форма участі - публікація тез).

ДОДАТОК Б

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** вивчення часових та спектральних параметрів варіабельності ритму серця (ВРС) у дітей з синдромом подразненого кишківника з метою уточнення індивідуальних особливостей нейрогуморальної регуляції на осі «кишківник – ЦНС».
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, МОЗ України, кафедра пропедевтики педіатрії та медичної генетики. Виконавці: аспірант кафедри Семен Марта Олегівна, доктор медичних наук, професор Личковська Олена Львівна.
3. **Джерела інформації:** Semen M, Lychkovska O, Kaminsky D, Yavorskyi O, Semen KO, Yelisyeyeva O. Heart rate variability and somatization in adolescents with irritable bowel syndrome. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2023 Apr 30;29(2):208–17. <https://doi.org/10.5056/jnm22019> Семен МО, Личковська ОЛ, Семен ВД, Єліссєва ОП. Варіабельність ритму серця та особистісна тривожність у дітей з синдромом подразненого кишківника: чи є зв'язок? *Запорізький медичний журнал*. 2022 5(24):547-555. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.256942>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра пропедевтики педіатрії та медичної генетики ЛНМУ ім. Д. Галицького.
5. **Термін впровадження:** 2022 – 2023 р.
6. **Кількість аспірантів:** 10
6. **Ефективність впровадження:** отримання більш точної інформації щодо патогенезу виникнення порушень цереброінтестинальної взаємодії у дітей з СПК, а також вивчення ВРС як маркера адаптаційного потенціалу організму.
7. **Пропозиції:** рекомендувати вивчення параметрів ВРС з метою оцінки стану автономної нервової системи та визначення функціонально-метаболічного резерву організму у дітей з порушення цереброінтестинальної взаємодії, в тому числі з СПК.

Відповідальна за впровадження: к. мед. н., доц. Ірина КУЛАЧКОВСЬКА
Завуч кафедри



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Пропозиція для впровадження:** «Оцінювання рівня особистісної тривожності за допомогою тесту CMAS (Children's Manifest Anxiety Scale) та рівня соматизації за допомогою опитувальника SOMS (Somatoform Symptom Screening) для уточнення особливостей психоемоційного стану дітей з синдромом подразненого кишківника (СПК)»
- Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, МОЗ України, кафедра пропедевтики педіатрії та медичної генетики. Виконавці: аспірант кафедри Семен Марта Олегівна, доктор медичних наук, професор Личковська Олена Львівна.
- Джерела інформації:** Semen M, Lychkovska O, Kaminsky D, Yavorskyi O, Semen KO, Yelisyeyeva O. Heart rate variability and somatization in adolescents with irritable bowel syndrome. Journal of Neurogastroenterology and Motility. 2023 Apr 30;29(2):208–17. doi.org/10.5056/jnm22019. Семен МО, Личковська ОЛ. Рівень особистісної тривожності та соматизації у дітей з синдромом подразненого кишечника. Здоров'я дитини. 2023 18(1): 53–59. doi.org/10.22141/2224-0551.18.1.2023.1559
- Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ», клініка захворювань дітей старшого віку та постковідних станів.
- Термін впровадження:** 2023 – 2024 р.
- Кількість дітей:** 40
- Ефективність впровадження:** отримання більш точної інформації щодо особливостей психоемоційного стану дітей з СПК, що необхідно для призначення персоналізованої психотерапії та психофармакотерапії та поліпшення якості життя пацієнтів.
- Зауваження і пропозиції:** рекомендувати зазначені опитувальники до впровадження в амбулаторних та стаціонарних лікувальних закладах.

Відповідальна за впровадження:

Керівник клініки захворювань старшого віку та постковідних станів



Вікторія СЕМЕН

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор ДУ
 «Інститут спадкової патології
 Національної академії медичних
 наук України»
 ГНАТЕЙКО Олег



« 14 » вересня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Пропозиція для впровадження:** вивчення ролі однонуклетидного поліморфізму гена *катехол-О-метилтрансферази (COMT) val158met* у формуванні синдрому подразненого кишківника (СПК) у дітей.
- Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, МОЗ України, кафедра пропедевтики педіатрії та медичної генетики. Виконавці: аспірант кафедри Семен Марта Олегівна, доктор медичних наук, професор Личковська Олена Львівна.
- Джерела інформації:** Семен МО, Личковська ОЛ, Шиманська ІЄ, Семен ВД, Макух ГВ. (2022). Висока частота гомозиготного генотипу 472AA COMT (Val158) гена *катехол-О-метилтрансферази (COMT)* у дітей із синдромом подразненого кишечника. Сучасна педіатрія. Україна. 6(126): 23–29. doi 10.15574/SP.2022.126.23. Семен МО, Личковська ОЛ. 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
- Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра пропедевтики педіатрії та медичної генетики ЛНМУ ім. Д. Галицького.
- Термін впровадження:** 2023 – 2024 р.
- Кількість пацієнтів:** 28.
- Ефективність впровадження:** отримання більш точної інформації щодо впливу генетично детермінованого метаболізму катехоламінів на функціонування осі «кишківник - ЦНС», що необхідно враховувати при складанні комплексного плану індивідуалізованої терапії дітям із СПК.
- Пропозиції:** рекомендувати вивчення ролі поліморфізму val158met гена *COMT* у дітей з СПК та підвищеним рівнем особистісної тривожності.

Відповідальна за впровадження:

КЕЧ Наталія Романівна
 д. мед. н. д. проф. КЕЧ Наталія
 завідувач відділення
 ДУ "ІСП НАМН України"

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Завідувач МГЦ ДУ
 «Інститут спадкової патології
 Національної академії медичних
 наук України»

ГЕЛЬНЕР Надія



« 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** вивчення впливу ролі однонуклетидного поліморфізму гена *катехол-О-метилтрансферази (COMT) val158met* на інтенсивність больового синдрому та рівень особистісної тривожності у дітей з синдромом подразненого кишківника (СПК).
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, МОЗ України, кафедра пропедевтики педіатрії та медичної генетики. Виконавці: аспірант кафедри Семен Марта Олегівна, доктор медичних наук, професор Личковська Олена Львівна.
3. **Джерела інформації:** Семен МО, Личковська ОЛ, Шиманська ІЄ, Семен ВД, Макух ГВ. (2022). Висока частота гомозиготного генотипу 472AA COMT (Val158) гена *катехол-О-метилтрансферази (COMT)* у дітей із синдромом подразненого кишечника. Сучасна педіатрія. Україна. 6(126): 23–29. doi 10.15574/SP.2022.126.23. Семен МО, Личковська ОЛ. Рівень особистісної тривожності та соматизації у дітей з синдромом подразненого кишечника. Здоров'я дитини. 2023 18(1): 53–59. doi.org/10.22141/2224-0551.18.1.2023.1559
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра пропедевтики педіатрії та медичної генетики ЛНМУ ім. Д. Галицького.
5. **Термін впровадження:** 2023 – 2024 р.
6. **Кількість пацієнтів:** 25.
6. **Ефективність впровадження:** отримання більш точної інформації щодо впливу генетично детермінованого метаболізму катехоламінів на інтенсивність больового синдрому та рівень особистісної тривожності у дітей з СПК.
7. **Пропозиції:** рекомендувати вивчення ролі поліморфізму val158met гена *COMT* у дітей з СПК та підвищеним рівнем особистісної тривожності, що сприятиме поліпшенню якості надання медичної допомоги пацієнтам.

Відповідальна за впровадження

КЕЧ Наталія Романівна
 професор
 завідувач відділення
 ДУ "ІСП НАМН України"

д. мед. н., проф. КЕЧ Наталія



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Медичний директор
 ТОВ «Повноділ»
 Мережа медичних центрів
 «ВЕСЕЛКА»
 Мар'яна ТУЗЯК

« 31 » 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Оцінювання рівня особистісної тривожності за допомогою тесту CMAS (Children's Manifest Anxiety Scale) та рівня соматизації за допомогою опитувальника SOMS (Somatoform Symptom Screening) для уточнення особливостей психоемоційного стану дітей з синдромом подразненого кишківника (СПК)»
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, МОЗ України, кафедра пропедевтики педіатрії та медичної генетики. Виконавці: аспірант кафедри Семен Марта Олегівна, доктор медичних наук, професор Личковська Олена Львівна.
3. **Джерела інформації:** Semen M, Lychkovska O, Kaminsky D, Yavorskyi O, Semen KO, Yelisyeyeva O. Heart rate variability and somatization in adolescents with irritable bowel syndrome. Journal of Neurogastroenterology and Motility. 2023 Apr 30;29(2):208–17. doi.org/10.5056/jnm22019. Семен МО, Личковська ОЛ. Рівень особистісної тривожності та соматизації у дітей з синдромом подразненого кишечника. Здоров'я дитини. 2023 18(1): 53–59. doi.org/10.22141/2224-0551.18.1.2023.1559
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** мережа медичних центрів «ВЕСЕЛКА»
5. **Термін впровадження:** 2023 – 2024 р.
6. **Кількість дітей:** 35
6. **Ефективність впровадження:** отримання більш точної інформації щодо особливостей психоемоційного стану дітей з СПК, що необхідно для призначення персоналізованої психотерапії та психофармакотерапії та поліпшення якості життя пацієнтів.
7. **Зауваження і пропозиції:** рекомендувати зазначені опитувальники до впровадження для консультативного прийому дитячих гастроентерологів.

Відповідальна за впровадження:
 Лікар-педіатр



Ярина НЕМЕЦ-ЦЬОЛКО

КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
 "1-А МІСЬКА ПОЛІКЛІНІКА М. ЛЬВОВА"
 ПОЛІКЛІНІЧНЕ ВІДДІЛЕННЯ
 79008, м. Львів, вул. Римлянина, 2
 Ідент. код 01984276

ЗАТВЕРДЖУЮ»
 КНІЕ «1-а МП м. Львова»
 Зав. поліклінічним відділенням
 ФЕДІН Надія

« 08 » 02 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Роль мікросоціальних (сімейних) факторів ризику та протекції у виникненні синдрому подразненого кишківника у дітей»
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, МОЗ України, кафедра пропедевтики педіатрії та медичної генетики. Виконавці: аспірант кафедри Семен Марта Олегівна, доктор медичних наук, професор Личковська Олена Львівна.
3. **Джерела інформації:** Семен МО, Личковська ОЛ. (2023). Мікросоціальні (сімейні) фактори ризику та протекції у виникненні синдрому подразненого кишечника в дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 2(130): 32-39. doi 10.15574/SP.2023.130.32.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Комунальне некомерційне підприємство «1-а міська поліклініка м. Львова», поліклінічне відділення.
5. **Термін впровадження:** 2023 – 2024 р.
6. **Кількість дітей:** 33
6. **Ефективність впровадження:** отримання більш точної інформації щодо впливу сім'ї на виникнення СПК у дитини, виявлення індивідуальних факторів ризику та протекції. Корекція керованих факторів ризику (традиції харчування, стиль виховання, тощо) та, при необхідності, скерування пацієнта та батьків на системне сімейне консультування, призводять до поліпшення якості життя пацієнтів та до підвищення ефективності лікування.
7. **Зауваження і пропозиції:** рекомендувати педіатрам та сімейним лікарям враховувати індивідуальні мікросоціальні фактори ризику та протекції щодо виникнення СПК у дітей та, за потреби, скеровувати пацієнта та батьків на системне сімейне консультування.

Відповідальна за впровадження:
 Лікар



ВЕНГЕР Ірина



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Центр ПМСД»
Рудківської міської ради
Богоніс Оксана Ярославівна

« 10 »

2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Ефективність застосування пробіотиків, що містять лактобактерії, у дітей з синдромом подразненого кишківника (СПК): оптимальна тривалість лікування»
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, МОЗ України, кафедра пропедевтики педіатрії та медичної генетики. Виконавці: аспірант кафедри Семен Марта Олегівна, доктор медичних наук, професор Личковська Олена Львівна.
3. **Джерела інформації:** Семен МО, Личковська ОЛ, Семен ВД, Малахова АЙ. Ефективність застосування пробіотиків у дітей з синдромом подразненого кишечника: питання оптимальної тривалості лікування. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2022 3(91): 41-47; doi 10.15574/PP.2022.91.41
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП «Центр ПМСД» Рудківської міської ради
5. **Термін впровадження:** 2023 – 2024 р.
6. **Кількість дітей:** 25
6. **Ефективність впровадження:** Динаміка клінічних проявів та концентрації фекального кальпротектину свідчить про ефективність застосування лактобактерій при всіх клінічних варіантах СПК у дітей. Оптимальна тривалість курсу пробіотикотерапії повинна складати 1-3 місяці, навіть при відсутності клініки. Критерієм припинення прийому пробіотика, чи навпаки, продовження курсу понад 3 місяці, може слугувати рівень фекального кальпротектину.
7. **Зауваження і пропозиції:** рекомендувати педіатрам та сімейним лікарям використовувати пробіотики, що містять лактобактерії, при веденні пацієнтів з СПК.

Відповідальна за впровадження:
Сімейний лікар




Павлів Р. М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 КНП Сокальської міської ради
 «Сокальська РЛ»
 Директор Швед Р. Т.



«_____» 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Роль мікросоціальних (сімейних) факторів ризику та протекції у виникненні синдрому подразненого кишківника у дітей»
 2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, МОЗ України, кафедра пропедевтики педіатрії та медичної генетики. Виконавці: аспірант кафедри Семен Марта Олегівна, доктор медичних наук, професор Личковська Олена Львівна.
 3. **Джерела інформації:** Семен МО, Личковська ОЛ. (2023). Мікросоціальні (сімейні) фактори ризику та протекції у виникненні синдрому подразненого кишечника в дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 2(130): 32-39. doi 10.15574/SP.2023.130.32.
 4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП Сокальської міської ради «Сокальська районна лікарня»
 5. **Термін впровадження:** 2023 – 2024 р.
 6. **Кількість дітей:** 24
 6. **Ефективність впровадження:** отримання більш точної інформації щодо впливу сім'ї на виникнення СПК у дитини, виявлення індивідуальних факторів ризику та протекції. Корекція керованих факторів ризику (традиції харчування, стиль виховання, тощо) та, при необхідності, скерування пацієнта та батьків на системне сімейне консультування, призводять до поліпшення якості життя пацієнтів та до підвищення ефективності лікування.
 7. **Зауваження і пропозиції:** рекомендувати педіатрам та сімейним лікарям враховувати індивідуальні мікросоціальні фактори ризику та протекції щодо виникнення СПК у дітей та, за потреби, скеровувати пацієнта та батьків на системне сімейне консультування.
- Відповідальна за впровадження:**
 Заступник медичного директора з дитинства та пологової допомоги
- 
- Гулавська М. С.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 КНП «Турківська міська центральна
 лікарня» Турківської міської ради
 Завідувач педіатричним відділенням
 Цюцик І. М.

« 09 » 02



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Ефективність застосування пробіотиків, що містять лактобактерії, у дітей з синдромом подразненого кишківника (СПК): оптимальна тривалість лікування»
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, МОЗ України, кафедра пропедевтики педіатрії та медичної генетики. Виконавці: аспірант кафедри Семен Марта Олегівна, доктор медичних наук, професор Личковська Олена Львівна.
3. **Джерела інформації:** Семен МО, Личковська ОЛ, Семен ВД, Малахова АЙ. Ефективність застосування пробіотиків у дітей з синдромом подразненого кишечника: питання оптимальної тривалості лікування. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2022 3(91): 41-47; doi 10.15574/PP.2022.91.41
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП «Турківська міська центральна лікарня» Турківської міської ради, педіатричне відділення.
5. **Термін впровадження:** 2022 – 2023 р.
6. **Кількість дітей:** 20
6. **Ефективність впровадження:** Динаміка клінічних проявів та концентрації фекального кальпротектину свідчить про ефективність застосування лактобактерій при всіх клінічних варіантах СПК у дітей. Оптимальна тривалість курсу пробіотикотерапії повинна складати 1-3 місяці, навіть при відсутності клініки. Критерієм припинення прийому пробіотика, чи навпаки, продовження курсу понад 3 місяці, може слугувати рівень фекального кальпротектину.
7. **Зауваження і пропозиції:** рекомендувати педіатрам та сімейним лікарям використовувати пробіотики, що містять лактобактерії, при веденні пацієнтів з СПК.

Відповідальна за впровадження:
 Лікар-ординатор педіатричного
 відділення

Свrf



Виньків Г. В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 КНП Сокальської міської ради
 «Сокальська РЛ»
 Директор Швед Р. П.



2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Ефективність застосування пробіотиків, що містять лактобактерії, у дітей з синдромом подразненого кишківника (СПК): оптимальна тривалість лікування»
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, МОЗ України, кафедра пропедевтики педіатрії та медичної генетики. Виконавці: аспірант кафедри Семен Марта Олегівна, доктор медичних наук, професор Личковська Олена Львівна.
3. **Джерела інформації:** Семен МО, Личковська ОЛ, Семен ВД, Малахова АЙ. Ефективність застосування пробіотиків у дітей з синдромом подразненого кишечника: питання оптимальної тривалості лікування. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2022 3(91): 41-47; doi 10.15574/PP.2022.91.41
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП Сокальської міської ради «Сокальська районна лікарня», поліклінічне відділення.
5. **Термін впровадження:** 2023 – 2024 р.
6. **Кількість дітей:** 32
6. **Ефективність впровадження:** Динаміка клінічних проявів та концентрації фекального кальпротектину свідчить про ефективність застосування лактобактерій при всіх клінічних варіантах СПК у дітей. Оптимальна тривалість курсу пробіотикотерапії повинна складати 1-3 місяці, навіть при відсутності клініки. Критерієм припинення прийому пробіотика, чи навпаки, продовження курсу понад 3 місяці, може слугувати рівень фекального кальпротектину.
7. **Зауваження і пропозиції:** рекомендувати педіатрам та сімейним лікарям використовувати пробіотики, що містять лактобактерії, при веденні пацієнтів з СПК.

Відповідальна за впровадження:

Заступник медичного директора з
 амбулаторно-поліклінічної допомоги



Сикиндюк Н. В.


 «ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Перший проректор
 з науково-педагогічної роботи
 Львівського національного медичного
 університету ім. Д. Галицького
 Ірина СОЛОНІНКО

 «_____» _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** вивчення часових та спектральних параметрів варіабельності ритму серця (ВРС) у дітей з метою оцінювання стану автономної нервової системи (АНС) та визначення адаптаційного потенціалу організму.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, МОЗ України, кафедра пропедевтики педіатрії та медичної генетики. Виконавці: аспірант кафедри Семен Марта Олегівна, доктор медичних наук, професор Личковська Олена Львівна.
3. **Джерела інформації:** Semen M, Lychkovska O, Kaminsky D, Yavorskyi O, Semen KO, Yelisyeyeva O. Heart rate variability and somatization in adolescents with irritable bowel syndrome. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2023 Apr 30;29(2):208–17. <https://doi.org/10.5056/jnm22019> Семен МО, Личковська ОЛ, Семен ВД, Єлісеєва ОП. Варіабельність ритму серця та особистісна тривожність у дітей з синдромом подразненого кишківника: чи є зв'язок? *Запорізький медичний журнал*. 2022 5(24):547-555. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.256942>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра пропедевтики педіатрії та медичної генетики ЛНМУ ім. Д. Галицького.
5. **Термін впровадження:** 2022 – 2023 р.
6. **Кількість студентів:** 400
6. **Ефективність впровадження:** отримання більш точної інформації щодо вікових особливостей функціонування АНС у дітей, а також вивчення діагностичного значення ВРС як маркера функціонально-метаболічного резерву організму.
7. **Пропозиції:** рекомендувати вивчення ВРС як неінвазивного та доступного маркера автономної дисфункції та порушень адаптаційного потенціалу організму у дітей.

Відповідальна за впровадження: к. мед. н., доц. Ірина КУЛАЧКОВСЬКА
 Завуч кафедри

