

УДК 613.28-053.2:612.39

**А.О. Писарєв<sup>1</sup>, Ю.В. Марушко<sup>1</sup>, Т.В. Куріліна<sup>2</sup>, Т.В. Марушко<sup>2</sup>**

## Застосування кетогенної дієти в педіатрії: спектр можливостей

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 1(129): 41-50. doi 10.15574/SP.2023.129.41

**For citation:** Pysariev AO, Marushko YV, Kurilina TV, Marushko TV. (2023). Application of the ketogenic diet in pediatrics: a range of possibilities. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(129): 41-50. doi 10.15574/SP.2023.129.41.**Мета** — описати можливості застосування кетогенної дієти (КД) у педіатричній популяції з лікувальною метою при рефрактерному судомному синдромі, вроджених порушеннях метаболізму.

Коротко висвітлено історичні аспекти розвитку спеціального медичного харчування для досягнення стійкого кетозу в дітей для лікування судом різного генезу; наведено розвиток доказової бази щодо ефективності КД в дітей. Проведено огляд сучасних даних щодо багатofакторних механізмів нейропротективних ефектів КД. Зокрема, розглянуто окремі шляхи модулювання фундаментальних біохімічних шляхів, пресинаптичні та постсинаптичні зміни везикулярного транспортування і вивільнення в синапсах ексайтотоксичних і гальмівних субстратів. Описано чотири типи КД за розподіленням білків, жирів і вуглеводів: класична, модифікована дієта Аткинса, КД із середньоланцюговими тригліцидами та дієта з низьким глікемічним індексом. Розглянуто показання і протипоказання для призначення медичної КД-терапії. Окреслено найвідповідніші до типу КД вікові періоди дитинства для досягнення максимальної ефективності. Детально описано основні цілі етапів підготовки дитини та родини до початку дієтичного лікування, принципи ініціації КД, лабораторно-інструментального моніторингу та припинення КД-терапії. Особливу увагу приділено питанню консультування дитини перед початком КД, основним крокам щодо розрахування частки макронутрієнтів і принципам складення щоденного харчування. Розібрано можливості призначення медичної КД-терапії поза рефрактерних судом, зокрема, при синдромі дефіциту глюкозотрансферази 1, дефіциті піруватдегідрогенази, мітохондріальних розладах, серцевій недостатності, травмах мозку. Представлено наявні спеціальні продукти для медичних цілей (клінічне харчування) для організації медичної КД-терапії в педіатричних пацієнтів, особливо перших років життя.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** кетогенна дієта, діти, механізми дії, рефрактерні судоми, метаболічні порушення, показання, принципи призначення.

### Application of the ketogenic diet in pediatrics: a range of possibilities

**A.O. Pysariev<sup>1</sup>, Y.V. Marushko<sup>1</sup>, T.V. Kurilina<sup>2</sup>, T.V. Marushko<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv**Purpose** — to describe the possibilities of using a ketogenic diet (KD) in the pediatric population for therapeutic purposes in refractory seizure syndrome and congenital metabolic disorders.

The historical aspects of the development of special medical nutrition to achieve stable ketosis in children for the treatment of seizures of various genesis are briefly highlighted; the development of the evidence base for the effectiveness of the KD in children is presented. A review of current data on the multifactorial mechanisms of neuroprotective effects of KD is carried out. In particular, individual ways of modulating fundamental biochemical pathways, presynaptic and postsynaptic changes in vesicular transport and release of excitotoxic and inhibitory substrates at synapses are considered. Four types of diets are described according to the distribution of proteins, fats, and carbohydrates: the classic, modified Atkins diet, medium-chain triglyceride diet, and low glycemic index diet. The indications and contraindications for the appointment of medical ketogenic dietary therapy are considered. The most appropriate age periods of childhood for the type of KD are outlined to achieve maximum effectiveness. The authors describe in detail the main objectives of the stages of preparation of the child and family for the start of dietary treatment, the principles of initiation of KD, laboratory and instrumental monitoring and discontinuation of ketogenic dietary therapy. Particular attention is paid to the issue of counseling a child before starting a KD, the main steps in calculating the proportion of macronutrients and the principles of daily nutrition. The possibilities of prescribing medical ketogenic dietary therapy outside of refractory seizures, in particular, in glucose transaminase 1 deficiency syndrome, pyruvate dehydrogenase deficiency, mitochondrial disorders, heart failure, and brain injury, are analyzed. Available special products for medical purposes (clinical nutrition) for the organization of medical ketogenic therapy in pediatric patients, especially in the first years of life, are presented.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** children, ketogenic diet, refractory seizure, metabolic disorders; indications; principles of appointment.

### Вступ

**Е**нергетична недостатність на тлі захворювань, що перебігають з явищами біоенергетичної дисрегуляції на рівні клітинного або мітохондріального метаболізму, на сьогодні вважається ключовим механізмом загибелі клітин, особливо тих, у яких основними для функціонування є аеробні гліколітичні

шляхи. У цьому зв'язку спостерігається підвищення інтересу та зростання кількості досліджень щодо ролі кетогенної дієти (КД) при неепілептичних станах у педіатричній популяції, як можливого шляху для компенсації метаболічних розладів [16,22]. Протягом останніх років з'явився новий термін «нейрокетотерапія», що, після сторічного періоду застосування КД для лікування рефрактерних судом,

свідчить про значне розширення спектра показань до використання цього виду медичної дієтичної терапії на тлі глибоких досліджень біології кетонових тіл [16,46].

Медична КД-терапія належить до класу медичної біоенергетичної терапії, мета якої полягає в індукції помірного кетозу ( $\geq 0,5$  ммоль/л), що є безпечним і корисним при широкому спектрі неепілептичних станів, які дуже часто не мають ефективного фармакологічного лікування [19,36].

Всебічні зміни метаболізму при КД-терапії дають змогу модулювати фундаментальні біохімічні шляхи, стимулюють мітохондріальний біогенез, змінюють метаболічний контроль везикулярного транспортування та вивільнення в синапсах ексайтотоксичних і гальмівних субстратів та ензимів, що є підґрунтям для її застосування в педіатричній популяції при багатьох метаболічних захворюваннях і станах, що супроводжуються порушенням метаболічних обмінних шляхів [5–7,10,19,29].

**Мета** дослідження — описати можливості застосування КД у педіатричній популяції з лікувальною метою при рефрактерному судомному синдромі, вроджених порушеннях метаболізму.

Пошук інформації для висвітлення питання застосування КД-терапії в педіатричній популяції проведено за ключовими словами в таких базах даних: Scopus, Web of Science, EMBASE, PubMed, Cochrane Library, PubMed Central, UpToDate, MEDLINE, NCBI Datasets, BioMed Central, Free Medical Journals, Google Scholar, Medknow, PLoS Medicine, Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського.

**Історична довідка.** Відомості про лікування голодуванням хворих із судомами сягають корінням у часи Стародавньої Греції та датовані 500 роком до нашої ери, що знайшло відображення в роботі Гіппократа «Про священну хворобу» [29,45].

Після відкриття препаратів брому та фенобарбіталу, разом із керованим кетозом, у царині лікування судомного синдрому та епілепсії виник ефективний терапевтичний трикутник. Уперше про ефективність періодичного голодування з обмеженням калорій у 6 пацієнтів із рефрактерними судомами повідомили у 1911 р. французькі лікарі G. Guelpa та A. Marie. У 1920–1921 рр. з'явилося відразу декілька повідомлень про ефективність лікувального го-

лодування в пацієнтів із судомним синдромом, було встановлено, що кетони в нормі формуються в організмі при голодуванні. Лікар-педіатр M. Peterman у 1925 р. сформулював принципи класичної КД (ККД) та довів її високу ефективність серед дітей [29,45].

Широке застосування КД майже припинилося після відкриття фенітоїну у 1938 р., а розвиток поглядів на здорове харчування з низьким вмістом жирів і холестерину відіграв значну роль у тому, що даний підхід у лікуванні епілепсії був майже забутий. Поштовхом для відродження КД як лікування при рефрактерних судоммах стала особиста історія ефективності дієти в Чарлі Абрахамса, сина американського режисера, який у 1994 р. створив Charlie Foundation, а у 1997 р. зняв правдивий фільм «Головне — не пошкодити» («First do no harm»), головну роль у якому зіграла Меріл Стріп [45].

На сьогодні накопичена значна кількість досліджень, у яких КД розглядається як складова медичної нутритивної (дієтичної) терапії при широкому спектрі захворювань та у звичайному житті [6,12,19,29,30,35]. Про підвищення інтересу до КД свідчить збільшення кількості цитувань робіт щодо медичної КД у ресурсі PubMed — від поодиноких робіт у 90-х роках ХХ ст. до 2724 статей у 2019 р. Зростає якість дизайну досліджень ефективності КД. Так, у 2003 р., за даними Cochrane Library, не було рандомізованих клінічних досліджень (РКД) щодо ефективності застосування КД при судомних станах; у 2012 р. проведено 4 РКД з 5 публікацій; у 2018 р. — 11 РКД з 15 публікацій; у 2020 р. — 13 РКД з 17 публікацій. Підсумки досліджень щодо ефективності, безпечності та можливості застосування КД при станах позасудомного синдрому та рефрактерної до лікування епілепсії представлено на глобальних симпозиумах із медичної КД-терапії [2].

**Можливі механізми дії кетогенної дієти.** Механізми дії КД багатофакторні та на сьогодні все ще вивчаються. Основними кетоновими тілами, які визначаються тест-системами, є бета-гідроксибутират та ацетоацетат. Концентрація ацетону під час розвитку кетозу відносно невисока. Кетонові тіла утворюються завдяки безпосередньому окисленню жирних кислот за відсутності достатньої кількості глюкози.

Кетонові тіла зв'язуються з рецепторами інгібіторного нейротрансмітера гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), спричиняючи їх потен-

ціацію та накопичення гальмівного субстрату [6]. Іншим механізмом є вплив на нейрональні роз'єднувальні білки, пов'язані з активацією численних генів енергетичного метаболізму та мітохондріального біогенезу з утворенням активних форм кисню і виробленням енергії [21]. При стані кетозу відбувається альтерація іонних каналів завдяки блокуванню AMPA-рецепторів (рецептори  $\alpha$ -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової кислоти). Ці інотропні рецептори глутамату, ексайтотоксичного трансмітеру в синапсах, блокуються декановою кислотою, що змінює потенціал дії іонних каналів і зменшує збудливість. Деактивація та десенситизація іонних каналів також розвивається через зв'язування трансмембранних AMPA-рецептор-регулюючих білків з AMPA-рецепторами. Гальмується m-TOR шлях, спрямований на ріст клітин, їхню проліферацію та виживання, що зменшує пластичність синапсів і пригнічує ініціацію судом. Додатково поліненасичені жирні кислоти, які надходять у значній кількості при КД, викликають гальмування роботи потенціалзалежних натрієвих каналів і зниження збудливості [9,16,20,21].

Недавніми фундаментальними дослідженнями М. Mugan та співавт. (2020) і А. Dąbek та співавт. (2020) доведено, що в пацієнтів з епілептичними синдромами при КД спостерігається **дві головні епігенетичні** метаболічні зміни: відновлення ДНК-метиляції та ацетиляції гістонів завдяки пригніченню I класу гістондеацетилази кетоновими тілами [7,24]. Отже, КД-терапія може бути розглянута як хворобомодифікуюче лікування [20].

За даними С.А. Olson та співавт. (2018), під дією КД модулюються метаболічні патогенетичні шляхи завдяки зміні кишкової мікрофлори зі зменшенням  $\alpha$ -різноманіття та збільшенням корисних бактерій *Akkermansia muciniphila* та *Parabacteroides spp.*, що призводить до змін у метаболічній просвіту товстої кишки зі зменшенням ГАМК. Це збільшує вміст ГАМК/глутамату в мозку зі зменшенням ГАМК у крові [27]. Ефективність маніпуляцій складом кишкової мікробіоти за допомогою КД підтверджена в нових дослідженнях Ch. Mu та співавт. (2022) у дітей із синдромом інфантильних спазмів (синдром Веста). Посилення мітохондріальної біоенергетики гіпокампу при КД може бути новою стратегією лікування подібних розладів [23].

Пресинаптично кетонові тіла можуть гальмувати везикулярні транспортери глутамату,

знижуючи тим самим кількість глутамату, який поглинається везикулами, та зменшуючи кількість глутамату, що вивільнюється при синаптичній трансмісії. Водночас кетонні тіла збільшують АТФ-продукцію, підвищуючи здатність мембран швидко реполяризуватися після стимуляції  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФази, обмежуючи кількість вивільненого нейротрансмітера. Постсинаптично подібні мітохондріальні зміни здійснюють нейропротекцію та послаблюють збудливість клітин [4,20,36].

Концепція створення препаратів, які модифікують пошкоджений енергетичний обмін у клітинах, зокрема нервової системи, спрямована на пошук речовин, які впливають на іонні канали в клітинній мембрані нейронів і/або месенджери сигналів у синаптичній щілині центральної нервової системи [32]. Цей підхід ґрунтується на розумінні, що компоненти клітинного метаболізму, особливо ті, що беруть участь у процесах енергетичного обміну, визначають збудливість нейронів [33]. У межах цієї концепції метаболічні зміни, які виникають у головному мозку під впливом КД, мають протисудомну дію. Особливо цікавим є питання, чи зможуть дослідники внаслідок подальших розробок створити таблетку (або розчин), яка повторює результати КД [2,4,15,17,32,35].

**Показання до кетогенної дієти.** Традиційно медична КД-терапія призначається дітям при тяжких формах симптоматичного судомного синдрому різного генезу та епілепсії, при непереносимості або тяжких побічних ефектах фармакологічної протиепілептичної терапії. Основним показанням є фармакологічно-резистентний судомний синдром та епілепсія — стани, за яких немає періодів, вільних від нападів, у разі адекватного лікування правильно встановленого діагнозу за умов використання оптимальних схем призначення протисудомних препаратів [19,20]. Ефективність КД-терапії визначається як зниження на >50% частоти судом у понад 50% пацієнтів.

Епілептичними синдромами, для яких доведена висока ефективність призначення медичної КД-терапії за Е. Kossoff та співавт. (2018), вважаються: синдроми Angelman, Dravet, Doose, Ohtahara, порушення НАДН-дегідрогеназного комплексу (НАДН-убіхінон-оксидоредуктаза), фебрильний інфекційний епілептичний синдром (FIRES), інфантильні спазми [19,20]. При вищенаведених станах позитивний ефект спостерігається у понад 70% пацієнтів.

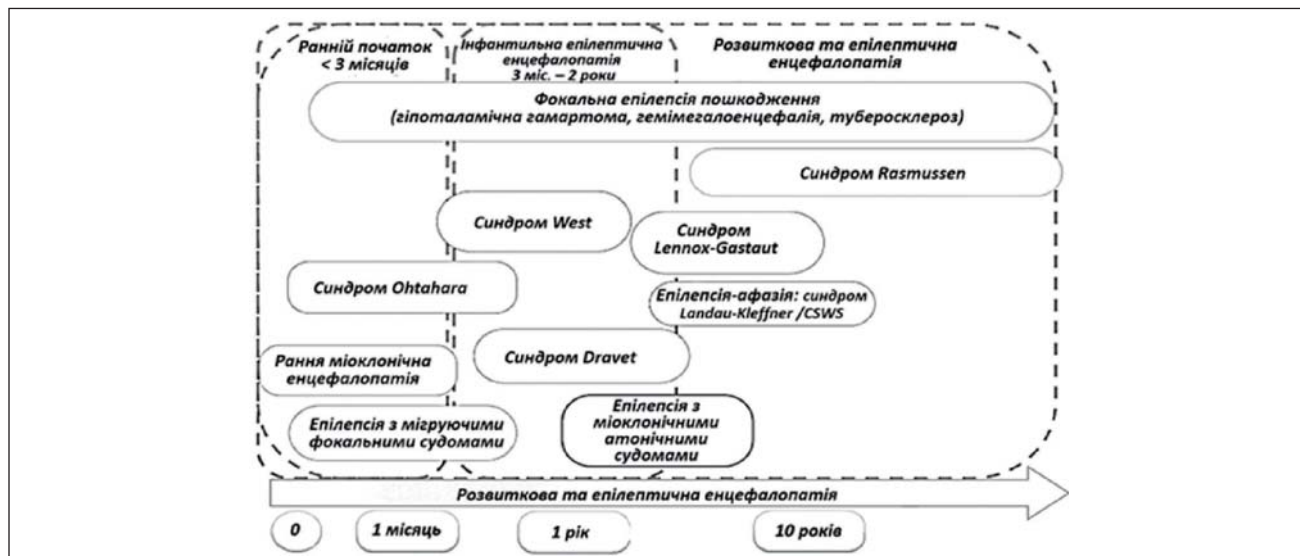


Рис. 1. Вікові межі розвитку епілептичних синдромів у дітей (адаптовані за I.E. Scheffer та співавт. (2017); M.M. Villaluz та співавт. (2018) [35,44])

Ранній початок, швидке прогресування з високим ступенем когнітивних і поведінкових розладів, висока частота розвитку коморбідних станів та фармакологічної резистентності епілептичних синдромів у немовлят та дітей раннього віку обумовлюють доцільність призначення КД-терапії саме цій категорії пацієнтів (рис. 1) [35,44].

Існує додатковий перелік станів, при яких КД також має позитивний ефект на судомну активність. Це – дефіцит аденозил-сукцинатліази, глікогеноз тип V McArdle, кортикальні мальформації, CDKL-5 енцефалопатія (cyclin dependent kinase like 5), хвороба Lafora, синдром Landau–Kleffner, синдром Lennox–Gastaut, дефіцит фосфофруктокінази, синдром Rett, підгострий склерозуючий паненцефаліт та інші [9,22,25].

Класична медична КД-терапія вважається «золотим стандартом» лікування двох розладів метаболізму: дефіциту транспортера глюкози 1 (GLUT-1) і дефіциту піруватдегідрогенази [9,19,38,39,41].

Медична КД-терапія широко використовується в контексті вроджених порушень метаболізму, зокрема, при синдромі дефіциту бурштинової напівальдегіддегідрогенази, некотичної гіпергліцинемії та мітохондріальних цитопатій. Ефективність КД при таких станах безумовна завдяки тому, що організм має змогу перебудувати обмін речовин для обходу дефектного шляху [5,9,30,46,49]. КД успішно використовується для лікування таких станів завдяки сприятливому впливу на додаткові ключові

ферменти та субстрати з відновленням порушеної біоенергетики клітин і поліпшенням окисно-відновного гомеостазу.

Кетогенна дієта може бути потенційним терапевтичним варіантом для пацієнтів із гострими неврологічними станами – гострою ішемією або травмою головного мозку в педіатричних відділеннях інтенсивної терапії. Механізми ураження включають знижену здатність мозку використовувати глюкозу під час окислювального стресу, а кетони, будучи більш енергоефективними, мають тенденцію поліпшувати клітинний метаболізм, зменшувати апоптоз і утворення вільних радикалів, а також сприяти покращенню церебрального кровотоку, надаючи нейропротекторну дію [10].

Мітохондріальні захворювання не мають фармакологічної лікувальної терапії, причому при цій патології уражуються переважно органи, залежні від аеробного метаболізму завдяки патологічній дисфункції дихального ланцюга мітохондрій [28,49]. Кетогенна медична терапія при мітохондріальних захворюваннях завдяки дослідженням останніх років входить до переліку ефективних варіантів лікування. Крім того, КД є добре відомим, безпечним і ефективним засобом лікування судомного синдрому – частого симптому при мітохондріальних цитопатіях [30,49]. За даними L. Huang та співавт. (2022), особлива ефективність КД-терапії відмічається при мітохондріальних розладах комплексу I (НАДН-дегідрогеназний комплекс) [12].

Особливо перспективним є застосування КД-терапії в дітей з онкологічними захворю-

ваннями [3,37]. Ракові клітини перепрограмують власний метаболізм, щоб підтримувати швидкий ріст і проліферацію клітин. Порушення регуляції метаболізму в разі застосування КД відіграє певну роль у рості при різних типах раку [13]. Відповідно до ефекту Warburg, злоякісні клітини надзвичайно залежні від аеробного гліколізу, як джерела енергії, з утворенням лактату. Звичайні клітини можуть засвоювати кетонні тіла та підтримувати енергетичний метаболізм, а ракові клітини на це не здатні. КД сприяє гальмуванню розмноження ракових клітин, зниженню субстратів для макромолекулярного синтезу, має потенційні антиангіогенні та антипроліферативні ефекти [3].

Призначення КД при серцевій недостатності ґрунтується на тому, що в нормальних умовах основним джерелом енергії для міокардіоцитів на 60–90% є окислення жирних кислот та на 10–30% — глюкози. При гемодинамічному стресі шлуночки серця виділяють В-натрійуретичний пептид (BNP) для стимуляції вивільнення вільних жирних кислот із жирової тканини і кетогенезу в печінці, щоб забезпечити тканину серцевого м'яза додатковим джерелом енергії. Утворення кетонових тіл при КД поліпшує надходження енергії до серця та знижує патологічне ремодулювання мітохондріального обміну і розвиток інтрацелюлярного лактатацидозу міокардіоцитів [11,47].

Застосування КД поза медичною сферою охоплює широке коло щоденної діяльності людини [3]. Високий ступінь ефективності КД доведений у спортсменів, в осіб, задіяних у космічній та військовій галузях.

**Протипоказання до кетогенної дієти.** Абсолютними протипоказаннями до застосування КД є первинний дефіцит карнітину, дефіцити ензимів окислення жирів, неможливість підтримувати адекватне харчування, ідентифіковані методами нейровізуалізації хірургічні причини судом, дефіцит піруваткарбоксилази та порфірія. Призначення КД при розладах транспортування або окислення жирних кислот може призводити до руйнівної метаболічної кризи [19,20].

**Види кетогенної дієти.** Така дієта визначається як харчування з високим вмістом жирів, низьким рівнем вуглеводів і адекватною кількістю білка.

Розрізняють чотири основні форми КД: класична (ККД), модифікована дієта Аткинса

(МДА), КД із середньоланцюговими тригліце-ридами (МСТ КД) і дієта з низьким глікемічним індексом (LGI КД). Розподілення за видами КД базується на визначенні кетогенного співвідношення (індексу), тобто співвідношення кетогенної складової (жири) до антикетогенного потенціалу (білки та вуглеводи) [19,29,42,43].

Знадобилося досить багато часу, щоб визначитися, який тип КД доцільніше використовувати в різних вікових групах пацієнтів [15]. У 60-х роках ХІХ ст. вважалося, що КД не ефективна в дітей першого року життя. Вже у 2001 р. Douglas Nordli довів безпечність та ефективність КД у немовлят із рефрактерними судомами: після 3 місяців застосування КД 39% дітей позитивно відповіли на неї зі зменшенням судом на >50%, а 18% досягли повного контролю над судомами [26].

Кетогенна терапія може застосовуватися в новонароджених і немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, але мають тяжкі судоми — епілепсію [15,23,42]. Для досягнення кетозу при збереженому грудному вигодовуванні починають зі співвідношення 1:1, для цього застосовують зареєстровані в Україні спеціалізовані кетогенні продукти 3:1 або 4:1, які змішують із традиційною формулою (кетогенний індекс — 0,4:1) або грудним молоком. Співвідношення щоденно збільшують для отримання бажаного рівня кетонів. Для підвищення комплаєнсу щодо дотримання дієтичних рекомендацій у підлітків та юнаків частіше застосовують МДА або LGI КД.

**Класична кетогенна дієта** є найсуворішою та потребує дотримання кетогенного співвідношення жирів до білка з вуглеводами, як 4:1 або 3:1. При ККД кількість надходження жирів становить 87–90% від добової потреби в енергії, вуглеводи дуже обмежені, а кількість білка ретельно контролюється [8,19,42].

У немовлят і дітей раннього віку, підлітків частіше використовують співвідношення 3:1 через необхідність споживання значної кількості білків. Дослідженнями встановлено, що серед дітей старшого віку та юнаків через 1 рік застосування ККД 45% пацієнтів відмовилися від неї переважно у зв'язку із суворими обмеженнями раціону.

**Модифікована дієта Аткинса** розроблена для забезпечення більшої прихильності до дієтичного лікування, більшої можливості вибору продуктів харчування, а також для зменшен-

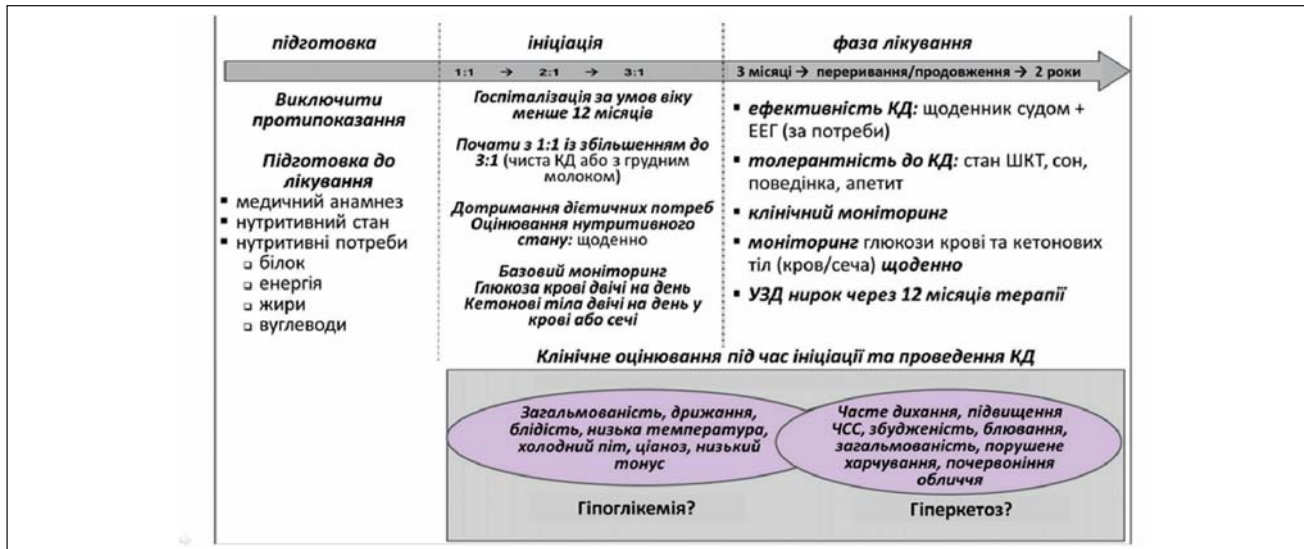


Рис. 2. Алгоритм підготовки, початку та проведення медичної кетогенної дієтичної терапії (адаптовано за E. van der Louw та співавт. (2016) [42]; E.H. Kossoff та співавт. (2018) [19])

ня участі лікарів у підготовці та моніторингу перед початком дієти [18,19]. МДА призначається без попереднього голодування в амбулаторних умовах та обмежується розрахунком потрібної кількості складових їжі в грамах. Співвідношення жирів до білків з вуглеводами при МДА становить 1:1 (65% жирів, 25% білка, 10% вуглеводів).

Цей вид дієти є оптимальним, але достатньо ефективним рішенням для вікової групи пацієнтів, які відмовляються дотримуватися жорсткої дієти. Ранніми дослідженнями E. Kossoff та співавт. (2006) доведено, що 65% дітей віком 3–16 років мали >50% редукції судом, 35% мали >90% поліпшення, а 4 дітей протягом більше ніж 6 місяців зовсім не мали судом [18]. Порівняння МДА та ККД не виявило різниці в ступені редукції судом [31].

**Кетогенна дієта із середньоланцюговими тригліцидами.** МСТ КД вперше запропонована Peter Richard Huttenlocher у 1971 р., а у 2008 р. модифікована Elizabeth G. Neal з таким складом макроелементів: жири – 73% (з них 30–60% МСТ), білки – 10%, вуглеводи – 15–19% [29]. МСТ продукують більшу кількість кетонів на грам, ніж довголанцюгові тригліциди, при цьому високий кетогенний потенціал призводить до зниження споживання жирних кислот на користь високого споживання білків і вуглеводів. Ефективність дієти обумовлена тим, що МСТ ефективніше абсорбуються і транспортуються безпосередньо до клітин печінки, не потребують карнітину для перенесення в мітохондрії клітин для окислення. Крім того,

МСТ проходять через гематоенцефалічний бар'єр і безпосередньо беруть участь в енергетичному метаболізмі нейронів та астроцитів [29].

Характерною рисою цього виду КД є необхідність ретельного розрахування частки добової енергії, що припадає на довголанцюгові тригліциди та МСТ, білки та вуглеводи. МСТКД більш смачна, тому більше пристосована для дітей шкільного віку, підлітків та юнаків.

**Кетогенна дієта з низьким глікемічним індексом** уперше запропонована у 2005 р. [29,31]. Характерним для неї є високий вміст жирів (60%), високий вміст білка (20–30%), а також до 10% вуглеводів із низьким глікемічним індексом (<50), без обмеження рідини та калорій. Кетогенне співвідношення становить 1:0,6, що обумовлює менший ступінь кетозу, але кращу переносимість і прихильність педіатричних пацієнтів.

**Практичне впровадження дієтичної терапії** передбачає три фази: додієтичне консультування та планування; початок та базовий моніторинг; довготривалий медичний супровід під час дієтичної терапії (рис. 2) [19,40,42].

До призначення КД проводять **пре-КД-консультування (перша фаза)**, яке передбачає 8 послідовних дій: отримання антропометричних даних та оцінювання енергетичних потреб (ккал/добу); визначення кетогенного співвідношення; визначення добової потреби в білках; розрахування кількості жирів на добу; розрахування кількості вуглеводів на добу; розроблення щоденного плану харчування; формування

складу продуктів або застосування екзогенних кетогенних продуктів; розроблення графіка переходу [19,40,42].

Есенціальний базовий моніторинг до початку КД передбачає: розгорнутий аналіз крові, нирковий профіль (натрій, калій, сечовина, креатинін, бікарбонати та альбумін), печінковий профіль, кальцій, фосфати, магній, глюкоза, вітамін D, ліпідний профіль, вільний карнітин та ацилкарнітин, сеча (співвідношення «кальцій : креатинін», гематурія, органічні кислоти) [19,42].

Створення щоденного плану харчування залежить від добової потреби в енергії і звичайної кількості прийомів їжі та перекусів. Для кожного інгредієнта розраховують кількість у грамах на кожний прийом харчування. Потім створюють меню відповідно до вподобань дитини. Створювати меню з обчисленням кількості макронутрієнтів у рецептах можна як вручну, так і за допомогою програмного забезпечення, наприклад, Electronic Ketogenic Manager (ЕКМ). У 1996 р. Фонд Чарлі випустив програму «KetoDietCalculator», щоб допомогти фахівцям і особам, які доглядають за пацієнтами, керувати дієтичними методами лікування. Ця онлайн-база даних розраховує плани харчування для будь-якого віку (<http://www.ketodietcalculator.org>).

**Пероральні екзогенні кетогенні продукти** — це стратегії збільшення кетонових тіл у сироватці крові [29,34,46]. Завдяки спеціальним продуктам для медичних цілей можна або повністю замінювати прийоми їжі, або підвищувати жирову складову звичайної їжі. Наприклад, для модифікації звичайних продуктів харчування застосовують зареєстрований в Україні лікувальний гіперкалорійний модуль Liquigen<sup>+</sup>, внесений до європейського переліку спеціалізованих продуктів для проведення КД і дозволений до застосування від народження. Завдяки складу (жирова емульсія з 50% МСТ) Liquigen<sup>+</sup> можна додавати до харчування, сприяючи утворенню бажаного рівня кетонів. Зручними для застосування в немовлят та дітей раннього віку є спеціальні продукти для медичних цілей (клінічне харчування), які містять формулу з визначеним кетогенним індексом (4:1, 3:1), є нутритивно повними та можуть бути єдиним джерелом харчування.

**Друга фаза** — початок КД [19,20,42]. Кетогенне співвідношення нарощують шляхом змен-

шення кількості споживання молока, фруктових соку або продуктів із високим вмістом вуглеводів. Залежно від бажання родини і/або лікарів, КД починають удома або в лікарні. Моніторинг рівня глюкози та кетонів тіл проводять двічі на добу.

**Третя фаза** передбачає декілька періодів. *Протягом перших 3 місяців* регулярно оцінюють нутритивний стан, застосовують адекватну гідратацію та додаткові мікроелементи. Якщо не був обраний максимальний кетогенний коефіцієнт (4:1), визначають тяжкість судом для можливого збільшення співвідношення жирів до білків і вуглеводів. *Після тримісячного періоду* застосування КД-терапії приймають рішення про ефективність і доцільність її продовження.

**Довготривале спостереження.** Якщо КД є ефективною і прийнято рішення щодо її довготривалого застосування, проводять моніторинг стану дитини з інтервалами в 1, 3, 6, 12, 18 і 24 місяці для контролю судом і метаболічних ускладнень спеціалізованою мультидисциплінарною командою [41]. У дітей з редукцією судом >50% рішення про припинення КД приймають приблизно через 2 роки. Однак, за умов повного контролю над судомами (наприклад зниження частоти нападів >90%) і незначних побічних ефектів, дієту вважають корисною упродовж 6–12 років. Протягом періоду дієтичного харчування проводять моніторинг маси тіла та зросту, перераховують потребу в макронутрієнтах, переглядають призначення вітамінів і специфічних додатків. Спостереження з лабораторним контролем, антропометрією та перерахунком потреб проводять принаймні щонайменше 3 місяці протягом першого року КД-терапії [19,29,42].

**Припинення кетогенної дієти.** За останніми даними, якщо КД є ефективною, то це виявляється швидко, і 75% дітей реагують на неї протягом 14 днів [17]. Якщо судоми посилюються протягом більше ніж кількох днів застосування КД, подібно до протисудомних засобів, дієту можна припинити. Хоча дієту можна припинити різко в надзвичайних ситуаціях, зазвичай у відділенні інтенсивної терапії, однак частіше її слід повільно скорочувати шляхом поступового зниження кетогенного співвідношення від 4:1 до 3:1 і до 2:1 щоденно, щотижня або щомісяця, залежно від індивідуальної відповіді судомного синдрому. Коли кетоз сечі буде втрачений, можна знову вводити продукти з висо-

ким вмістом вуглеводів. У разі другого методу припинення КД можна замінювати кетогенні страви звичайними протягом обраного періоду. Протягом цього періоду потрібно продовжувати вживати харчові добавки, призначені при дієтичному лікуванні. Якщо судоми посилюються, КД можна збільшити до раніше ефективної форми [17,19,20].

**Саплементация.** Підвищення бета-окислення жирних кислот, притаманне КД, призводить до метаболічного ацидозу, який часто розвивається, якщо пацієнти голодують для досягнення кетозу. З цієї причини потрібний адекватний рівень бікарбонатів (загалом  $>17$  ммоль/л) шляхом призначення натрію бікарбонату або калію цитрату [19,20,42].

Бета-окислення жирних кислот у мітохондріях є основою адекватного транспортування довголанцюгових жирних кислот через мітохондріальну мембрану за допомогою карнітину. Довголанцюгові жирні кислоти транспортуються через мітохондріальну мембрану за допомогою карнітину, якому сприяє карнітин-пальмітоїлтрансфераза I і II і карнітинтрансфераза. Потрапляючи в мітохондрії, жирні кислоти бета-окислюються до двовуглецевих одиниць ацетилкоферменту А, який потім входить до циклу трикарбонових кислот Кребса і використовується для отримання енергії. Вроджена метаболічна помилка в будь-якій точці цього шляху може призводити до нищівної катаболічної кризи (тобто коми, смерті) у пацієнта, який застосовує КД. Саплементация карнітину є обов'язковою та суворо рекомендована при рівні  $<30$  мкмоль/л або в разі виникнення симптоматики (загальмованості, слабкості та гастроінтестинальних симптомів) [19,20,42].

Рекомендують застосовувати низьковуглеводні мультивітаміни, вітамін D, кальцію карбонат, фосфор (які призначаються окремо для уникнення хеляції кальцію), а також проводити контроль рівня натрію з додатковим його вживанням.

**Негативні ефекти.** На початку дієти через низький рівень глюкози можливе виникнення побічної реакції «кетогрип»: головний біль, слабкість, дратівливість, закріп, нудота та блювання. Ретельний моніторинг слід проводити в разі **довготривалих небажаних подій** [1,19]:

– ниркові ускладнення: камені в нирках протягом періоду спостереження 2 місяці – 2,5 року; гіперкальціурія, сечова кислота, низь-

ка екскреція сечового цитрату поряд із низьким надходженням рідини – формування каменів;

– зміни складу мінералів кісткової тканини: денситометрія, незважаючи на саплементацию вітаміну D і кальцію – зменшення мінеральної щільності кісток і хребта;

– зміни спектра ліпідів крові: значне підвищення рівня холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, дуже низької щільності, тригліцеридів і тотального рівня аполіпопротеїнів В поряд зі зниженням рівня ліпопротеїдів високої щільності після 6–24 місяців КД-терапії; однак не встановлено пошкодження судинної функції (каротидна товщина інтима-медіа, індекс ригідності каротид, еластичність аорти);

– неадекватне надходження мікронутрієнтів: зниження плазматичного вмісту селену, магнію, фосфору та фолатів.

## Висновки

Медична КД-терапія є стратегією лікування тяжкого судомного синдрому високого ступеня доказовості, яка викликає широкий спектр фізіологічних змін як на системному, так і на клітинному рівнях. Крім судом, КД має широкий терапевтичний потенціал при багатьох вроджених порушеннях метаболізму, зокрема, є першочерговим вибором у лікуванні синдрому дефіциту транспортера глюкози 1 і дефіциту піруватдегідрогенази.

Варіанти КД-терапії є безпечними та ефективними в педіатричних пацієнтів різного віку. Найбільшу ефективність має ККД – 4:1, у дітей раннього віку – 3:1.

Перед початком дієтичної терапії слід виключити вроджені порушення метаболізму, які можуть призводити до тяжкої метаболічної кризи (порушення мітохондріального транспортування жирних кислот, бета-окислення, мітохондріальні цитопатії).

Підготовка до початку КД з повним клініко-біохімічним та інструментальним обстеженням, ретельним розрахуванням кількості макронутрієнтів відповідно до обраного кетогенного індексу та створенням плану переходу є обов'язковою.

Жорстке дотримання ККД, відсутність високих смакових якостей і можливі небажані ефекти обмежують її використання, особливо в дітей шкільного віку та юнаків. Ретельне планування, гнучкий підхід до вибору оптимального кетогенного співвідношення та моніторинг



членами досвідченої мультидисциплінарної команди дадуть змогу забезпечити ефективну програму КД.

Кетогенна дієта має великий клінічний потенціал, який ще належить дослідити в майбутніх дослідженнях. Подальше вивчення патогенетич-

них механізмів дії кетонових тіл на їхню терапевтичну мету дасть змогу оптимізувати стратегію застосування медичної КД-терапії для певного кола станів і підвищити її ефективність.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Acharya P, Acharya C, Thongprayoon C, Hansrivijit P, Kanduri SR, Kowuru K et al. (2021). Incidence and Characteristics of Kidney Stones in Patients on Ketogenic Diet: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diseases*. 9 (2): 39. doi: 10.3390/diseases9020039.
- Auvin S. (2021). New developments for dietary treatment of epilepsy after a century of history for the ketogenic diet. *Brain Commun*. 3 (4): fcab234. doi: 10.1093/braincomms/fcab234.
- Branco AF, Ferreira A, Simões RF, Magalhães–Novais S, Zehowski C, Cope E et al. (2016). Ketogenic diets: from cancer to mitochondrial diseases and beyond. *Eur J Clin Invest*. 46 (3): 285–298. doi: 10.1111/eci.12591.
- Cervenka M, Pascual JM, Rho JM, Thiele E, Yellen G, Whittemore V, Hartman AL. (2021). Metabolism-based therapies for epilepsy: new directions for future cures. *Ann Clin Transl Neurol*. 8 (8): 1730–1737. doi: 10.1002/acn3.51423.
- Chida R, Shimura M, Nishimata S, Kashiwagi Y, Kawashima H. (2018). Efficacy of ketogenic diet for pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Pediatr Int*. 60: 1041–1042. doi: 10.1111/ped.13700.
- Clanton RM, Wu G, Akabani G, Aramayo R. (2017). Control of seizures by ketogenic diet-induced modulation of metabolic pathways. *Amino Acids*. 49: 1–20. doi: 10.1007/s00726-016-2336-7.
- Dąbek A, Wojtala M, Pirola L, Balcerczyk A. (2020). Modulation of Cellular Biochemistry, Epigenetics and Metabolomics by Ketone Bodies. Implications of the Ketogenic Diet in the Physiology of the Organism and Pathological States. *Nutrients*. 12 (3): 788. doi: 10.3390/nu12030788.
- Falsaperla R, D'Angelo G, Praticò AD, Mauceri L, Barbagallo M, Pavone P et al. (2020). Ketogenic diet for infants with epilepsy: A literature review. *Epilepsy & behavior*. 112: 107361. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107361.
- Gavrilovici C, Rho JM. (2021). Metabolic epilepsies amenable to ketogenic therapies: Indications, contraindications, and underlying mechanisms. *J Inher Metab Dis*. 44 (1): 42–53. doi: 10.1002/jimd.12283.
- Greco T, Glenn TC, Hovda DA, Prins ML. (2016). Ketogenic diet decreases oxidative stress and improves mitochondrial respiratory complex activity. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 36 (9): 1603–1613. doi: 10.1177/0271678X15610584.
- Guo Y, Liu X, Li T, Zhao J, Yang Y, Yao Y et al. (2022). Alternate-day ketogenic diet feeding protects against heart failure through preservation of ketogenesis in the liver. *Oxid Med Cell Longev*. 2022: 4253651. doi: 10.1155/2022/4253651.
- Huang L, Li H, Zhong J, Yang L, Chen G, Wang D et al. (2022). Efficacy and Safety of the Ketogenic Diet for Mitochondrial Disease with Epilepsy: A Prospective, Open-labeled, Controlled Study. *Front Neurol*. 13: 880944. doi: 10.3389/fneur.2022.880944.
- Hwang CY, Choe W, Yoon KS, Ha J, Kim SS, Yeo EJ, Kang I. (2022). Molecular Mechanisms for Ketone Body Metabolism, Signaling Functions, and Therapeutic Potential in Cancer. *Nutrients*. 14 (22): 4932. doi: 10.3390/nu14224932.
- Ismayilova N, Leung M-A, Kumar R, Smith M, Williams RE. (2018). Ketogenic diet therapy in infants less than two years of age for medically refractory epilepsy. *Seizure*. 57: 5–7. doi: 10.1016/j.seizure.2018.02.014.
- Kim SH, Shaw A, Blackford R, Lowman W, Laux LC, Millichap JJ, Nordli DR. (2019). The ketogenic diet in children 3 years of age or younger: a 10-year single-center experience. *Sci Rep*. 9 (1): 8736. doi: 10.1038/s41598-019-45147-6.
- Koppel SJ, Swerdlow RH. (2018). Neuroketotherapeutics: A modern review of a century-old therapy. *Neurochem Int*. 117: 114–125. doi: 10.1016/j.neuint.2017.05.019.
- Kossoff E, Cervenka M. (2020). Ketogenic Dietary Therapy Controversies for Its Second Century. *Epilepsy Currents*. 20 (3): 125–129. doi: 10.1177/1535759719890337.
- Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, Pillas DJ, Rubenstein JE, Vining EP. (2006). A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 47: 421–424. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00438.x.
- Kossoff EH, Zupec–Kania BA, Auvin S, Ballaban–Gil KR, Bergqvist C, Blackford AG et al. (2018). Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia open*. 3 (2): 175–192. doi: 10.1002/epi4.12225.
- Lambert B, Neal E. (2020). A guide for the practical implementation of the Classical Ketogenic Diet for the dietary management of epilepsy and neurometabolic disease. *Vitaflo International Ltd.*: 23. URL: [www.nestlehealthscience.com/Vitaflo/VIA](http://www.nestlehealthscience.com/Vitaflo/VIA).
- Lima PA, Sampaio LP, Damasceno NR. (2014). Neurobiochemical mechanisms of a ketogenic diet in refractory epilepsy. *Clinics*. 69: 699–705. doi: 10.6061/clinics/2014(10)09.
- Lækken N, Hansen KK, Storgaard JH, Ørngreen MC, Quinlivan R, Vissing J. (2020). Titrating a modified ketogenic diet for patients with McArdle disease: A pilot study. *Journal of inherited metabolic disease*. 43 (4): 778–786. doi: 10.1002/jimd.12223.
- Mu Ch, Tompkins ThA, Rho JM, Scantlebury MH, Shearer J. (2022). Gut-based manipulations spur hippocampal mitochondrial bioenergetics in a model of pediatric epilepsy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Basis of Disease*. 1868 (9): 166446. doi: 10.1016/j.bbadis.2022.166446.
- Murugan M, Boison D. (2020). Ketogenic diet, neuroprotection, and antiepileptogenesis. *Epilepsy Res*. 167: 106444. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106444.
- Nangia S, Caraballo RH, Kang HC, Nordli DR, Scheffer IE. (2012). Is the ketogenic diet effective in specific epilepsy syndromes? *Epilepsy research*. 100 (3): 252–257. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2012.01.015.

26. Nordli DR Jr, Kuroda MM, Carroll J, Koenigsberger DY, Hirsch LJ, Bruner HJ, Seidel WT, De Vivo D. (2001). Experience with the ketogenic diet in infants. *Pediatrics*. 108 (1): 129–133. doi: 10.1542/peds.108.1.129.
27. Olson CA, Vuong HE, Yano JM, Liang QY, Nusbaum DJ, Hsiao EY. (2018). The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell*. 173 (7): 1728–1741.e13. doi: 10.1016/j.cell.2018.04.027.
28. Parikh S, Goldstein A, Karaa A, Koenig MK, Anselm I, Brunel-Guitton C et al. (2017). Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*. 19 (12): 10.1038/gim.2017.107. doi: 10.1038/gim.2017.107.
29. Poff AM, Rho JM, D'Agostino DP. (2019). Ketone Administration for Seizure Disorders: History and Rationale for Ketone Esters and Metabolic Alternatives. *Front. Neurosci*. 13: 1041. doi: 10.3389/fnins.2019.01041.
30. Qu C, Keijer J, Adjubo-Hermans MJW, van de Wal M, Schirris T, van Carnebeek C et al. (2021). The ketogenic diet as a therapeutic intervention strategy in mitochondrial disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 138: 106050. doi: 10.1016/j.biocel.2021.106050.
31. Rezaei S, Abdurahman AA, Saghadzadeh A, Badv RS, Mahmoudi M. (2019). Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified Atkins diet in children and adolescents with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Nutritional neuroscience*. 22 (5): 317–334. doi: 10.1080/1028415X.2017.1387721.
32. Rho JM, Boison D. (2022). The metabolic basis of epilepsy. *Nature reviews. Neurology*. 18(6): 333–347. doi: 10.1038/s41582-022-00651-8.
33. Rogawski MA, Löscher W, Rho JM. (2016). Mechanisms of Action of Antiseizure Drugs and the Ketogenic Diet. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 6 (5): a022780. doi: 10.1101/cshperspect.a022780.
34. Saris CGJ, Timmers S. (2022). Ketogenic diets and Ketone supplementation: A strategy for therapeutic intervention. *Front Nutr*. 9: 947567. doi: 10.3389/fnut.2022.947567.
35. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L et al. (2017). ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 58 (4): 512–521. doi: 10.1111/epi.13709.
36. Simeone TA, Simeone KA, Rho JM. (2017). Ketone Bodies as Anti-Seizure Agents. *Neurochem Res*. 42 (7): 2011–2018. doi: 10.1007/s11064-017-2253-5.
37. Smith KA, Hendricks BK, DiDomenico JD, Conway BN, Smith TL, Azadi A, Fonkem E. (2022). Ketogenic Metabolic Therapy for Glioma. *Cureus*. 14 (6): e26457. doi: 10.7759/cureus.26457.
38. Sofou K, Dahlin M, Hallböök T, Lindefeldt M, Viggedal G, Darin N. (2017). Ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase complex deficiency: short- and long-term outcomes. *J Inher Metab Dis*. 40: 237–245. doi: 10.1007/s10545-016-0011-5.
39. Sourbron J, Thevissen K, Lagae L. (2021). The Ketogenic Diet Revisited: Beyond Ketones. *Front Neurol*. 12: 720073. doi: 10.3389/fneur.2021.720073.
40. Tozzi R, Cipriani F, Masi D, Basciani S, Watanabe M, Lubrano C et al. (2022). Ketone Bodies and SIRT1, Synergic Epigenetic Regulators for Metabolic Health: A Narrative Review. *Nutrients*. 14 (15): 3145. doi: 10.3390/nu14153145.
41. Tumienė B, Del Toro Riera M, Grikinienė J, Samaitienė-Aleknienė R, Praninskienė R, Monavari AA, Sykut-Cegielska J. (2022). Multidisciplinary Care of Patients with Inherited Metabolic Diseases and Epilepsy: Current Perspectives. *eCollection 2022. J Multidiscip Healthc*. 15: 553–566. doi: 10.2147/JMDH.S251863.
42. Van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, Leiendecker B, Fitzsimon G, Dority L et al. (2016). Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *EJPN*. 20 (6): 798–809. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.07.009.
43. Verrotti A, Iapadre G, Di Francesco L, Zagaroli L, Farello G. (2020). Diet in the Treatment of Epilepsy: What We Know So Far. *Nutrients*. 12 (9): 2645. doi: 10.3390/nu12092645.
44. Villaluz MM, Lomax LB, Jadhav T, Cross JH, Scheffer IE. (2018). The ketogenic diet is effective for refractory epilepsy associated with acquired structural epileptic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol*. 60: 718–723. doi: 10.1111/dmcn.13687.
45. Wheless JW. (2008). History of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 49 (8): 3–5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01821.x.
46. Yang H, Shan W, Zhu F, Wu J, Wang Q. (2019). Ketone Bodies in Neurological Diseases: Focus on Neuroprotection and Underlying Mechanisms. *Front Neurol*. 10: 585. doi: 10.3389/fneur.2019.00585.
47. Yurista SR, Nguyen CT, Rosenzweig A, de Boer RA, Westenbrink BD. (2021). Ketone bodies for the failing heart: Fuels that can fix the engine? *Trends Endocrinol Metab*. 32: 814–826. doi: 10.1016/j.tem.2021.07.006.
48. Zhu H, Bi D, Zhang Y, Kong C, Du J, Wu X, Wei Q, Qin H. (2022). Ketogenic diet for human diseases: the underlying mechanisms and potential for clinical implementations. *Signal transduction & targeted therapy*. 7 (1): 11. doi: 10.1038/s41392-021-00831-w.
49. Zweers H, van Wegberg AMJ, Janssen MCH, Wortmann SB. (2021). Ketogenic diet for mitochondrial disease: A systematic review on efficacy and safety. *Orphanet J Rare Dis*. 16: 295. doi: 10.1186/s13023-021-01927-w.

#### Відомості про авторів:

**Писарев Андрій Олександрович** — д.мед.н., ст.н.с., проф. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-9978-8031>.

**Марушко Юрій Володимирович** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13. <http://orcid.org/0000000180669369>.

**Куріліна Тетяна Валеріївна** — д.мед.н., проф., каф. педіатрії НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-3828-2173>.

**Марушко Тетяна Вікторівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-0442-2695>.

Стаття надійшла до редакції 30.11.2022 р., прийнята до друку 07.02.2023 р.