

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®]

ДИТИНИ

Том 17, № 7, 2022

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

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС

95264

www.mif-ua.com

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

Том 17, № 7, 2022

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ, О. ОВСЯННИКОВ,
В. МАРУСІЧЕНКО, М. САВЧУК



ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

Дніпровський державний медичний університет
Донецький національний медичний університет



Здоров'я дитини
Child's Health

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

Том 17, № 7, 2022

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

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



mif-ua.com



Open Journal System



Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал
Том 17, № 7, 2022

ISSN 2224-0551 (print), ISSN 2307-1168 (online)
Передплатний індекс 95264



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

Завідуюча редакцією *Купріненко Н.В.*

Адреси для звертань

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

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

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань
України, в яких можуть публікуватися результати
дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів
доктора і кандидата наук. Наказ МОН України
від 28.12.2019 р. № 1643. Категорія Б

Рекомендується до друку та до поширення
через мережу Інтернет рішенням ученої ради
Дніпровського державного медичного університету
від 01.12.2022 р., протокол № 3

Українською та англійською мовами
Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації КВ № 21341-11141ПР.
Видано Міністерством юстиції України 09.06.2015 р.

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 8,37
Зам. 2022-сн-125. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:
Україна, 04107, м. Київ, а/с 74
E-mail: medredactor@i.ua
(Тема: До редакції журналу «Здоров'я дитини»)
www.mif-ua.com
http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

**Головний редактор
Абатуров О.Є.**

Редакційна колегія

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

Наукові консультанти

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

**Відповідальний секретар
Бабич В.Л.** (Дніпро)

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

© Дніпровський державний медичний університет, 2022
© Донецький національний медичний університет, 2022
© Заславський О.Ю., 2022



Child's Health

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 17, № 7, 2022

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

Subscription index 95264 (in Ukraine)



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

Managing Editor *Kuprinenko N.V.*

Correspondence addresses

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

Advertising and Drug Promotion Department
v_iliyna@ukr.net

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences.

Order of the MES from 28.12.2019 № 1643

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of Dnipro State Medical University dated 01/12/2022, Protocol № 3

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 21341-11141ПР.
Issued by the Ministry of Justice of Ukraine 09/06/2015.

Folio 60x84/8. Printer's sheet 8.37.
Order 2022-ch-125. Circulation 12 000 copies.

Editorial office address:
P.O.B. 74, Kyiv Ukraine, 04107
E-mail: medredactor@i.ua
(Subject: Child's Health Journal)
www.mif-ua.com
http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.
zaslavsky@i.ua
Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107
Publishing entity certificate
ДК № 2128 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief
Aleksandr Abaturov

Editorial Board

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

Academic Advisor

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

Executive Secretary
Babych V.L. (Dnipro)

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

© Dnipro State Medical University, 2022
© Donetsk National Medical University, 2022
© Zaslavsky O.Yu., 2022

Зміст

Оригінальні дослідження

- Волосовець О.П., Абатуров О.Є., Бекетова Г.В.,
Заболотько В.М., Руденко Н.Г., Кривоустов С.П.,
Волосовець А.О., Логінова І.О., Корх Л.М.
Народжуваність, перинатальна смертність
і малюкова смертність в Україні: еволюція
з 1991 до 2021 року і сучасні ризики 6
- Абатуров О.Є., Крючко Т.О., Кривуша О.Л.,
Бабич В.Л., Токарева Н.М., Ткаченко О.Я.
Вплив поєднаної терапії солями кальцію
і вітаміном D на екскрецію макро-
і мікроелементів із сечею в дітей
раннього віку 17
- Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю.,
Татарчук О.М., Кленіна І.А., Петішко О.П.
Діагностична цінність маркерів
запалення та інсулінорезистентності
при неалкогольній жировій хворобі
печінки у дітей 23
- Головко Т.О., Богмат Л.Ф., Шевченко Н.С.,
Ніконова В.В., Кашкалда Д.А., Цюра О.М.
Адаптаційні можливості серцево-судинної
системи з огляду на системи регуляції
у підлітків з ювенільним ідіопатичним
артритом 31
- Мозирська О.В.
Клінічний досвід застосування дитячого
опитувальника дерматологічного індексу
якості життя (CDLQI) у дітей
з atopічним дерматитом 38

На допомогу педіатру

- Мітюряєва-Корнійко І.О.
Адаптаційна терапія в умовах війни —
запорука збереження здоров'я
дітей України 45

Неонатологія

- Абатуров О.Є., Товарицька А.О.
Вплив miR-155 грудного молока на стан
здоров'я недоношених новонароджених 53

Випадок із практики

- Никитюк С.О.
Характеристика функціонального стану
організму та ризику розвитку кардиту
у пацієнтів із хворобою Лайма 60

Теоретична медицина

- Абатуров О.Є., Бабич В.Л.
Механізми дії цитоплазматичних мікроРНК.
Частина 6. МікроРНК-опосередкована
активація трансляції 67

Contents

Original Researches

- O.P. Volosovets, A.E. Abaturov, G.V. Beketova,
V.M. Zabolotko, N.G. Rudenko, S.P. Kryvopustov,
A.O. Volosovets, I.O. Loginova, L.M. Korkh
Birth rate, perinatal mortality and infant
mortality in Ukraine: evolution from
1991 to 2021 and current risks 6
- O.E. Abaturov, T.O. Kryuchko, O.L. Kryvusha,
V.L. Babych, N.M. Tokareva, O.Y. Tkachenko
Effect of combined therapy of calcium
salts and vitamin D on urinary excretion
of macro- and microelements
in young children 17
- Yu.M. Stepanov, N.Yu. Zavorodnia,
O.M. Tatarchuk, I.A. Klenina, O.P. Petishko
Diagnostic accuracy of inflammation
and insulin resistance markers
in non-alcoholic fatty liver disease
in children 23
- T.O. Holovko, L.F. Bogmat, N.S. Shevchenko,
V.V. Nikonova, D.A. Kashkalda, O.M. Tsiura
Adaptive capabilities of the cardiovascular
system, taking into account regulation
systems, in adolescents with juvenile
idiopathic arthritis 31
- O.V. Mozyrska
Clinical experience of using
the Children's Dermatology
Life Quality Index in children
with atopic dermatitis 38

To Help the Pediatrician

- I.O. Mityuryaeva-Korniyko
Adaptation therapy in the conditions of war —
the guarantee of preserving the health
of children of Ukraine 45

Neonatology

- O.E. Abaturov, A.O. Tovarnytska
Impact of breast milk miR-155
on the health of preterm neonates 53

Case Report

- S.O. Nykytyuk
Assessment of the functional state
of the body and the risk of developing carditis
in patients with Lyme disease 60

Theoretical Medicine

- A.E. Abaturov, V.L. Babych
Mechanisms of action of cytoplasmic microRNAs.
Part 6. MicroRNA-mediated translation
activation 67

Для здоров'я кісток та суглобів



Birth rate, perinatal mortality and infant mortality in Ukraine: evolution from 1991 to 2021 and current risks

Abstract. *Ukraine is one of the poorest countries in Europe and currently is under attack of Russian troops. In recent decades, birth rate in Ukraine has been steadily declining by 47 %, and infant and perinatal mortality rates remain among the highest positions in Europe. Infant mortality, perinatal mortality, early neonatal mortality, and stillbirth rates in Ukraine have more than halved in 30 years and are lower than in the CIS countries, but still exceed those in the European Union. There is a downward trend in characteristics of all components of perinatal mortality; more for intranatal mortality, less for early neonatal mortality, whose share in the structure has increased in recent years, which requires improving the quality of medical care for newborns and taking measures for antenatal protection of the fetus. The fact that early neonatal mortality rates in Ukraine may be underestimated due to shortcomings in the registration of live births and stillbirths is worrying. Congenital malformations and conditions that appeared during pregnancy and childbirth in women who give birth to children with very low and extremely low body weight dominate among the causes of perinatal mortality in Ukraine. An effective way to reduce child losses in Ukraine during the last decade was the introduction of modern perinatal technologies to prevent pathological conditions in mothers and babies with extremely low and very low body weight, the continuation of the creation and restoration of a network of perinatal centers and proper conditions for safe childbirth in the regions of the country with the help of international aid, timely diagnosis and treatment of conditions that occur in the perinatal period and congenital malformations. An important resource for reducing infant and perinatal mortality in Ukraine and increasing the birth rate will be the stabilization of the sociopolitical situation in the country and appropriate international assistance in restoring the health care system, aimed at improving both somatic and reproductive health of future parents, especially mothers, forming in them a conscious and proper attitude to parenthood and care for the newborn.*

Keywords: *birth rate; infant mortality; perinatal mortality; stillbirth; perinatal centers*

Introduction

The United Nations and the World Health Organization have considered the reduction of infant mortality among the main goals of the millennium [3, 11, 20]. According to UNICEF, 5 million children under the age of 5 died in 2020 alone. Almost half of these children died in the first month of their life. In addition, nearly 2 million

children were stillborn, meaning that a stillborn baby is born every 16 seconds in the world. Thus, in 2019, 1.9 million children were stillborn within 28 weeks of pregnancy or later, with a global stillbirth rate of 13.9 per 1000 births [14, 19, 23].

More than 40 percent of all stillbirths occurred during childbirth. This could have been prevented through ongoing

audits of such cases, improved monitoring, increasing of quality of prenatal and postnatal care and adequate access to emergency obstetric care when needed. Significant advances in research, particularly in medical genetics, have made important contributions to increasing neonatal survival, reducing perinatal losses, and limiting and reducing fetoneonatal pathology, which is still very difficult to control [13, 17, 20, 22, 28].

Social protection of the population, age of mothers, birth rate, perinatal mortality, and quality of medical care for mothers and children are interconnected and interdependent things [1, 4, 16, 24].

Ukraine is one of the largest countries on the European continent with low income, which has a number of problematic issues in the quality of medical care for women and children. During the last decades, against the backdrop of high mortality, the birth rate has been constantly decreasing, and the Ukrainian infant and perinatal mortality rates remain among the highest in Europe [1, 2, 4–6, 10].

Our analysis of the incidence and prevalence of diseases among the Ukrainian children's population and the levels of infant mortality over the past two decades shows that these indicators remain significantly higher than the European average level. This mirrors the background of progressive decline in the children's population. The prevalence of childhood diseases in Ukraine has increased by 41 % over the past 22 years, and the incidence of childhood diseases has raised by 36 %. The number of newborns is progressively decreasing to less than 300 000 per year. At the same time, the number of congenital malformations (hereinafter — CM) and neoplasms among children in Ukraine have doubled in recent decades [1, 5, 7, 25, 26].

That is why a constant monitoring of birth rates and perinatal mortality is necessary for making systemic decisions on improving the quality of medical care for children [18, 20].

The purpose of the study is to study and analyze trends in birth rate changes and dynamics of infant and perinatal mortality together with its components in Ukraine in comparison with data from other countries.

Materials and methods

A retrospective analysis and assessment of the dynamics of births and perinatal mortality and its components in Ukraine from 1991 to 2021 according to the database of the World Health Organization, European Health for All database (HFA-DB), state statistics of Ukraine, industry statistics of the Center medical statistics of the Ministry of Health of

Ukraine, perinatal audit of the birth rate, infant and perinatal mortality in accordance with the WHO methodology “Matrix-Babies” [6, 7, 14, 15, 27]. Methods of system approach, statistics, and graphic image are applied.

Results and discussion

During the period of Ukraine's existence as an independent country, the number of live births decreased by 2.4 times — from 630.8 thousand in 1991 to 272.0 thousand in 2021.

Among the total number of live births, 14 787 children, or 5.68 % were born prematurely in 2021 and from the number of stillbirths, premature ones make up to 1151 cases or 67.1 %. The incidence of premature infants exceeds the incidence of full-term infants by 5.3 times (835.6 ‰ against 158.49 ‰, respectively). Mortality of premature infants in obstetric hospitals, which is up to 3.54 cases per 100 live births who became ill, exceeded the corresponding figure of full-term (0.37) by 9.56 times.

Over the last 10 years in Ukraine we can see the tendency of increasing the number of premature babies by 21.2 % and increasing of their morbidity is alarming in general. This indicates a number of significant problems in the health of pregnant women, namely — the incidence of inflammatory diseases of the female genital organs, anemia, diabetes, pathology of thyroid glands, circulatory system diseases and genitourinary system diseases [5].

Because of the reasons listed above, every 12th child in Ukraine is born prematurely. The youngest child born and survived in Ukraine weighed 470 g, while there are survived children with weight just over 220–230 g in the world. At the same time, the introduction of modern perinatal technologies has allowed the reducing of the number of complicated births almost twice in the last 20 years [1, 9, 10].

The dynamics of the total birth rate had different directions in terms of overall mortality and infant mortality. There was a significant decrease in the birth rate in 1991–

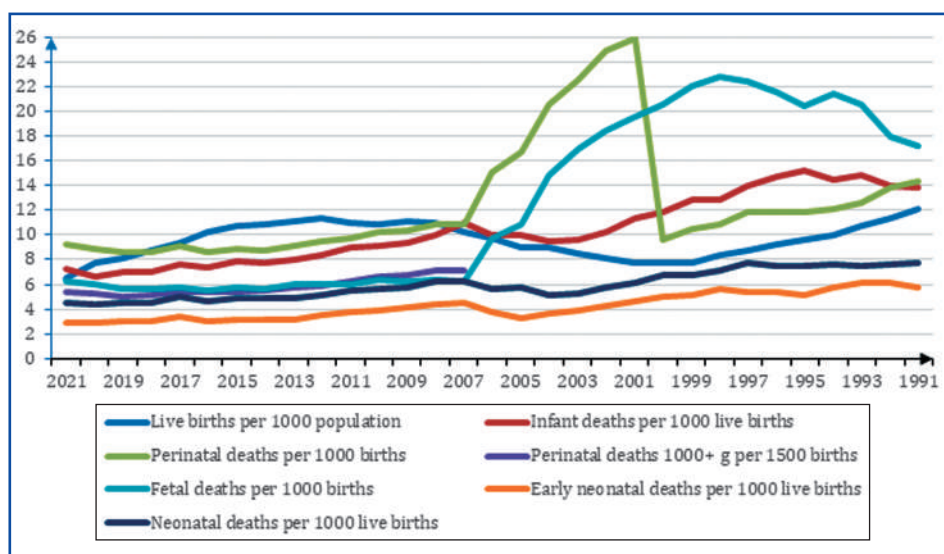


Figure 1. Birth rate, infant mortality, perinatal mortality, stillbirth, neonatal and early neonatal mortality in Ukraine in 1991–2021 according to the European Health for All database (HFA-DB) and the Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine

2001 from 12.1 ‰ per 1000 population in 1991 to 7.7 ‰ in 2001. Then, in parallel with the growth of living standards, this indicator reached its maximum level in 2012 at 11.4 ‰ and with a further tendency to deteriorate to the lowest figure in the history of Ukraine at 6.5 ‰ in 2021 (7.8 ‰ — 2020 year), which is associated with the deterioration of the socio-economic situation in the country due to the background of Russia's annexation of Ukraine in 2014 and the beginning of the war in the East (Figure 1). Undoubtedly, the situation with the birth rate has been worsened by the ongoing COVID-19 pandemic.

That is why, if we compare the number of births in Ukraine in 2021 with the figure from 2013, we can say that the birth rate has decreased almost twice over the past 8 years. It should be noted that according to state statistics of Ukraine in recent years, natural population growth in Ukraine is consistently negative, and the total fertility rate does not exceed 1.5 children per woman, which does not allow the country to achieve even simple population reproduction. According to UN estimates, Ukraine's population will shrink to 35 million by 2050: "Low birth rates, high mortality rates, and steady growth in external migration are the main reasons for Ukraine's population decline. However, population reduction alone is not a problem. What is really important is the level and quality of life of the Ukrainian people" [23].

Of course, the current challenges that our country is facing, require the implementation of effective systems of state, sectoral and regional measures aimed at creating conditions for a full-fledged life and development of the child from birth to adulthood.

Analysing the structural distribution by birth weight of babies born alive, babies with a normal weight of 2500 g and more prevail with 93.98 % or 244,834 babies. Infants with an intermediate birth weight of 1500–2499 g make up 5.04 % or 13144 babies. Very low birth weight (VLBWI) infants with weight less than 1500 g (including those with a birth weight of less than 500 g) accounted for 0.96 % or 2,524 infants. It should be noted that the incidence of children in this weight category is 3 times higher than the incidence of newborns with weight more than 2500 grams because particularly newborns with low birth weight have an increased risk of maladaptation and severe pathological conditions that require constant monitoring according to their state of health and necessary treatment and prevention measures.

Evidently, the share of children with very low birth weight from the total number of live births in the dynamics of the last 14 years of observation tended to increase: from 0.71 % in 2008 to 0.96 % in 2021, or 35.2 % (Table 1).

Overall, over the past two decades, there has been a modest 11.5 % increase in the incidence of births of children with weight less than 2500 grams at births from 5.38 % in 2000 to 6.01 % or 15 668 children in 2021.

It is known that infants not only with extremely low birth weight but also with very low and moderately low weight have a notably high risk of impaired neuropsychological development, in particular, when they reach adolescence [16].

In 2021, the number of children with very low birth weight in Ukraine exceeded the number of premature ba-

bies (14 787 children) by 5.8 %, which indicates the existing problems in the health of fertile women. It should be noted that in 2000 the excess of the number of children with a very low birth weight over the number of premature babies was even more significant and reached to 11.6 %.

According to the data presented above, in 2021, 881 (0.34 ‰) full-term infants were born with weight less than 2500 g, which may indicate the development of such children with the syndrome of intrauterine growth retardation. This in turn will lead to an increase in morbidity, conditions that arose in the perinatal period, in particular — hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system and birth injuries. In future such children are often seriously ill and over time they may become disabled due to neuropsychiatric disorders.

Thus, as can be seen from Table 1, for the last 14 years in the structural distribution of children that were born alive the following changes happened in body weight at birth: the specific weight of babies born with a very low birth weight (less than 1500 g) increased most significantly; the specific weight of babies with an intermediate (1500–2499 g) weight increased by 13.1 %; the specific weight of children with a normal (2500 g or more) body weight at birth decreased by 2.9 %.

Thus, the birth rate in Ukraine has a steady downward trend, while there is an increase in the incidence of newborn diseases, including perinatal pathology and congenital malformations (more than 10 000 babies with CM were born in 2021 alone, one-third of whom were diagnosed with disability). At the same time, infant mortality remains at a level that is significantly higher than in most European countries (Figure 2). Thus, 15.3 thousand children in Ukraine were recognized as persons with disabilities for the first time in 2021 alone (6.4 thousand children of which were in the first two years of life), and the total number of children with disabilities in Ukraine exceeded 162 thousand people.

The number of the child population in Ukraine over the past 30 years has decreased from 13 225 700 to 7 459 677 or by 43.6 %. Every 11th newborn child has a health disorder that leads to the chronic diseases and childhood disabilities [1, 9]. In 2017, more than 49 000 children with congenital anomalies (developmental defects), deformities, and chromosomal aberrations were registered. Currently, against the background of the declining child population, there is a trend of increasing of the frequency of premature births and births of children with severe perinatal pathology, which leads to disability that impairs their socialization, quality of life and requires high-tech diagnostic and treatment methods [10].

Due to the ongoing war on the territory of Ukraine there is a significant number of refugees among them women of reproductive age. Large human losses also do not give us the optimism to improve these indicators in the coming decades.

Modern principles of perinatal care are based on the WHO concept of effective care during pregnancy and childbirth [3, 22].

In 1991, the infant mortality rate in Ukraine was 13.9 ‰ live births, and the perinatal mortality rate was 14.3 ‰ births (according to WHO project calculations, at that time it was twice as large due to shortcomings in the registration of live births in the country only from the 28th week of pregnancy).

The level of specific infant mortality rate in health care facilities managed by the Ministry of Health of Ukraine for 12 months of 2021 was 7.22 per 1000 live births, which is almost two times less than in 1991. A shocking number of 1,971 children under one year died in 2021. 1123 of them (or 56.9 %) died as a result of certain pathological conditions that have appeared in the perinatal period.

The positive dynamics of the decrease in the infant mortality rate observed in 2021 were due to the decrease in the levels of perinatal, early neonatal, neonatal mortality, and stillbirth (Figure 1).

In the structural distribution of infants who died under the age of 1 year, according to the body weight at birth, the weight category of 2500 and more prevails and makes up 40.56 %. The weight category of 1500–2499 g

makes up 22.32 %, the weight category is less than 1500 g is 37.10 %.

According to the World Health Organization, the proportion of live births and stillbirths with a body weight of 500–999 g among all live births and stillbirths should be 1–1.5 %, and the proportion of live births and stillbirths with a body weight of 1000–1499 g among all those born alive and dead should also be equal to 1–1.5 %. In Ukraine, according to the Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine, the specific weight of live births and stillbirths in the specified weight categories is almost twice as low, 0.46 % and 0.73 %, respectively.

According to the World Health Organization's birth weight classification, a baby with a birth weight of < 1500 g is classified as one with a very low birth weight (VLBWI), and

Table 1. Distribution of children that were born alive by birth weight at 22 weeks of gestation in health care facilities under the Ministry of Health of Ukraine control according to the Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine (as a percentage)

| Body weight at birth, g | 2008 | 2010 | 2012 | 2015 | 2017 | 2019 | 2020 | 2021 |
|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Less than 1500 | 0.71 | 0.73 | 0.72 | 0.80 | 0.81 | 0.83 | 0.87 | 0.96 |
| 1500–2499 | 4.44 | 4.57 | 4.58 | 4.86 | 4.94 | 4.97 | 4.81 | 5.04 |
| 2500 and more | 94.85 | 94.68 | 94.68 | 94.32 | 94.26 | 94.20 | 94.32 | 93.98 |

Table 2. Neonatal survival rate after the first 168 hours of life per 100 live births (as a percentage) according to the Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine

| Years | Total | Including in the weight category at birth, g | | | | | | |
|-------|-------|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------------|
| | | 500–999 | 1000–1499 | 1500–1999 | 2000–2499 | 2500–2999 | 3000–3499 | 3500 and more |
| 2001 | 99.36 | 24.35 | 85.39 | 92.83 | 97.78 | 99.60 | 99.81 | 99.82 |
| 2002 | 99.38 | 27.55 | 87.58 | 93.44 | 97.99 | 99.58 | 99.81 | 99.84 |
| 2003 | 99.45 | 29.60 | 88.04 | 94.40 | 98.12 | 99.67 | 99.84 | 99.84 |
| 2004 | 99.47 | 28.83 | 89.91 | 94.56 | 98.32 | 99.61 | 99.83 | 99.85 |
| 2005 | 99.43 | 30.49 | 83.88 | 93.65 | 98.28 | 99.61 | 99.82 | 99.83 |
| 2006 | 99.46 | 36.43 | 84.07 | 94.26 | 98.27 | 99.67 | 99.80 | 99.84 |
| 2007 | 99.54 | 50.27 | 84.90 | 93.78 | 98.52 | 99.64 | 99.83 | 99.87 |
| 2008 | 99.55 | 55.03 | 85.21 | 94.87 | 98.49 | 99.69 | 99.86 | 99.85 |
| 2009 | 99.59 | 55.19 | 84.83 | 95.68 | 98.75 | 99.69 | 99.86 | 99.88 |
| 2010 | 99.61 | 56.27 | 87.39 | 96.12 | 98.87 | 99.73 | 99.87 | 99.87 |
| 2011 | 99.62 | 57.58 | 87.34 | 96.36 | 98.91 | 99.75 | 99.87 | 99.89 |
| 2012 | 99.65 | 57.82 | 87.74 | 96.52 | 98.90 | 99.77 | 99.90 | 99.91 |
| 2013 | 99.69 | 63.80 | 89.76 | 97.05 | 99.09 | 99.79 | 99.90 | 99.92 |
| 2014 | 99.69 | 65.06 | 89.44 | 97.33 | 99.00 | 99.81 | 99.90 | 99.91 |
| 2015 | 99.68 | 63.88 | 90.41 | 97.13 | 99.27 | 99.79 | 99.89 | 99.92 |
| 2016 | 99.69 | 64.88 | 91.20 | 97.56 | 99.18 | 99.79 | 99.91 | 99.91 |
| 2017 | 99.66 | 60.09 | 88.46 | 96.92 | 99.09 | 99.79 | 99.91 | 99.94 |
| 2018 | 99.70 | 62.97 | 89.84 | 97.33 | 99.31 | 99.83 | 99.91 | 99.93 |
| 2019 | 99.70 | 63.03 | 91.27 | 97.29 | 99.31 | 99.82 | 99.92 | 99.93 |
| 2020 | 99.71 | 65.86 | 91.87 | 97.61 | 99.32 | 99.83 | 99.89 | 99.94 |
| 2021 | 99.70 | 67.33 | 92.93 | 97.05 | 99.21 | 99.82 | 99.93 | 99.92 |

among them, an infant with a birth weight of < 1000 g is classified as a child with extremely low birth weight (ELBWI). The reason for using this classification is that VLBWI and ELBWI refer to high-risk babies who belong to early prematurity and have a high risk of death. Therefore, the survival ratio (SR) of VLBWI and ELBWI is usually analyzed as a criterion of determination of the survival prognosis of pre-term infants.

SR for ELBWI in Ukraine in 2021 was 67.33 %, which is 2.77 times higher than in 2001 when it was 24.5 %.

SR for VLBWI in Ukraine in 2021 was 92.93 %, which is 1.1 times higher than in 2001 when it was 85.39 % (Table 2).

This increase in the survival rates of children with extremely low body weight and very low body weight in Ukraine indicates the development of regionalization of perinatal care and the effectiveness of perinatal centers launched in 2010–2014 and is in line with global trends [1, 4, 21, 22, 24].

At the same time, the structure of deaths of children under the age of one year is as follows: conditions that occurred in the perinatal period raised to 56.9 %, CM raised to 22.2 % (almost a one-third of cases due to CM of the cardiovascular system), external causes — 3.47 %, diseases of the respiratory system — 3.17 %, infectious and parasitic diseases — 2.7 %, sudden infant death syndrome — 2.11 %, diseases of the nervous system — 2.5 %, diseases of the circulatory system — 1.5 %, tumors — 1,15 %.

Over the last decade in the structure of infant losses in Ukraine the specific weight of certain conditions that appear in the perinatal period increased by 11.9 %, neoplasms by 8.1 %, and respiratory diseases by 1.2 %.

sudden infant death syndrome decreased by 42.7 %, external causes of death by 41.1 %, diseases of the nervous system by 18.8 %, some infectious and parasitic diseases decreased by 6.9 %, congenital malformations, deformities, and chromosomal abnormalities by 6.4 %.

Our correlation-regression analysis of live and dead birth rates with body weight from 500 to 999 grams per 1000 births live and dead with a proportional perinatal mortality rate per 1000 births, showed their direct significant relationship ($r = 0.534$), which was statistically significant ($p < 0.05$). This indicates the existing connection between perinatal mortality and an increase in the proportion of births of children with extremely low body weight.

This is evidenced by the following correlation-regression analysis of live and dead birth rates weighing from 1000 to 1499 grams per 1000 births, living and dead with a proportional perinatal mortality rate per 1000 births showed only a direct moderate relationship ($r = 0.269$) that was statistically insignificant ($p > 0.05$)

The correlation-regression analysis of early neonatal mortality and morbidity of premature infants per 1000 live births did not show a direct significant relationship ($r = -0.097$) and was statistically unlikely ($p > 0.05$). At the same time, the correlation-regression analysis of infant mortality rates per 1000 children and the incidence of infants in the first year of life per 1000 children showed a direct moderate relationship ($r = 0.309$), which was also statistically insignificant ($p > 0.05$).

However, despite the positive dynamics of the reduction in infant mortality over thirty years of observation, Ukraine, according to the European Health for All Database (HFA-DB), still lags far behind developed countries (Figure 2).

Infant mortality rates in European countries were much lower than in Ukraine: Estonia — 1.5 ‰, Norway — 2 ‰, Finland — 2 ‰, Belarus — 2.5 ‰, Czech Republic — 2.6 ‰, Italy — 2, 9 ‰, Israel — 3,0 ‰, Germany — 3,2 ‰, Great Britain — 3,9 ‰, Poland and France — 4 ‰, the EU — 3,5 ‰, and the European region — 6,2 ‰.

At the same time, Ukraine’s indicator is one and a half times lower than in the CIS countries (Figure 2).

Because of Russian aggression, we expect a significant increase in the number of premature births, as women from the war zone and refugees experience stress and trauma during the war and are unable to reach medical facilities, and have to give birth in poorly adapted conditions. In future we are expecting a deterioration in infant and child mortality rates in Ukraine as a whole, due to the growing share of children killed in the war. As of July 2022 alone, more than 350 children

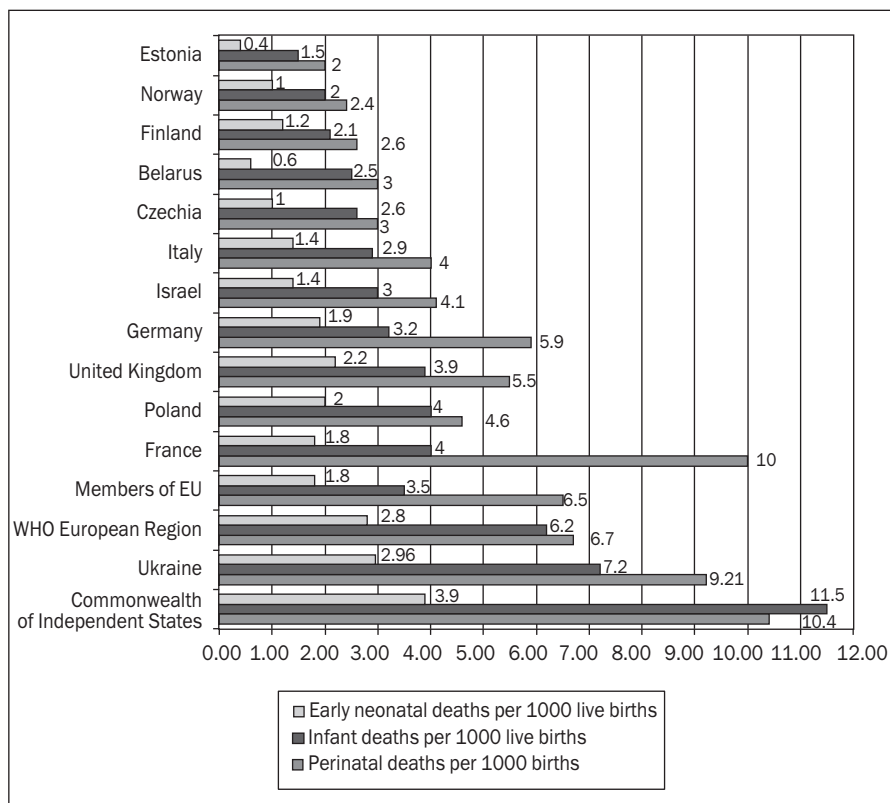


Figure 2. Infant, perinatal, and early neonatal mortality in Ukraine and Europe

have died and 700 have been injured and disabled as a result of Russian aggression. The fate of nearly 2000 children captured by the occupiers is unknown. It should be noted that more than 330 hospitals in Ukraine have been destroyed, including orphanages and maternity hospitals, especially in the east and north of the country. This will certainly worsen the quality of care provided to mothers and children, as well as the fact that many doctors have become refugees and gone abroad and will not be able to provide care to their patients. This will be a serious challenge for childhood medicine in Ukraine, as before the war the staffing of pediatricians did not exceed 80 % due to significant migration to EU countries.

Throughout the period of our research, we observed a constant excess of mortality up to 1 year among boys compared to girls: 55.2 % vs. 44.8 %, respectively. It should be noted that in 1990 this ratio was even more significant — 58.6 % of deaths of boys in the overall structure of infant mortality against 41.4% of deaths of girls.

It should be noted that the dynamics of reducing infant mortality in Ukraine has determined the nature and dynamics of trends in perinatal, early neonatal, neonatal, and post-neonatal mortality.

In the structure of infant death on the 1st place are children who died aged 0–6 days, on the 2nd place are children who died aged 28 days to 1 year, on the 3rd place are children who died aged 7–27 days.

The infant mortality rate is highly dependent on the quality of care provided to infants in the perinatal period (before, during, and after delivery). It is the assessment of perinatal mortality that can be used to characterize the health of newborns and identify problematic issues of medical care for children and mothers [2, 5, 20]. In 2021, the largest loss of children in Ukraine was recorded in the first week of life after birth (41 %), 22 % from 7 to 27 days of life, the next critical period is the period after 28 days of life, when 31 % of children died.

The World Health Organization is categorizing the causes of perinatal mortality as follows: congenital malformations; obstetric reasons; other causes, including chronic or acute maternal diseases during pregnancy and childbirth. At the same time, in Ukraine, the causes of perinatal mortality are dominated by conditions that occurred during pregnancy and childbirth in premature infants with very low and extremely low body weight (up to 70 %), second place (22–24 %) is taken by congenital malformations and anomalies. In 2021 alone, 1123 children died as a result of perinatal conditions, which was 0.16 % of the total number of deaths in the country. This was the main cause of losses in the perinatal period and accounted for 46.5 % of the total number of children who died in the perinatal period.

A total of 2413 children died in the perinatal period in 2021 (1551 antenatal deaths, 91 intranatal deaths, and 771 deaths in the first 6 days of life).

The level of perinatal mortality in health care facilities managed by the Ministry of Health of Ukraine for 12 months of 2021 was 9.21 per 1000 live births and stillbirths, which is almost 1.55 times less than in 1991 (14, 2 ‰).

Apparently, this reduction was primarily due to the creation of a network of level III perinatal centers in most regions of Ukraine with the provision of highly qualified

medical care for newborns, based on the use of modern medical equipment, help to the regional health care centers from the Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova (NAMS of Ukraine) that includes introduction of innovative technologies, advanced training of medical staff of maternity hospitals, which contributed to the growth of survival of premature infants with extremely low and very low body weight [1, 10].

According to the Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine, the reduction in perinatal mortality was achieved mainly due to a twofold reduction in early neonatal mortality (from 5.8 ‰ in 2000 to 2.96 ‰ in 2021) and a decrease in stillbirth (from 17,2 ‰ to 6.27 ‰ respectively). At the same time, it is necessary to take into account the fact that according to the “Matrix-Babies” perinatal audit methodology, the real rate of early neonatal mortality exceeds the actual rate by 2.2–2.3 times from year to year, which may lead to an underestimation of the overall rate of perinatal, neonatal and infant mortality in Ukraine in general. Failure to take into account the loss of live births and stillbirths, or unregistered births, is the main reason for the underestimation of the early neonatal mortality rate [5, 8].

As can be seen in Figure 2, with the overall positive dynamics of the decrease in perinatal mortality in Ukraine, its level is now 1.4 times higher than the average in the European region (6.7 ‰) and the European Union (6.5 ‰), but less than in the CIS countries (10.4 ‰). Still this is a high level of perinatal mortality when we compare Ukraine with the developed countries of the world. It could be explained by the high level of perinatal losses in health care institutions of large industrial centers, which may be related to deficiencies in their equipment, insufficient qualification of personnel, high morbidity congenital malformations and the negative impact of a polluted environment.

That is why reducing of such significant perinatal losses is in a great priority. The negative trend of increasing the frequency of congenital malformations and hereditary diseases in children of Ukraine may be caused by an increase in the mutagenic and ecotoxic load on the population of reproductive age, in particular, as medical consequences of the accident at the Chernobyl NPP, and requires not only the restoration of ecological environment in regions polluted by chemicals and radionuclides but also a creation of an effective system of education of the population about a healthy lifestyle and nutrition.

All this requires the launch of state and regional programs and patronage projects in Ukraine to monitor the health of the future mother, pregnancy condition and development of the fetus. The introduction of modern standards of safe childbirth and measures aimed on preserving the reproductive health of young people is also very important.

The discordant nature of changes in perinatal mortality at the beginning of the 21st century (Figure 1) was due to the fact that until 2006, according to Ukrainian legislation, the perinatal period began from the 28th full week of fetal life to 7 days after birth. Since 2007, our country has moved to the world criteria for determining the timing of the perinatal

period, set by the WHO, when the beginning of the perinatal period falls on 22 full weeks (154 days) of fetal life.

In the dynamics of observation over the last twenty years, the specific weight of deaths in the antenatal period remained practically unchanged, while in the early neonatal period it is increased by 31.5 % (from 24.3 % to 31.95 %). The level of the proportional indicator of intranatal fetal deaths for the period 2001–2021 has significantly decreased from 2.94 per 1000 live births and stillbirths to 0.35, i.e. 8 times.

According to the WHO, the level of perinatal mortality should be regulated by its high level among those born with very low body weight (less than 1500 g), which, in turn, is due to its high level among those born with extremely low body weight (500–999 g).

Analysis of the proportional perinatal mortality rate (proportional ratio of birth weight to the total number of live births and stillbirths in all weight categories) according to “Matrix-Babies” showed a decrease in perinatal mortality in Ukraine from 2001 to 2021 by reducing this figure in all weight groups infants, especially in the group that has weight less than 1500 g.

It should be emphasized that this was mainly the result of a significant (more than 5 times!) decrease of the early mortality of children born with a body weight of less than 1000 g ($p < 0.01$), except for the weight category of 1000–1499 g, where, on the contrary, an increase was observed (Table 3).

As can be seen from Table 3, perinatal mortality in the group of births with extremely low body weight (550.17 per 1000 live births and stillbirths) was 2.9 times higher than in those born with very low body weight (184.14 ‰), also 11.3 times higher compared to the group of those born with low body weight, and 212 times higher than that of those born with normal body weight (4.51 ‰). In the following weight groups, perinatal mortality is markedly reduced. Perinatal mortality rates at fetal body weight from 3000 to 3500 g and from 3500 are minimal (2.37 ‰ and 2.21 ‰, respectively).

In Ukraine we had a significant level of perinatal mortality until 2006 was due to its high level among newborn children with weight less than 1500 g (19.58 ‰ against 7.58 ‰ in 2001), and from 2007 — due to a high level among newborn children with weight 1500 g and more (3.65 ‰ against 6.73 ‰), which in turn was connected with high level

Table 3. Specific indicator of perinatal and infant mortality in health care facilities subordinated to the Ministry of Health of Ukraine, by individual weight categories for 12 months of 2021

| Weight categories, g | Antenatal | Intranatal | 0–6 days | Perinatal | 7–27 days | 28 days — up to 1 year | Infant mortality | Percent survival after | |
|----------------------|--------------------------------------|-------------|-----------------------------------|--------------------------------------|----------------------|------------------------|------------------|------------------------|--------------|
| | Per 1000 live births and stillbirths | | Per 1000 people-bride-groom alive | Per 1000 live births and stillbirths | Per 1000 live births | | | 6 days | 1 year |
| 500–999 | 307.69 | 24.25 | 326.66 | 550.17 | 153.94 | 91.36 | 571.96 | 67.33 | 42.80 |
| 1000–1499 | 118.94 | 3.13 | 70.71 | 184.14 | 41.59 | 30.90 | 143.20 | 92.93 | 85.68 |
| 1500–1999 | 71.89 | 2.60 | 29.53 | 101.82 | 18.63 | 22.50 | 70.65 | 97.05 | 92.93 |
| 2000–2499 | 20.99 | 1.04 | 7.86 | 29.72 | 4.08 | 9.32 | 21.26 | 99.21 | 97.87 |
| 2500–2999 | 5.41 | 0.26 | 1.79 | 7.45 | 1.15 | 3.44 | 6.37 | 99.82 | 99.36 |
| 3000–3499 | 1.59 | 0.07 | 0.67 | 2.33 | 0.43 | 1.42 | 2.52 | 99.93 | 99.75 |
| 3500 and more | 1.21 | 0.19 | 0.82 | 2.21 | 0.33 | 1.21 | 2.36 | 99.92 | 99.76 |
| Total | 5.92 | 0.35 | 2.96 | 9.21 | 1.59 | 2.67 | 7.22 | 99.70 | 99.28 |
| Less than 1500 | 191.46 | 11.24 | 153.10 | 324.77 | 50.36 | 77.76 | 281.22 | 84.69 | 71.88 |
| 1500–2499 | 32.49 | 1.40 | 12.55 | 46.01 | 12.17 | 7.23 | 31.95 | 98.74 | 96.80 |
| 2500 and more | 2.09 | 0.15 | 0.92 | 3.16 | 1.68 | 0.51 | 3.12 | 99.91 | 99.69 |
| Total | 5.92 | 0.35 | 2.96 | 9.21 | 2.67 | 1.59 | 7.22 | 99.70 | 99.28 |
| Less than 1500 | 191.46 | 11.24 | 153.10 | 324.77 | 77.76 | 50.36 | 281.22 | 84.69 | 71.88 |
| 1500 and more | 3.69 | 0.22 | 1.52 | 5.41 | 0.86 | 2.21 | 4.59 | 99.85 | 99.54 |
| Total | 5.92 | 0.35 | 2.96 | 9.21 | 1.59 | 2.67 | 7.22 | 99.70 | 99.28 |

among those born with a normal birth weight (2500 g and more). Since 2007 the level of the proportional indicator of antenatal death of fetuses in the weight category of 1500 g and more exceeds the corresponding indicator among fetuses in the weight category of less than 1500 g.

At the same time, in 2021, the level of the proportional indicator of perinatal mortality was high in the group of newborns with a body weight of 1500 g and more (intermediate and normal body weight at birth), which is 1.4 times higher than the level of the proportional indicator of perinatal mortality among those who have born with a low body weight at birth (less than 1500 g): 3.86 ‰ versus 5.35 ‰. This may indicate both the incorrect registration of births and deaths of children with very low birth weight, as well as the presence of problems in the organization of perinatal care in Ukraine, in particular, in the provision of medical care to the mother and fetus in the antenatal period.

In order to reduce the level of proportional perinatal mortality in newborns with low birth weight (less than 1500 g), which depends primarily on the state of women's health before pregnancy, it is necessary to develop an effective measures for improvement of health care, prevention, early detection and treatment of extragenital pathology among girls under 17 and women of childbearing age.

According to the World Health Organization, the ratio of stillbirths to deaths in the early neonatal period should be 1 : 1. The number of stillbirths in Ukraine exceeds the number of infants who died in the early neonatal period. This ratio decreases over time. If in 2001 there were 3 stillbirths per 1 death, then in 2021 there are almost 2 stillbirths per 1 newborn in the early neonatal period (the proportional rates of early neonatal mortality and stillbirth are 2.96 and 5.92 per 1000 of all those born alive and dead respectively).

As indicated by R.V. Marushko and O.O. Dudina (2020), a separate analysis of antenatal and intranatal fetal deaths in Ukraine shows that the current perinatal situation in the country is characterized by a significant proportion of antenatal fetal deaths [5]. Thus, the level of proportional antenatal deaths of fetuses with weight 1000 g and more in Ukraine today is 5.92 per 1000 live births and stillbirths. Therefore, during the period 2001–2021 it has decreased by 2.92 times from 17.3 ‰ per 1000 live births and stillbirths in 1991 to 5.92. The significant decrease of this indicator in 2007 was due to official changes in the live birth criteria in Ukraine and was not due to other objective reasons. However, in the last 7 years, there has been a gradual increase in this indicator.

According to the World Health Organization, a high level of proportional antenatal death of fetuses with weight 1000 g or more among all dead fetuses before childbirth depends on the state of health of the woman before and during pregnancy, and the state of medical care for pregnant women in women's clinics, obstetrics and pediatric (neonatology) hospitals.

Since 2007, the level of the proportional indicator of antenatal death of fetuses in the weight category of 1500 g and more exceeds the corresponding indicator among fetuses in the weight category of less than 1500 g, which indicates

shortcomings in the medical care for the mother and fetus in the antenatal period. The level of the proportional indicator of intranatal mortality (0.35 per 1000 live births and stillbirths) was high among those children that born with normal weight (2500 g and more) and low weight (less than 1500 g), which are respectively 0,14 ‰ and 0.07 ‰.

Among all fetuses that died before the beginning of delivery, fetuses weighing 1000 g or more accounted for 76.35 %. According to the World Health Organization, the high level of the proportional indicator of intranatal death of fetuses weighing 2500 g or more indicates the shortcomings that occur during childbirth with a normal-weight infant.

According to the WHO, about 44 % of all deaths of children under 5 years of age occur only in the neonatal period. The structure of the main causes of death of newborns in 195 countries of the world: 27 % due to infections specific to the perinatal period, including pneumonia, 23 % due to intranatal complications, and 10 % due to congenital anomalies.

In 2021 the Ukrainian neonatal mortality rate was 4.55 ‰ per 1000 of all live births. In the dynamics of a thirty-year observation, this indicator decreased by 1.7 times (in 1991 it was 7.8 ‰), primarily due to the introduction of modern medical technologies into the practice of healthcare institutions in Ukraine. In 2021 the rate of neonatal mortality of premature infants (29.62 ‰) was 51 times higher than the rate of neonatal mortality of full-term children (0.58 ‰) and 13.8 times the national rate of neonatal mortality of children (2.23 ‰).

The leading causes of neonatal mortality were: neonatal sepsis and congenital pneumonia (28.2 %), respiratory distress syndrome (23.7 %), intrauterine hypoxia (19.0 %), intracranial trauma (9.3 %), and birth trauma (8.8 %).

And if in 1991 neonatal mortality was 56.11 % of the infant mortality rate, then in 2021 it was 63.2 % of the total rate, which corresponds to global dynamics [5].

In turn, early neonatal mortality accounted for 74.25 % of neonatal mortality in 1991, and in 2021 this percentage decreased to 64.1 %. According to the World Health Organization, the proportional rate of early neonatal mortality for babies with weight 1500 g or more should be equal to 1 per 1000 of all live births and stillbirths.

In Ukraine during 2021 this indicator was 2.94 per 1000 of all live births and stillbirths, which does not correspond to global trends. In the dynamics of a thirty-year observation, this indicator decreased by 2.84 times (in 1991 it was 8.4 ‰), primarily due to the introduction of the latest perinatal medical technologies.

In the structural distribution of infants, who died at the age of 0–6 days in 2021, the weight category of less than 1500 g (49.28 %) prevails. Particular attention is paid to infants with normal birth weight (2500 g and more), who died at the age of 0–6 days (29.31 % of all deaths among this age).

The level of the proportional indicator of early neonatal mortality in the weight category of 1500 g and more for all years exceeds the corresponding level in the weight category of less than 1500 g. Only since 2017 this ratio has slightly changed. In 2021 it was 1.49.

According to the perinatal audit using the “Matrix-Babies” method, despite the positive dynamics (6.3 ‰ — in

2001, 3.87 ‰ — in 2010, 2.94 ‰ — in 2021) the proportional indicator of early neonatal mortality among Ukrainian babies with a birth weight of more than 1500 g exceeds the corresponding standard by 1.5 times, which may be due to deficiencies of obstetric care before and during childbirth, as well as neonatal care. Despite a significant reduction in the rate of early neonatal mortality in the weight category of 1500 g and more from 3.62 per 1000 live births and stillbirths in 2001 to 1.49, in 2020 its level still does not meet international standards.

According to WHO data, the actual level of early neonatal mortality of babies in Ukraine may be significantly underestimated. According to this method, if the weight category of newborns with a body weight of 1000–1499 g was less than 1 ‰, then the real level of early neonatal mortality in Ukraine may be higher than the actual one by almost 2 times, which may be due to deficiencies of obstetric care before and during childbirth and neonatal care. It is also possible to undercount early neonatal mortality: this is a part of unaccounted-for losses of live births and stillbirths, i.e. unregistered births [1, 8]. The potential for reducing the level of early neonatal mortality in this weight category depends on the quality of care for infants before discharge from the hospital.

A reserve for improving of Ukrainian children's health and reducing of perinatal losses, the formation of morbidity and disability of children should be an effective regionalized system of three-level neonatal care, with the creation of modernly equipped perinatal centers of the II–III level and the implementation of the modern technologies based on evidence-based medicine. A separate task is to restore the work of perinatal centers that suffered as a result of the war in Ukraine.

An important resource for reducing the level of infant and perinatal mortality in Ukraine and increasing the birth rate should be the stabilization of the sociopolitical state of the country and appropriate international assistance in restoring the health care system, aimed at improving of both the somatic and reproductive health of future parents, primarily mothers. It should form in them a conscious and appropriate attitude towards future parenthood and care for the newborn.

An important component is the resumption of work in the regions of the country “Youth Friendly Clinic” to ensure continuous educational teamwork of specialists in various fields with adolescents and young people to break bad habits and prevent risky sexual behavior and prevent sexually transmitted infections.

Currently all Ukrainian newborns are tested free of charge for 4 hereditary diseases: hypothyroidism, phenylketonuria, adrenogenital syndrome, and cystic fibrosis. Thus, it is extremely important for Ukraine to expand from 4 to 21 mandatory early neonatal screening programs for severe orphan diseases, but, unfortunately, this initiative of the government may be suspended due to the war. This screening program can work according to world standards only in the case of creating a state electronic information system for neonatal screening, because in Ukraine early diagnosis of orphan disease takes up to 2–3 weeks, unlike EU standards.

Only in the USA the full implementation of the prenatal screening program has led to a significant decrease in perinatal mortality of fetuses and newborns with congenital anomalies and a significant increase in early intrauterine mortality up to 24 weeks of gestation [12].

Undoubtedly, an important resource in reducing the infant mortality rate in Ukraine is the increase of the number of children who are breastfed under the age of 1 and the reduction in the amount of operative obstetric interventions in the physiological process of childbirth. It is also necessary to continue systematic work on improving the qualifications of the medical staff of women's consultations, maternity homes, and children's hospitals in order to master modern clinical protocols for providing care to pregnant women and newborns and providing them with the latest medical and diagnostic equipment.

Conclusions

In Ukraine after reaching a maximum in 2012 to 11.2 ‰, there has been a significant decrease in the birth rate by 47 ‰ in the last 8 years due to the deterioration of the socio-economic development of the country because of the pandemic and the ongoing war.

Infant mortality, perinatal mortality, early neonatal mortality, and stillbirth rates in Ukraine have more than halved in 30 years and are lower than in the CIS countries, but still, exceed those in the EU.

The downward trend was specific for all components of perinatal mortality; more for intranatal mortality, less for early neonatal mortality, whose share in the structure has increased in recent years, which requires improving the quality of medical care for newborns and antenatal care. The fact that early neonatal mortality rates in Ukraine may be underestimated due to shortcomings in the registration of live births and stillbirths is worrying.

The main causes of perinatal mortality in Ukraine were congenital malformations and conditions that appears during pregnancy and childbirth in women who give birth to children with very low and extremely low body weight, the specific share of which is increasing.

An effective way to reduce child losses in Ukraine during the last decade was the implementation of modern perinatal technologies to prevent pathological conditions of mothers and babies with extremely low and very low body weight, the creation of a network of perinatal centers in the regions of the country with the help of international aid with proper conditions for safe childbirth, timely diagnosis and treatment of congenital malformations and conditions arising in the perinatal period.

An important resource for reducing infant and perinatal mortality in Ukraine and increasing the birth rate will be the stabilization of the sociopolitical situation in the country and appropriate international assistance in restoring the health care system, aimed at improving both somatic and reproductive health of future parents, especially mothers, forming in them a conscious and proper attitude to future parenthood and care for the newborn.

The expansion of mandatory early neonatal screening programs from 4 to 20 is extremely relevant for Ukraine.

Conflict of interest. The authors declare that there was no conflict of interest during the work on this article.

References

1. Антипкін Ю.Г., Знаменська Т.К., Марушко Р.В., Дудіна Є.А., Лапшин В.Ф. Актуальні питання організації неонатології та перинатальної медицини в Україні. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2020. Т. X. 4(38). 5–24. DOI: 10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.
2. Антипкін Ю.Г., Марушко Р.В., Дудіна Є.А. Динаміка дитячої смертності в Україні. *Сучасна педіатрія*. 2021. 1(113). 6–14. doi 10.15574/SP.2021.113-116.
3. ВОЗ. Повышение показателей выживаемости и благополучного развития новорожденных. [Покращення результатів виживання та розвитку новонароджених] WHO, 2020. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/newborns-reducing-mortality>.
4. Лехан В.М., Гінзбург В.Г. Перинатальна смерть в Україні: досягнення та проблеми. *Україна. Здоров'я нації*. 2012. 1(21). 15–25.
5. Марушко Р.В., Дудіна О.О. Сучасні аспекти перинатальної смертності в Україні. *Український журнал перинатології та педіатрії*. 2020. 2(82). 7685. doi 10.15574/PP.2020.82.76
6. Заболотько В.М., Руденко Н.Г., Руденко О.В. МОЗ України. Моніторинг стану здоров'я матері та дитини протягом 2021 року щокварталу (ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України»). ДУ «Центр медичної статистики МОЗ України», 2021 р. <https://www.ukrmedstat@medstat.gov.ua>.
7. Заболотько В.М., Руденко Н.Г., Руденко О.В. Моніторинг якості надання медичних послуг під час реформування акушерсько-педіатричної допомоги населенню України у закладах охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України, за 12 місяців 2017–2021 років. ДУ «Центр медичної статистики МОЗ України», 2021. <https://www.ukrmedstat@medstat.gov.ua>.
8. Заболотько В.М., Руденко Н.Г., Руденко О.В. Аналіз малюкової та перинатальної смертності у закладах охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління Міністерства охорони здоров'я України, у 2019 р. (за методикою Всесвітньої організації охорони здоров'я «Matrix Babies»). *Лікарська справа*. 2020. 3–4. 49–61.
9. Знаменська Т.К., Нікуліна Л.І., Руденко Н.Х., Воробійова О.В. Аналіз роботи перинатальних центрів у виходженні передчасно народжених дітей в Україні. *Неонатологія, хірургія, перинатальна медицина*. 2017. 2(24). 5–7.
10. Знаменська Т.К., Марушко Р.В., Дудіна О.О., Воробійова О.В. Основні тенденції здоров'я новонароджених в Україні. *Сучасна педіатрія*. Україна. 2022. 2(122). 5–14. doi 10.15574/SP.2022.122.5
11. ООН. Цілі сталого розвитку для дітей України. Національна доповідь. 2017. <https://ukraine.un.org/uk/49413-2017-nacionalna-dopovid-cili-stalogo-rozvitku-dlya-ditei-ukraini>.
12. Bardi F., Bergman J.E.H., Bouman K., Erwich J.J., Duin L.K., Walle H.E.K., Bakker M.K. Effect of prenatal screening on trends in perinatal mortality associated with congenital anomalies before and after the introduction of prenatal screening: A population-based study in the Northern Netherlands. *Paediatr. Perinat.* 2021 Nov. 35(6). 654–663. doi: 10.1111/ppe.12792. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34328233; PMCID: PMC8596841.
13. Colla F., Alba E., Grio R. La preventabilità della mortalità perinatale [Preventable perinatal mortality]. *Minerva Ginecol.* 2001 Oct. 53(5). 331–6. Italian. PMID: 11549997.
14. Countdown to 2015: Maternal, Newborn and Child survival. WHO and UNICEF, 2012.
15. European Health for All database (HFA-DB). <https://gateway.euro.who.int/en/datasets/european-health-for-all-database/>
16. Gu H., Wang L., Liu L., Luo X., Wang J., Hou F., Nkomola P.D., Li J., Liu G., Meng H., Zhang J., Song R. A gradient relationship between low birth weight and IQ: A meta-analysis. *Sci Rep.* 2017 Dec 21. 7(1). 18035. doi: 10.1038/s41598-017-18234-9. PMID: 29269836; PMCID: PMC5740123.
17. Gutman A., Harty T., O'Donoghue K., Greene R., Leitao S. Perinatal mortality audits and reporting of perinatal deaths: systematic review of outcomes and barriers. *J. Perinat. Med.* 2022 Jan 26. doi: 10.1515/jpm-2021-0363. Epub ahead of print. PMID: 35086187.
18. Helps A., Leitao S., Gutman A., Greene R., O'Donoghue K. National perinatal mortality audits and resultant initiatives in four countries. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2021 Dec. 267. 111–119. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.10.012. Epub 2021 Oct 30. PMID: 34749039.
19. WHO. Mortality and global health-estimates. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>
20. Joseph K.S. Towards a unified perinatal theory: Reconciling the births-based and fetus-at-risk models of perinatal mortality. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2019 Mar. 33(2). 101–112. doi: 10.1111/ppe.12537. Epub 2019 Jan 22. PMID: 30671994; PMCID: PMC6487839.
21. Lui K., Lee S.K., Kusuda S., Adams M., Vento M., Reichman B. et al.; International Network for Evaluation of Outcomes (iNeo) of neonates Investigators. Trends in Outcomes for Neonates Born Very Preterm and Very Low Birth Weight in 11 High-Income Countries. *J. Pediatr.* 2019 Dec. 215. 32–40.e14. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.08.020. Epub 2019 Oct 3. Erratum in: *J. Pediatr.* 2021 Jun. 233. 294–299. PMID: 31587861.
22. Maternal, newborn and child survival. <https://www.unicef.org/health/maternal-newborn-and-child-survival>.
23. Ukraine: WHO and UNICEF estimates of immunization coverage: 2013 UN Policy Paper on Population Dynamics_FINAL UKR.pdf Data as of June 27, 2014.
24. Valenzuela C.P., Gregory E., Martin J.A. Decline in Perinatal Mortality in the United States, 2017–2019. *NCHS Data Brief.* 2022 Jan. (429). 1–8. PMID: 35072603.
25. Volosovets O.P., Kryvopustov S.P., Volosovets T.M., Abaturon O.E., Kryuchko T.O. Changes in health status of child population of Ukraine after Chernobyl catastrophe. *Wiadomości Lekarskie.* 2019. T. LXXII. № 10. 1974–1976.
26. Volosovets O.P., Kryuchko T.O., Veselskyi V.L., Kryvopustov S.P., Volosovets T.M., Shatilo V.Y., Dudnik V.M. Congenital anomalies in children of Ukraine: 25-year monitoring of morbidity and prevalence. *Wiad. Lek.* 2020. 73(10). 2193–2197. PMID: 33310946.
27. WHO. World health statistics 2020. WHO, 2020.
28. Zeitlin J., Alexander S., Barros H., Blondel B., Delnord M., Durox M. et al. Euro-Peristat Scientific Committee. Perinatal health monitoring through a European lens: eight lessons from the Euro-Peristat report on 2015 births. *BJOG.* 2019 Dec. 126(13). 1518–1522. doi: 10.1111/1471-0528.15857. Epub 2019 Jul 18. PMID: 31260601.

Received 20.10.2022

Revised 03.11.2022

Accepted 12.11.2022 ■

Information about authors

O.P. Volosovets, Corresponding member of NAMNU, MD, PhD, Professor, Head at the Department of pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: volosovec@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7246-0768>; Scopus ID: 57204219098

A.E. Abaturon, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexabaturon56@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7968-8271>

G.V. Beketova, Corresponding member of the NAMS of Ukraine, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatric and adolescent diseases, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docbeketova59@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8400-4580>

V.M. Zabolotko, director, Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: zvm_7@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-8988-0678>

N.G. Rudenko, chief specialist, Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine; e-mail: rudenko.ng@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0623-0822>

S.P. Kryvopustov, MD, PhD, Professor at the Department of pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergii.kryvopustov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8561-0710>; Research ID: AAD-1339-2020; Scopus ID: 57202620713

A.O. Volosovets, MD, Associate Professor, Head of the Department of emergency medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: healermaster@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5225-1480>

I.O. Loginova, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: docirinaloginova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9903-7011>; Research ID: 4689338; Scopus ID: TWqr6ot9dECQwpnMlc6fVCuMprHRlq9omYRh6FgT

L.M. Korkh, PhD student of pediatric department 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: lilya.korkh@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4642>

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

Волосовець О.П.¹, Абатуров О.Є.², Бекетова Г.В.³, Заболотько В.М.⁴, Руденко Н.Г.⁴, Кривоустов С.П.¹, Волосовець А.О.³, Логінова І.О.¹, Корх Л.М.¹

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

²Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

³Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

⁴Центр медичної статистики МОЗ України, м. Київ, Україна

Народжуваність, перинатальна смертність і малюкова смертність в Україні: еволюція з 1991 до 2021 року і сучасні ризики

Резюме. Україна є однією з найбідніших країн Європи, яка зараз зазнає російської агресії, і на тлі високої смертності останніми десятиліттями стабільно знижується народжуваність — на 47 %, а показники дитячої і перинатальної смертності залишаються одними з найвищих у Європі. Показники малюкової смертності, перинатальної смертності, ранньої неонатальної смертності і мертвонароджуваності в Україні за 30 років зменшились більше ніж удвічі і є меншими, ніж у країнах СНД, але поки що перевищують аналогічні показники в країнах ЄС. Тренд до зниження був характерним для всіх складових перинатальної смертності; більше для інтранатальної смертності, менше — для ранньої неонатальної смертності, чия питома вага у структурі в останні роки зросла, що вимагає покращання якості надання медичної допомоги новонародженим і життя заходів щодо антенатальної охорони плода. Не може не турбувати факт можливого зниження показника ранньої неонатальної смертності в Україні через недоліки в обліку народжених живими і мертвонароджених. Уроджені вади розвитку та стани, що виникли в перинатальному періоді в дітей з дуже низькою та екстремально низькою масою тіла, домінують серед при-

чин перинатальної смерті в Україні. Ефективним шляхом зменшення дитячих втрат в Україні протягом останнього десятиріччя стало впровадження сучасних перинатальних технологій для запобігання патологічним станам у породіль і немовлят з екстремально низькою і дуже низькою масою тіла, продовження створення й відновлення мережі перинатальних центрів і належних умов для безпечних пологів у регіонах країни за допомогою міжнародної допомоги, своєчасної діагностики й лікування станів, що виникають у перинатальному періоді, і вроджених вад розвитку. Важливим ресурсом зниження дитячої і перинатальної смертності в Україні й підвищення народжуваності стане стабілізація соціально-політичної ситуації в країні та відповідна міжнародна допомога у відновленні системи охорони здоров'я, спрямована на покращання як соматичного, так і репродуктивного здоров'я майбутніх батьків, особливо матерів, формуючи в них свідоме й правильне ставлення до майбутнього батьківства й догляду за новонародженим.

Ключові слова: народжуваність; малюкова смертність; перинатальна смертність; мертвонароджуваність; перинатальні центри

УДК 616-053.2-084-085-074:615.356:577.161.2

Абатуров О.Є.¹, Крючко Т.О.², Кривуша О.Л.¹, Бабич В.Л.¹,
Токарева Н.М.¹, Ткаченко О.Я.²

¹Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

²Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Вплив поєднаної терапії солями кальцію і вітаміном D на екскрецію макро- і мікроелементів із сечею в дітей раннього віку

Резюме. *Актуальність.* Науковим трендом сучасної медицини є усвідомлення важливої ролі вітаміну D і кальцію в організмі людини. Протягом останніх років відзначається зростання поширеності недостатньої забезпеченості кальцієм серед популяції людей — як дорослих індивідумів, так і дітей. Основним терапевтичним методом поповнення дефіциту кальцію є застосування препаратів Ca і вітаміну D. **Мета роботи:** вивчення впливу поєднаного застосування профілактичних доз Ca і вітаміну D на екскрецію макро- і мікроелементів із сечею в дітей раннього віку й встановлення вірогідного взаємозв'язку між балансом основних макро- і мікроелементів. **Матеріали та методи.** Під нашим спостереженням перебувало 36 клінічно здорових дітей раннього віку, які протягом 2 місяців отримували препарат Кальцикер 2,5 мл 3 рази на добу. Дослідження вмісту макро- і мікроелементів у сечі проведено методом оптико-емісійної спектрометрії з індуктивно-зв'язаною плазмою. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням пакета прикладних програм Statistica 6.1 за допомогою персонального комп'ютера на базі процесора Intel Pentium. **Результати.** Проведене дослідження продемонструвало, що найбільша концентрація в сечі була характерна для Na, K, S (г/л); середній рівень концентрації в сечі спостерігався в Ca, Mg, P, B, Zn, він коливався в діапазоні від 96,4 мг/л для Mg і Zn до 626,2 мг/л для P; дуже низька концентрація в сечі — нижче за 1 мкг/л — відзначалася в Pb, Cd, Mn, Ni, Cr. Поєднане застосування солей Ca і вітаміну D вірогідно змінювало рівень екскреції деяких макро- і мікроелементів із сечею, що характеризувалося зниженням концентрації Mg — з $239,3 \pm 21,1$ мг/л до $96,4 \pm 8,8$ мг/л ($p < 0,01$), Na — з $3873,4 \pm 506,1$ мг/л до $2501,6 \pm 275,4$ мг/л ($p < 0,02$), S — з $1241,2 \pm 111,3$ мг/л до $719,6 \pm 58,3$ мг/л ($p < 0,05$); P — з $626,2 \pm 62,7$ мг/л до $273,6 \pm 39,6$ мг/л ($p < 0,05$) у сечі. Встановлено, що профілактичний прийом препарату Кальцикер сприяє підтримці балансу Ca і P завдяки регуляції активності екскреції P. Зниження екскреції Zn із сечею після профілактичного курсу поєднаного прийому карбонату Ca і вітаміну D забезпечує підвищення резистентності до інфекційних агентів за рахунок антиоксидантної, протизапальної, імуномодуючої і противірусної властивостей Zn. **Висновки.** Поєднане застосування карбонату Ca і вітаміну D (препарат Кальцикер) протягом 2 місяців сприяє затримці цинку, що обумовлює імуномодуючий ефект препарату, прискорює елімінацію кадмію, який має виражену токсичну дію, і регулює активність екскреції P. Використання препарату Кальцикер у рекомендованій дозі 2,5 мл 3 рази на добу протягом 2 місяців характеризується високим профілем безпеки і може бути рекомендоване дітям раннього віку, особливо з груп ризику розвитку недостатності кальцію.

Ключові слова: діти раннього віку; вітамін D; кальцій; макро- і мікроелементи в сечі

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Абатуров Олександр Євгенович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії 1 та медичної генетики; Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: alexandrabaturov56@gmail.com

For correspondence: Olexandr Abaturov, MD, PhD, Professor, Chief of Department of the pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: alexandrabaturov56@gmail.com

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

Вступ

Кальцій є найважливішим макроелементом людського організму. Він бере участь у численних біологічних процесах — від мінералізації кісток і скорочення м'язових клітин до передачі нервових імпульсів, внутрішньо- і позаклітинних сигналів [37]. У даний час відзначається поширення недостатності забезпеченості кальцієм серед популяції людей — як дорослих індивідів, так і дітей. З огляду на те, що акумуляція кальцію (Ca) в організмі людини переважно відзначається в першій половині життя, адекватне споживання Ca у цей період життєвого циклу робить основний внесок у запобігання розвитку кальційзалежних патологічних станів [39]. Застосування препаратів Ca і вітаміну D вважають основним терапевтичним методом поповнення дефіциту Ca. Відповідно до глобальних рекомендацій добові дози Ca, необхідні для підтримки позитивного балансу Ca, варіюють залежно від віку, статі й деяких генетичних факторів і факторів довкілля. Оптимальною добовою дозою Ca для дітей, що покриває їх потреби, вважають 400–1150 мг, а вітаміну D — 400–4000 ОД залежно від віку й групи ризику [12, 22, 33, 37].

Показано, що застосування препаратів Ca і вітаміну D впливає на обмін різних макро- і мікроелементів [28, 29, 34]. Однак вплив поєданого застосування препаратів Ca і вітаміну D на екскрецію макро- і мікроелементів із сечею практично не вивчено.

Метою цієї роботи стало вивчення впливу поєданого застосування профілактичних доз Ca і вітаміну D на екскрецію макро- і мікроелементів із сечею в дітей раннього віку.

Матеріали та методи

Нами було проведено дослідження впливу препарату Кальцикер у дітей раннього віку на екскрецію макро- і мікроелементів із сечею. Під нашим спостереженням перебувало 36 клінічно здорових дітей раннього віку, які протягом 2 місяців отримували препарат Кальцикер 2,5 мл 3 рази на добу. Препарат Кальцикер виробництва «Індко Ремедіс Лімітед» для «Євро Лайфкер Лтд» (Індія/Велика Британія) випускається у формі суспензії для прийому всередину, 5 мл суспензії містять 625 мг карбонату Ca (еквівалентно 250 мг елементарного кальцію) і 125 МО вітаміну D₃ (холекальциферолу). Препарат Кальцикер дозволений для застосування дітям з 1 місяця життя.

Дослідження вмісту макро- і мікроелементів у сечі проведено за допомогою оптико-емісійного спектрометра з індуктивно-зв'язаною плазмою iCAP 7000 Duo (модифікація iCAP 7200 Duo) фірми Thermo Fisher Scientific з комп'ютерною приставкою для автоматичного обчислення вмісту макро- і мікроелементів.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням пакета прикладних програм Statistica 6.1 (№ AGAR909E415822FA) за допомогою персонального комп'ютера на базі процесора Intel Pentium 4. Залежно від результату перевірки застосовувались параметричні й непараметричні методи статис-

тики. Для оцінювання взаємозв'язку між кількісними ознаками використовували кореляційний аналіз за методом Пірсона, а між якісними ознаками — непараметричний ранговий аналіз Спірмена. До уваги брали тільки істотні зв'язки ($p < 0,05$).

Результати та обговорення

Поєдане застосування солей Ca і вітаміну D вірогідно змінює рівень екскреції деяких макро- і мікроелементів із сечею. Необхідно відзначити, що значення екскреції макро- і мікроелементів із сечею в обстежених дітей перебували в межах фізіологічної норми (табл. 1).

Найбільша концентрація в сечі була характерна для таких макроелементів, як Na, K, S (г/л); середній рівень в сечі спостерігався в Ca, Mg, P, B, Zn, він коливався в діапазоні від 96,4 мг/л для Mg і Zn до 626,2 мг/л для P; дуже низька концентрація в сечі — нижче за 1 мкг/л — відзначалася у Pb, Cd, Mn, Ni, Sr. Отримані значення концентрації макро- і мікроелементів у сечі узгоджуються з даними подібних досліджень [13, 14, 23, 36].

Рівень деяких мікроелементів до початку проведення терапії препаратом Кальцикер корелював із частотою гострою респіраторною інфекцією (ГРІ). Так, більш висока частота ГРІ спостерігалася в дітей з первинно зниженою екскрецією Ca ($r = -0,35$) із сечею.

Під впливом профілактичного прийому препарату Кальцикер відбувалася зміна екскреції макроелементів, що характеризувалася зниженням концентрації Mg з $239,3 \pm 21,1$ мг/л до $96,4 \pm 8,8$ мг/л ($p < 0,01$), Na — з $3873,4 \pm 506,1$ мг/л до $2501,6 \pm 275,4$ мг/л ($p < 0,02$), S — з $1241,2 \pm 111,3$ мг/л до $719,6 \pm 58,3$ мг/л ($p < 0,05$); P — з $626,2 \pm 62,7$ мг/л до $273,6 \pm 39,6$ мг/л ($p < 0,05$) у сечі (табл. 1). Прийом препарату Кальцикер несуттєво впливав на екскрецію K і Ca із сечею. Відсутність збільшення рівня кальційурії після профілактичного прийому препарату Кальцикер свідчить про адекватність курсової дози солей Ca.

Цікаво те, що терапія препаратом Кальцикер, не викликаючи змін екскреції Ca, призводить до зниження екскреції P. Зниження екскреції P після профілактичного курсу препарату Кальцикер, імовірно, обумовлене впливом як карбонату Ca, так і вітаміну D. Так, показано, що Ca надає інгібуючу дію на абсорбцію P у травному тракті [19]. У той же час кальцитріол сприяє всмоктуванню P у кишечнику, посилюючи експресію натрійзалежного котранспортера фосфатів типу Pb SCL34A2/Npt2b (sodium-dependent phosphate cotransporter type Pb) [17, 18, 30]. З іншого боку, кальцитріол індукує експресію натрієво-фосфатних котранспортерів SLC34A1/NaPi-IIa, SLC34A3/NaPi-IIIc, які розташовані в апікальній мембрані щіткової облямівки епітеліоцитів ниркових проксимальних каналців, зумовлюючи реабсорбцію P у нирках і зниження його екскреції із сечею [8, 11]. Отже, вітамін D, який міститься в препараті Кальцикер, може сприяти зниженню рівня екскреції P із сечею. На нашу думку, поєдане застосування солей Ca і вітаміну D сприяє підтримці балансу Ca і P, у тому числі регулюючи активність екскреції P.

Зниження концентрації Mg у сечі на тлі прийому препарату Кальцикер, імовірно, обумовлено антагонізмом Mg і Ca в процесі абсорбції цих елементів у травному тракті. Так, продемонстровано, що збільшення концентрації Ca у люмені травного тракту призводить до прогресивного зниження всмоктування Mg [4, 35]. Споживання Ca у дозах, які значно перевищують його добові потреби, може призвести до негативного балансу Mg [24].

Відомо, що S, поряд з Ca і P, посідає чільне місце в структурі вмісту макроелементів в організмі людини. Основним джерелом, що поповнює запаси сірки організму людини, є амінокислоти, зокрема цистеїн і незамінна амінокислота — метіонін [26]. Враховуючи, що сполуки Ca з метіоніном всмоктуються не за рахунок пасивної дифузії, а за допомогою енерговитратних специфічних транспортерів [3], можна припустити, що призначення препаратів Ca знижує потенційні можливості всмоктування носіїв S, що й призводить до зменшення рівня екскреції S із сечею.

Також під впливом профілактичного курсу препарату Кальцикер у дітей змінювалася активність екскреції деяких мікроелементів, відбувалося підвищення концентрації Cd з $0,045 \pm 0,005$ мкг/л до $0,31 \pm 0,11$ мкг/л ($p < 0,05$) і зниження концентрації Sr з $61,9 \pm 6,0$ мкг/л

до $44,7 \pm 2,6$ мкг/л ($p < 0,05$), Zn — з $96,4 \pm 22,9$ мкг/л до $36,8 \pm 5,6$ мкг/л у сечі ($p < 0,05$) (табл. 1).

Серед важких металів Cd є найбільш токсичним мікроелементом, і високий рівень Cd у сечі асоційований з несприятливими наслідками для здоров'я дітей [5, 21, 25]. Більшість Cd потрапляє в організм людини у вигляді оксиду кадмію (CdO) через органи дихання, і невелика частина Cd (1–10 %) у вигляді хлориду кадмію (CdCl₂) всмоктується в кишечнику. У зв'язку з цим необхідно наголосити, що висока концентрація Cd у сечі є характерною ознакою тютюнокурців [9, 20], а також характерна для людей, які проживають у зоні розташування промислового виробництва [42]. В індивідуумів-некурців основним шляхом надходження Cd в організм є пероральний шлях. Продемонстровано, що солі Ca перешкоджають всмоктуванню Cd у травному тракті. Так, споживання Ca у кількості 150–5000 мг/кг ефективно знижує відносну біодоступність Cd з 31–80 % до 8,5–29 % [40] і запобігає токсичним ефектам Cd або зменшує їх прояв [7, 41]. Вітамін D також знижує ризик розвитку дисфункції ниркових каналців, спричиненої Cd [6]. Продемонстровано, що поєднане застосування препаратів Ca і вітаміну D ефективно знижує рівень Cd у сироватці крові й покращує екскрецію Cd із сечею [10].

Таблиця 1. Вплив профілактичного курсу карбонату Ca і вітаміну D на вміст макро- і мікроелементів у сечі дітей раннього віку

| Макро- і мікроелементи | Вміст макро- і мікроелементів у сечі | | | Характер змін | Вірогідність змін |
|------------------------|--|--------------------|--------------------|---------------|-------------------|
| | Фізіологічний рівень M (перцентилі 25–75) [13] | До лікування | Після лікування | | |
| <i>Макроелементи</i> | | | | | |
| Калій (K), мг/л | 2320 (673–5200) | $1253,6 \pm 170,0$ | $1191,9 \pm 121,3$ | | |
| Кальцій (Ca), мг/л | 94 (21,8–227,0) | $180,9 \pm 17,2$ | $141,3 \pm 15,3$ | | |
| Магній (Mg), мг/л | 49,8 (5,0–130,3) | $239,3 \pm 21,1$ | $96,4 \pm 8,8$ | ↓ | * |
| Натрій (Na), мг/л | 2050 (393–4760) | $3873,4 \pm 506,1$ | $2501,6 \pm 275,4$ | ↓ | * |
| Сірка (S), мг/л | 483,0 (120–1080) | $1241,2 \pm 111,3$ | $719,6 \pm 58,3$ | ↓ | * |
| Фосфор (P), мг/л | 507,0 (107–1275) | $626,2 \pm 62,7$ | $273,6 \pm 39,6$ | ↓ | * |
| <i>Мікроелементи</i> | | | | | |
| Алюміній (Al), мкг/л | 3 (< 2–6,6) | $2,1 \pm 0,2$ | $1,2 \pm 0,4$ | | |
| Барій (Ba), мкг/л | 2,9 (0,3–11) | $2,4 \pm 0,3$ | $1,9 \pm 0,3$ | | |
| Бор (B), мкг/л | 303,5 (151,7–448,7) | $155,8 \pm 25,9$ | $133,2 \pm 14,6$ | | |
| Залізо (Fe), мкг/л | 8,2 (< 1–18) | $4,3 \pm 0,5$ | $4,5 \pm 0,5$ | | |
| Кадмій (Cd), мкг/л | 0,23 (< 0,1–0,58) | $0,045 \pm 0,005$ | $0,31 \pm 0,11$ | ↑ | * |
| Літій (Li), мкг/л | 27,6 (6,0–103) | $40,3 \pm 1,3$ | $33,6 \pm 1,1$ | | |
| Марганець (Mn), мкг/л | 0,06 (< 0,06–0,12) | $0,21 \pm 0,01$ | $0,16 \pm 0,06$ | | |
| Нікель (Ni), мкг/л | 1,35 (< 0,4–4,0) | $0,32 \pm 0,02$ | $0,38 \pm 0,03$ | | |
| Свинець (Pb), мкг/л | 0,46 (0,095–1,0) | $0,09 \pm 0,02$ | $0,08 \pm 0,04$ | | |
| Срібло (Ag), мкг/л | < 0,014 | $0,00 \pm 0,00$ | $0,00 \pm 0,00$ | | |
| Стронцій (Sr), мкг/л | 112 (30–286) | $61,9 \pm 6,0$ | $44,7 \pm 2,6$ | ↓ | * |
| Хром (Cr), мкг/л | 0,17 (< 0,1–0,35) | $0,39 \pm 0,02$ | $0,47 \pm 0,04$ | | |
| Цинк (Zn), мкг/л | 247 (25–685) | $96,4 \pm 22,9$ | $36,8 \pm 5,6$ | ↓ | * |

Зниження рівня екскреції Sr унаслідок профілактичного прийому препарату Кальцикер, імовірно, зумовлене пригніченням активності його абсорбції в травному тракті карбонатом Са. Відомо, що надходження Sr в організм людини в основному відбувається пероральним шляхом при прийомі питної води і продуктів харчування, таких як листові зелені, зерно- і морепродукти. Підвищення екскреції Sr із сечею, як правило, пов'язане з надлишком його споживання, що становить потенційну загрозу здоров'ю людини. Так, продемонстровано, що споживання високих добових доз Sr інгібує синтез 1,25-дигідроксихолекальциферолу в нирках, що призводить до зниження всмоктування Са і порушення мінералізації кісткової тканини, що нагадує остеомаліцію [15, 27].

Зниження екскреції Zn із сечею після профілактичного курсу поєднаного прийому карбонату Са та вітаміну D, можливо, пов'язане зі зменшенням впливу Cd, який, як відомо, може витіснити Zn із біологічних сполук [32]. Ми вважаємо, що зниження екскреції Zn із сечею, імовірно, призводить до збільшення його вмісту в організмі дитини. У попередніх дослідженнях [1, 2] нами було показано, що поєднане застосування карбонату Са і вітаміну D у дітей раннього віку сприяє підвищенню якості життя і біологічної резистентності до інфекційних агентів. З огляду на те, що Zn має антиоксидантні, протизапальні, імуномодулюючі властивості, бере участь у реакціях вродженої та адаптивної імунної системи, має противірусну дію [16, 31, 38], імовірно, підвищення резистентності до інфекційних агентів пов'язане зі збільшенням пулу Zn в організмі дитини.

У жодної дитини, яка отримала профілактичний курс терапії препаратом Кальцикер, не було відзначено небажаних побічних реакцій.

Отже, поєднане застосування карбонату Са і вітаміну D у дітей раннього віку вірогідно змінює активність екскреції макро- і мікроелементів із сечею, що сприяє підвищенню якості життя дитини.

Висновки

1. Профілактичний курс поєднаного застосування карбонату Са і вітаміну D у дітей раннього віку супроводжується змінами концентрації макро- і мікроелементів у сечі.

2. Поєднане застосування карбонату Са і вітаміну D у добових дозах (937,5 мг і 187,5 МО відповідно) протягом 2 місяців викликає в дітей раннього віку зниження рівня магнію, натрію, сірки й фосфору, не впливаючи на концентрацію кальцію і калію.

3. Даний курс прийому карбонату Са і вітаміну D сприяє елімінації з організму людини кадмію, який має виражену токсичну дію, і, імовірно, затримці цинку, що має імуномодулюючі властивості.

4. Поєднане застосування карбонату Са і вітаміну D протягом 2 місяців характеризується добрим профілем безпеки і може бути рекомендоване дітям раннього віку, особливо з груп ризику розвитку недостатності кальцію.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Абатуров О.Є., Крючко Т.О., Кривуша О.Л., Ткаченко О.Я., Бабич В.Л., Мякота К.В. Модуляція активності β-дефензинового захисту в дитей. *Здоров'я дитини*. 2020. № 7–8(15). С. 15–20. DOI: 10.22141/2224-0551.15.7.2020.219232.
2. Абатуров О.Є., Кривуша О.Л., Бабич В.Л. Вплив вітаміну D та кальцію на якість життя дітей раннього віку. *Здоров'я дитини*. 2021. № 7(16). С. 18–24. DOI: 10.22141/2224-0551.16.7.2021.244576.
3. Becquet Ph., Vazquez-Anon M., Mercier Y., Batonon-Alavo D.I., Yan F., Wedekind K., Mahmood T. Absorption of methionine sources in animals — is there more to know? *Animal Nutrition*. 2022. doi: 10.1016/j.aninu.2022.09.004.
4. Behar J. Effect of calcium on magnesium absorption. *Am. J. Physiol.* 1975 Dec. 229(6). 1590–5. doi: 10.1152/ajplegacy.1975.229.6.1590. PMID: 1211491.
5. Chandravanshi L., Shiv K., Kumar S. Developmental toxicity of cadmium in infants and children: a review. *Environ. Anal. Health Toxicol.* 2021 Mar. 36(1). e2021003–0. doi: 10.5620/eaht.2021003. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33730790; PMCID: PMC8207007.
6. Chen X., Dai Y., Wang Z., Zhu G., Ding X., Jin T. The association between serum vitamin D levels and renal tubular dysfunction in a general population exposed to cadmium in China. *PLoS One*. 2018 Apr 10. 13(4). e0195682. doi: 10.1371/journal.pone.0195682. PMID: 29634781; PMCID: PMC5892922.
7. Chen Z., Shi K., Kuang W., Huang L. Exploration of the optimal strategy for dietary calcium intervention against the toxicity of liver and kidney induced by cadmium in mice: An in vivo diet intervention study. *PLoS One*. 2021 May 11. 16(5). e0250885. doi: 10.1371/journal.pone.0250885. PMID: 33974642; PMCID: PMC8112675.
8. Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A., Verlinden L., Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol. Rev.* 2016 Jan. 96(1). 365–408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015. PMID: 26681795; PMCID: PMC4839493.
9. Dai H., Zhang H., Wang H., Niu J., Luo B., Yan J., Li X. The Effect of Smoking Habits on Blood Cadmium and Lead Levels in Residents Living Near a Mining and Smelting Area in Northwest China: a Cross-Sectional Study. *Biol. Trace Elem. Res.* 2022 May 2. doi: 10.1007/s12011-022-03248-w. Epub ahead of print. PMID: 35499801.
10. Eom S.Y., Yim D.H., Hong S.M., Kim Y.D., Kim H., Choi B.S., Park J.D., Park C.H., Kim G.B., Yu S.D. Changes in blood and urinary cadmium levels and bone mineral density according to osteoporosis medication in individuals with an increased cadmium body burden. *Hum. Exp. Toxicol.* 2018 Apr. 37(4). 350–357. doi: 10.1177/0960327117705425. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28441892.
11. Figueres L., Beck-Cormier S., Beck L., Marks J. The Complexities of Organ Crosstalk in Phosphate Homeostasis: Time to Put Phosphate Sensing Back in the Limelight. *Int. J. Mol. Sci.* 2021 May 27. 22(11). 5701. doi: 10.3390/ijms22115701. PMID: 34071837; PMCID: PMC8199323.
12. He L., Zhou P., Zhou X., Tian S., Han J., Zhai S. Evaluation of the clinical practice guidelines and consensus on calcium and vitamin D supplementation in healthy children using the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II instrument and Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare statement. *Front. Nutr.* 2022 Sep 27. 9. 984423. doi: 10.3389/fnut.2022.984423. PMID: 36238458; PMCID: PMC9551644.
13. Heitland P., Köster H.D. Human biomonitoring of 73 elements in blood, serum, erythrocytes and urine. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2021 Mar. 64. 126706. doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126706. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33352468.
14. Hoet P., Jacquerye C., Deumer G., Lison D., Haufroid V. Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of

adults living in Belgium. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013 Apr. 51(4). 839-49. doi: 10.1515/cclm-2012-0688. PMID: 23314559.

15. Hyde M.L., Fraser D.R. In vivo measurement of the absorption of strontium in the rumen and small intestine of sheep as an index of calcium absorption capacity. *Br. J. Nutr.* 2014 Sep 14. 112(5). 718-24. doi: 10.1017/S0007114514001500. Epub 2014 Jul 7. PMID: 24998300.

16. Kaushik N., Anang S., Ganti K.P., Surjit M. Zinc: A Potential Antiviral Against Hepatitis E Virus Infection? *DNA Cell. Biol.* 2018 Jul. 37(7). 593-599. doi: 10.1089/dna.2018.4175. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29897788.

17. Khashim Alswailmi F., Shah S.I.A., Nawaz H., Al-Mazaidi G.M. Molecular Mechanisms of Vitamin D-Mediated Immunomodulation. *Galen Med. J.* 2021 Jun 5. 10. e2097. doi: 10.31661/gmj.v10i0.2097. PMID: 35572849; PMCID: PMC9086864.

18. Kido S., Kaneko I., Tatsumi S., Segawa H., Miyamoto K. Vitamin D and type II sodium-dependent phosphate cotransporters. *Contrib. Nephrol.* 2013. 180. 86-97. doi: 10.1159/000346786. Epub 2013 May 6. PMID: 23652552.

19. Lagos L.V., Lee S.A., Bedford M.R., Stein H.H. Formulation of diets for pigs based on a ratio between digestible calcium and digestible phosphorus results in reduced excretion of calcium in urine without affecting retention of calcium and phosphorus compared with formulation based on values for total calcium. *J. Anim. Sci.* 2021 May 1. 99(5). skab138. doi: 10.1093/jas/skab138. PMID: 33939802; PMCID: PMC8158427.

20. Lee W., Lee S., Roh J., Won J.U., Yoon J.H. The Association between Involuntary Smoking Exposure with Urine Cotinine Level and Blood Cadmium Level in General Non-Smoking Populations. *J. Korean Med. Sci.* 2017 Apr. 32(4). 568-575. doi: 10.3346/jkms.2017.32.4.568. PMID: 28244280; PMCID: PMC5334152.

21. Marini H.R., Micali A., Squadrito G., Puzzolo D., Freni J., Antonuccio P., Minutoli L. Nutraceuticals: A New Challenge against Cadmium-Induced Testicular Injury. *Nutrients.* 2022 Feb 4. 14(3). 663. doi: 10.3390/nu14030663. PMID: 35277022; PMCID: PMC8838120.

22. Mihatsch W., Thome U., Saenz de Pipaon M. Update on Calcium and Phosphorus Requirements of Preterm Infants and Recommendations for Enteral Mineral Intake. *Nutrients.* 2021 Apr 27. 13(5). 1470. doi: 10.3390/nu13051470. PMID: 33925281; PMCID: PMC8146348.

23. Morton J., Tan E., Leese E., Cocker J. Determination of 61 elements in urine samples collected from a non-occupationally exposed UK adult population. *Toxicol. Lett.* 2014 Dec 1. 231(2). 179-93. doi: 10.1016/j.toxlet.2014.08.019. Epub 2014 Aug 21. PMID: 25151427.

24. Nielsen F.H. The Problematic Use of Dietary Reference Intakes to Assess Magnesium Status and Clinical Importance. *Biol. Trace Elem. Res.* 2019 Mar. 188(1). 52-59. doi: 10.1007/s12011-018-1573-x. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30484139.

25. Nikić D., Stojanović D., Stanković A. Cadmium in urine of children and adults from industrial areas. *Cent. Eur. J. Public Health.* 2005 Sep. 13(3). 149-52. PMID: 16218332.

26. Nimni M.E., Han B., Cordoba F. Are we getting enough sulfur in our diet? *Nutr. Metab. (Lond).* 2007 Nov 6. 4. 24. doi: 10.1186/1743-7075-4-24. PMID: 17986345; PMCID: PMC2198910.

27. Peng H., Yao F., Xiong S., Wu Z., Niu G., Lu T. Strontium in public drinking water and associated public health risks in Chinese cities. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2021 May. 28(18). 23048-23059. doi: 10.1007/s11356-021-12378-y. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33432414; PMCID: PMC8113192.

28. Pérez-Gallardo L., Gómez M., Parra P., Sánchez J., Palou A., Serra F. Effect of calcium-enriched high-fat diet on calcium, magnesium and zinc retention in mice. *Br. J. Nutr.* 2009 May. 101(10). 1463-6. doi: 10.1017/S0007114508102446. Epub 2008 Nov 6. PMID: 18986597.

29. Polzonetti V., Pucciarelli S., Vincenzetti S., Polidori P. Dietary Intake of Vitamin D from Dairy Products Reduces the Risk of Osteoporosis. *Nutrients.* 2020 Jun 10. 12(6). 1743. doi: 10.3390/nu12061743. PMID: 32532150; PMCID: PMC7353177.

30. Portales-Castillo I., Simic P. PTH, FGF-23, Klotho and Vitamin D as regulators of calcium and phosphorus: Genetics, epigenetics and beyond. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022 Sep 29. 13. 992666. doi: 10.3389/fendo.2022.992666. PMID: 36246903; PMCID: PMC9558279.

31. Prasad A.S. Zinc is an Antioxidant and Anti-Inflammatory Agent: Its Role in Human Health. *Front. Nutr.* 2014 Sep 1. 1. 14. doi: 10.3389/fnut.2014.00014. PMID: 25988117; PMCID: PMC4429650.

32. Rehman K., Fatima F., Waheed I., Akash M.S.H. Prevalence of exposure of heavy metals and their impact on health consequences. *J. Cell. Biochem.* 2018 Jan. 119(1). 157-184. doi: 10.1002/jcb.26234. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28643849.

33. Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington, DC, USA: National Academies Press; 2011.

34. Snedeker S.M., Smith S.A., Greger J.L. Effect of dietary calcium and phosphorus levels on the utilization of iron, copper, and zinc by adult males. *J. Nutr.* 1982 Jan. 112(1). 136-43. doi: 10.1093/jn/112.1.136. PMID: 7054462.

35. Sukumar D., DeLuccia R., Cheung M., Ramadoss R., Ng T., Lamoureux A. Validation of a Newly Developed Food Frequency Questionnaire to Assess Dietary Intakes of Magnesium. *Nutrients.* 2019 Nov 15. 11(11). 2789. doi: 10.3390/nu11112789. PMID: 31731722; PMCID: PMC6893720.

36. Tian Z., Wang Y., Zheng J. Assessment of exposure to toxic metals and measures to address deficiency of essential trace elements in young children in rural Hubei, China. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2020 Jun. 27(17). 21581-21589. doi: 10.1007/s11356-020-08750-z. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32279267.

37. Vannucci L., Fossi C., Quattrini S., Guasti L., Pampaloni B., Gronchi G. et al. Calcium Intake in Bone Health: A Focus on Calcium-Rich Mineral Waters. *Nutrients.* 2018 Dec 5. 10(12). 1930. doi: 10.3390/nu10121930. PMID: 30563174; PMCID: PMC6316542.

38. Wang C., Zhang R., Wei X., Lv M., Jiang Z. Metalloimmunology: The metal ion-controlled immunity. *Adv. Immunol.* 2020. 145. 187-241. doi: 10.1016/bs.ai.2019.11.007. Epub 2019 Dec 9. PMID: 32081198.

39. Wang H., Wang D., Ouyang Y., Huang F., Ding G., Zhang B. Do Chinese Children Get Enough Micronutrients? *Nutrients.* 2017 Apr 18. 9(4). 397. doi: 10.3390/nu9040397. PMID: 28420205; PMCID: PMC5409736.

40. Zhao D., Juhasz A.L., Luo J., Huang L., Luo X.S., Li H.B., Ma L.Q. Mineral Dietary Supplement To Decrease Cadmium Relative Bioavailability in Rice Based on a Mouse Bioassay. *Environ. Sci. Technol.* 2017 Nov 7. 51(21). 12123-12130. doi: 10.1021/acs.est.7b02993. Epub 2017 Oct 9. PMID: 28960068.

41. Zhao M., Zhu X., Shan D., Huang X., Xu Q. Metabolomics in liver injury induced by dietary cadmium exposure and protective effect of calcium supplementation. *Anal. Biochem.* 2022 Mar 15. 641. 114556. doi: 10.1016/j.ab.2022.114556. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35063435.

42. Zofková I., Némčiková P., Matuscha P. Trace elements and bone health. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013 Aug. 51(8). 1555-61. doi: 10.1515/cclm-2012-0868. PMID: 23509220.

Отримано/Received 10.11.2022

Рецензовано/Revised 20.11.2022

Прийнято до друку/Accepted 26.11.2022 ■

Information about authors

Olexandr Abaturov, MD, PhD, Professor, Chief of Department of the pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexandrabaturov56@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

T.O. Kryuchko, MD, PhD, Professor, Chief of Department of Pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: drkryuchko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5034-4181>

O.L. Kryvusha, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: e.krivusha@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2095-5504>

V.L. Babych, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: babich.veronica84@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-9261-9051>

N.M. Tokarieva, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: natmix2008@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-8632-7316>

O.Y. Tkachenko, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: tkolga5@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9976-6430>

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

O.E. Abaturov¹, T.O. Kryuchko², O.L. Kryvusha¹, V.L. Babych¹, N.M. Tokarieva¹, O.Y. Tkachenko²

¹Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

²Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Effect of combined therapy of calcium salts and vitamin D on urinary excretion of macro- and microelements in young children

Abstract. Background. The scientific trend of modern medicine is the awareness of the important role of vitamin D and calcium in the human body. In recent years, there has been an increase in the prevalence of calcium deficiency among the population of both adults and children. The main therapeutic method of replenishing calcium deficiency is the use of Ca and vitamin D preparations. Purpose: to study the effect of combined use of prophylactic doses of Ca and vitamin D on the urinary excretion of macro- and microelements in young children and to establish a significant relationship between the balance of essential macro- and microelements. **Materials and methods.** Under our supervision, there were 36 clinically healthy young children who received Calcicare 2.5 ml 3 times a day for 2 months. The study of the urinary content of macro- and microelements was carried out by optical emission spectrometry with inductively coupled plasma. Statistical analysis of the results was carried out with the application package Statistica 6.1 using a personal computer based on Intel Pentium processor. **Results.** The study showed that the highest urinary concentration was characteristic of Na, K, S; the average level was observed for Ca, Mg, P, B, Zn, which ranged from 96.4 mg/l for Mg and Zn to 626.2 mg/l for P; very low concentration in the urine, below 1 µg/l, was observed for Pb, Cd, Mn, Ni, Cr. The combined use of Ca salts and vitamin D significantly

changed the level of urinary excretion of some macro- and microelements. This was characterized by a decrease in the concentration of Mg from 239.3 ± 21.1 mg/l to 96.4 ± 8.8 mg/l (p < 0.01), Na from 3873.4 ± 506.1 mg/l to 2501.6 ± 275.4 mg/l (p < 0.02), S from 1241.2 ± 111.3 mg/l to 719.6 ± 58.3 mg/l (p < 0.05), P from 626.2 ± 62.7 mg/l to 273.6 ± 39.6 mg/l (p < 0.05) in the urine. It was found that the prophylactic administration of Calcicare helps maintain the balance of Ca and P by regulating the activity of P excretion. Reduction of urinary excretion of Zn after a prophylactic combined administration of calcium carbonate and vitamin D provides increased resistance to infectious agents due to the antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulatory and antiviral properties of Zn. **Conclusions.** The combined use of calcium carbonate and vitamin D (Calcicare) for 2 months promotes zinc retention that causes the immunomodulatory effect of the drug, accelerates the elimination of cadmium, which has a pronounced toxic effect and regulates the activity of P excretion. The use of Calcicare in the recommended dose of 2.5 ml 3 times a day for 2 months is characterized by a high safety profile and can be recommended for young children, especially those at risk of developing calcium deficiency.

Keywords: young children; vitamin D; calcium; urinary macro- and microelements

Діагностична цінність маркерів запалення та інсулінорезистентності при неалкогольній жировій хворобі печінки у дітей

Резюме. *Актуальність.* Індекси інсулінорезистентності, зокрема НОМА-ІР, та циркулюючі цитокіни є перспективними маркерами неінвазивної оцінки ступеня пошкодження гепатоцитів та метаболічного ризику при неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП) у дітей і можуть бути використані для відбору педіатричних хворих з ризиком несприятливого перебігу захворювання. **Мета роботи:** визначити діагностичну цінність маркерів інсулінорезистентності та циркулюючих цитокінів при неалкогольній жировій хворобі печінки у дітей. **Матеріали та методи.** У дослідження включено 170 пацієнтів 6–17 років (середній вік $12,15 \pm 2,51$ року). Наявність стеатозу печінки визначалась шляхом транз'єнтної еластографії. За наявністю стеатозу, неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) та ожиріння пацієнти розподілені на 4 групи: 1-ша група — 37 пацієнтів з НАСГ, 2-га група — 53 пацієнти з простим стеатогепатозом, 3-тя група — 65 пацієнтів з ожирінням без стеатозу, 4-та група (контрольна) — 15 пацієнтів з нормальною масою тіла без стеатозу. Проводили дослідження антропометричних параметрів, показників вуглеводного обміну з розрахунком НОМА-ІР, цитокінового профілю. **Результати.** Виявлено підвищення сироваткового вмісту ІЛ-6 та TNF- α у дітей з НАЖХП порівняно з групою контролю ($p < 0,05$), зниження ІЛ-10 у дітей з НАЖХП ($p < 0,05$), а також зростання TNF- α /ІЛ-10 ($p < 0,05$) у дітей з НАСГ порівняно з дітьми з ожирінням без стеатозу. Продемонстровано зростання НОМА-ІР у дітей з НАЖХП порівняно з групою контролю та дітьми з ожирінням без стеатозу ($p < 0,05$). Порогове значення НОМА-ІР для діагностики простого стеатозу становило 3,6 (чутливість 78,6 %, специфічність 52,0 %, AUC 0,687), для діагностики НАСГ — 4,9 (чутливість 77,5 %, специфічність 61,7 %, AUC 0,750). Пороговий рівень TNF- α /ІЛ-10 для діагностики НАСГ становив 0,58 (чутливість 75,7 %, специфічність 65,7 %, AUC 0,716). **Висновки.** Порогові значення НОМА-ІР та TNF- α /ІЛ-10 демонструють високу діагностичну точність й можуть бути використані для ранньої неінвазивної діагностики НАЖХП у дітей з ожирінням та диференційної діагностики простого стеатозу і НАСГ.

Ключові слова: інсулінорезистентність; запалення; діагностична цінність; жирова хвороба печінки; діти

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), у зв'язку з епідемічним зростанням поширеності ожиріння в педіатричній та дорослій популяції, стала глобальною проблемою для системи охорони здоров'я [1]. Асоційоване з ожирінням субклінічне системне запалення, інсулінорезистентність (ІР) і дисфункція β -клітин вважаються одними з провідних факторів, що сприяють розвитку та прогресуванню НАЖХП [2].

Але до сьогодні причинно-наслідковий зв'язок між ІР та НАЖХП залишається дискусійним, що вимагає проведення додаткових досліджень [3].

Гомеостатична модель оцінки інсулінорезистентності (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance — НОМА-ІР) є простим, заснованим на розрахунку рівнів глюкози та інсуліну натще, кількісним, достатньо чутливим, неінвазивним, доступним для широкого використання у зв'язку з низькою вартіс-

тю інструментом визначення інсулінорезистентності. Згідно з рекомендаціями створеного зусиллями спілок з вивчення захворювань печінки (EASL), діабету (EASD) та ожиріння (EASO) керівництва з ведення хворих з НАЖХП, індекс НОМА-IR може бути застосований для оцінки ІР в осіб без діабету, а також, в окремих випадках, може бути корисним для ідентифікації пацієнтів з ризиком прогресування НАСГ та фіброзу печінки [4]. Кількість досліджень, проведених для отримання оптимальних порогових значень НОМА-IR для діагностики НАЖХП і у дорослих, і у дітей є обмеженою [5], а для діагностики НАСГ такі дослідження практично відсутні.

Відображенням прогресування НАЖХП є зсув балансу між прозапальними та протизапальними цитокинами у бік запалення. Незважаючи на чисельність досліджень, що підтверджують кореляцію циркулюючих цитокинів з тяжкістю НАЖХП [6–8], можливість застосування їх у загальній клінічній практиці у дорослих та дітей потребує валідації.

Таким чином, індекси ІР, зокрема НОМА-IR, та циркулюючі цитокини є перспективними маркерами неінвазивної оцінки ступеня пошкодження гепатоцитів та метаболічного ризику при НАЖХП у дітей і можуть бути використані для відбору педіатричних хворих з ризиком несприятливого перебігу захворювання.

Мета роботи: визначити діагностичну цінність маркерів інсулінорезистентності, циркулюючих цитокинів при НАЖХП у дітей.

Матеріали та методи

У дослідження «випадок — контроль» включено 170 пацієнтів віком від 6 до 17 років, які перебували у відділенні дитячої гастроентерології ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», серед них хлопчиків — 102 (60 %), дівчаток — 68 (40 %). Середній вік пацієнтів становив $12,15 \pm 2,51$ року. 90 пацієнтів (60 %) мали ознаки стеатозу печінки за даними транз'єнтної еластографії печінки (Fibroscan®502 touch F60156, Echoscense, Франція), з них 37 (41 %) пацієнтів мали ознаки НАСГ та 53 пацієнти (59 %) — простого стеатозу. За наявності стеатозу, що визначалося за показником контрольованої атенуації ультразвуку (controlled attenuation parameter — CAP) (табл. 1), НАСГ (відповідно до гендерспецифічних рівнів АЛТ) [9, 10] й наявності надмірної маси тіла та ожиріння (відповідно до індексу маси тіла — ІМТ) пацієнти були розподілені на 4 групи: 1-шу групу становили 37 пацієнтів з НАСГ (22 %), 2-гу групу — 53 пацієнти із стеатогепатозом (31 %), 3-тю групу — 65 пацієнтів з надмірною масою

тіла та ожирінням без стеатозу печінки (38 %), 4-ту групу — 15 пацієнтів з нормальною масою тіла без стеатозу (9 %). Групи не мали значущих відмінностей за віковим розподілом.

Параметри жорсткості печінки (LSM) оцінювались таким чином: показники еластометрії до 5,56 кПа відповідали стадії фіброзу F0; 5,6–7,0 кПа відповідали стадії фіброзу F1, від 7,1 до 8,6 кПа — стадії F2, від 8,7 кПа — F3 за шкалою Metavir [13, 14].

Критеріями відбору до дослідження були надмірна маса тіла та ожиріння. Критеріями виключення з дослідження були: інфекційні чи інші запальні хвороби, наявність ознак хронічного вірусного, автоімунного та токсичного гепатитів.

Усім обстеженим проведені антропометричні дослідження з визначенням індексу маси тіла. Оцінку стану трофіки проводили за рекомендаціями ВООЗ згідно з таблицями стандартних відхилень значень ІМТ відповідно до віку й статі [15]. При перевищенні ІМТ значень 2 стандартних відхилень діагностували ожиріння. Проводили вимірювання окружності галії (ОТ), окружності стегна (ОС) та порівняння отриманих значень з даними центильних таблиць. Абдомінальний тип ожиріння діагностували за наявності ОТ, що перевищувала 90-й перцентиль для відповідного віку та статі [16].

Вміст інсуліну в сироватці крові визначали імуноферментним методом (ІФА) тест-набором DRG International, Inc., ФРН. НОМА-IR розраховували за формулою: $НОМА-IR = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)} / 22,5$ [17]. Результати порівнювались з референтними значеннями [18].

Кількісне визначення концентрації ІЛ-6, ІЛ-10, TNF- α в сироватці крові проводили шляхом ІФА за допомогою імуноферментного аналізатора Stat Fax 303 Plus (США).

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм Statistica 6.1 (Statsoft Inc., США, ліцензійний номер AGAR909E415822FA). Для статистичного аналізу даних використовували дескриптивну статистику; порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою параметричних методів (t-критерію Стьюдента) за умов нормального розподілу ознак. В інших випадках використовували непараметричний метод (U-критерій Манна — Уїтні). Відповідність розподілу нормальному закону перевіряли за допомогою методу Шапіро — Уїлка. Середні значення були подані у вигляді $M \pm m$ або $Me (LQ; UQ)$ залежно від характеру розподілу змінних. Різниця вважалася вірогідною, якщо досягнутий рі-

Таблиця 1. Параметри CAP для визначення наявності й ступеня стеатозу [11, 12]

| Показник CAP | Ступінь стеатозу | Частка гепатоцитів із жировими включеннями за даними морфометрії, % |
|------------------|------------------|---|
| До 232 дБ/м | S ₀ | Менше ніж 10 |
| 233–255 дБ/м | S ₁ | 11–33 |
| 256–289 дБ/м | S ₂ | 34–66 |
| Вище за 290 дБ/м | S ₃ | 67–100 |

вень значущості (p) був нижчим за 0,05. Для оцінки діагностичної ефективності показників використовували ROC-аналіз з визначенням площі під ROC-кривою (AUC), за показником якої і визначали якість діагностичної моделі. За допомогою порогового значення розраховували чутливість, специфічність, позитивну та негативну прогностичну цінність. При ROC-аналізі показників були відібрані оптимальні порогові значення для максимальної суми чутливості та специфічності. Для визначення порогового значення НОМА-IR для діагностики простого стеатозу печінки були порівняні показники групи хворих із стеатозом печінки із даними групи дітей з ожирінням без стеатозу. Для визначення порогового значення показника НОМА-IR для діагностики НАСГ були порівняні показники групи хворих із НАСГ із даними групи дітей із простим стеатозом та ожирінням. Усі засоби для вимірювань, використані в роботі, пройшли перевірку у встановленому порядку.

Дотримання етичних аспектів. Дослідження було проведено відповідно до вимог Гельсінської декларації, Конвенції про права дитини, правил належної клінічної практики та належної лабораторної практики, національних нормативно-правових документів у сфері біоетики. До початку дослідження батьки пацієнтів були інформовані про методи та обсяг досліджень та надали згоду на їх проведення. Усі процедури затверджені локальним комітетом з біоетики.

Результати

Характеристика антропометричних даних

При порівняльному аналізі антропометричних даних діти з різними формами НАЖХП (1-ша та 2-га

групи) відрізнялись від дітей з ожирінням вірогідно вищими середніми значеннями ІМТ ($p < 0,05$), причому середні значення окружності талії, співвідношення ОТ/ОС у цих групах також вірогідно відрізнялись від інших груп, що свідчить про переважно абдомінальний тип розподілу жирової тканини у хворих з НАЖХП (табл. 2).

Характеристика жорстко-еластичних властивостей печінки за даними транз'єнтної еластографії

Діти з НАЖХП (1-ша та 2-га групи) вірогідно відрізнялись від 3-ї групи за середніми значеннями показника жорсткості паренхіми печінки (liver stiffness measurement — LSM) ($p < 0,001$), а також за показником CAP (табл. 3).

Залежність вмісту цитокінів від ступеня пошкодження печінки

У дітей з ожирінням (1-ша — 3-тя групи) спостерігались вірогідно вищі концентрації циркулюючих прозапальних цитокінів ІЛ-6 та TNF- α порівняно з групою контролю, але відмінності між показниками дітей з НАСГ (1-ша група), простим стеатозом (2-га група) та ожирінням (3-тя група) не були значущими (табл. 4).

Медіани рівнів ІЛ-6 та TNF- α у хворих 1-ї групи перевищували в 3,6 раза ($p < 0,05$) та в 7,5 раза ($p < 0,05$) відповідно, у хворих 2-ї групи — в 2,7 раза ($p < 0,05$) та в 5,8 раза ($p < 0,05$) відповідно, у хворих 3-ї групи — в 2,3 раза ($p < 0,05$) та в 6,0 раза ($p < 0,05$) відповідно показники контрольної групи.

Таблиця 2. Антропометричні дані дітей досліджуваних груп ($M \pm m$)

| Показник, од. виміру | 1-ша група (n = 37) | 2-га група (n = 53) | 3-тя група (n = 65) | 4-та група (n = 15) |
|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Маса тіла, кг | 70,5 \pm 2,3*# | 74,8 \pm 2,4*# | 57,9 \pm 1,8# | 42,3 \pm 2,9 |
| Довжина тіла, см | 160,8 \pm 1,7*# | 160,7 \pm 5,2*# | 155,00 \pm 1,64 | 154,90 \pm 4,23 |
| ІМТ, кг/м ² | 26,7 \pm 0,5*# | 23,70 \pm 0,34*# | 21,70 \pm 0,07# | 17,24 \pm 0,37 |
| Z-score ІМТ | 2,10 \pm 0,09*# | 1,85 \pm 0,07# | 1,80 \pm 0,96# | 0,60 \pm 0,10 |
| Окружність талії, см | 89,60 \pm 1,08*# | 91,1 \pm 11,6*# | 80,90 \pm 1,16# | 64,50 \pm 1,05 |
| Окружність стегна, см | 61,80 \pm 1,15*# | 63,80 \pm 11,34*# | 57,30 \pm 1,37# | 51,30 \pm 1,99 |
| ОТ/ОС | 1,48 \pm 0,02*# | 1,44 \pm 0,17*# | 1,35 \pm 1,07 | 1,22 \pm 0,25 |
| Перцентиль ОТ | 95,60 \pm 1,06*# | 92,03 \pm 1,05*# | 71,20 \pm 5,84# | 57,95 \pm 6,06 |

Примітки: * — $p < 0,05$, значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна — Уїтні порівняно з 3-ю групою; # — $p < 0,05$, значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна — Уїтні порівняно з 4-ю групою.

Таблиця 3. Структурний стан печінки дітей досліджуваних груп

| Показник, од. виміру | 1-ша група (n = 37) | 2-га група (n = 53) | 3-тя група (n = 65) | 4-та група (n = 15) |
|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| LSM, кПа | 4,7 \pm 0,9*# | 4,50 \pm 1,01*# | 4,05 \pm 0,80 | 4,1 \pm 0,7 |
| CAP, дБ/м | 262,6 \pm 22,5*# | 256,7 \pm 23,8*# | 199,9 \pm 24,1 | 166,4 \pm 38,3 |

Примітки: * — $p < 0,05$, значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна — Уїтні порівняно з 3-ю групою; # — $p < 0,05$, значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна — Уїтні порівняно з 4-ю групою.

Медіани рівнів протизапального цитокіну IL-10 були вірогідно нижчими у хворих з ожирінням (1-ша — 3-тя групи) порівняно з контрольною групою. Ступінь зниження IL-10 був максимальним в 1-й групі, де медіана його рівня була в 2,0 раза ($p < 0,05$) та 3,6 раза ($p < 0,05$) нижчою, ніж у хворих 3-ї та 4-ї групи відповідно.

Співвідношення TNF- α /IL-10 також було вірогідно вищим у хворих 1–3-ї груп: цей показник перевищував значення контрольної групи у дітей 1-ї групи в 29,0 раза ($p < 0,05$), у дітей 2-ї групи — в 25,7 раза ($p < 0,05$), у дітей 3-ї групи — в 21,0 раза ($p < 0,05$). Крім того, рівень TNF- α /IL-10 у дітей 1-ї групи був вірогідно вищим, ніж у дітей 3-ї групи.

Залежність показників вуглеводного обміну від ступеня ушкодження печінки

Діти з ожирінням (1-ша — 3-тя групи) продемонстрували статистично значущі відмінності середніх рівнів інсуліну та індексу НОМА-IR порівняно з конт-

рольною групою, крім того, діти 1-ї та 2-ї груп значуще відрізнялись за цими показниками від дітей з ожирінням без стеатозу (табл. 5).

У хворих 1-ї групи виявлено збільшення медіани рівня інсуліну в 2,3 раза, ($p < 0,05$), індексу НОМА-IR в 2,6 раза ($p < 0,05$) щодо показників контрольної групи, в 1,5 раза ($p < 0,05$) та в 1,6 раза ($p < 0,05$) відповідно щодо показників 3-ї групи. У дітей 2-ї групи медіана концентрації інсуліну збільшувалась в 1,3 раза ($p < 0,05$) та в 2,0 раза ($p < 0,05$) порівняно з показниками 3-ї та 4-ї групи відповідно. Індекс НОМА-IR в 2-й групі також був підвищений в 1,4 раза ($p < 0,05$) та в 2,2 раза ($p < 0,05$) порівняно з його рівнем у 3-ї та 4-ї групі відповідно.

Визначення діагностичної цінності показників при НАЖХП

За допомогою ROC-аналізу проведена оцінка площі під ROC-кривою для вивчених показників і розраховані показники діагностичної цінності. Визначено,

Таблиця 4. Характеристика рівнів цитокінів у досліджуваних групах, Me (Q1; Q3)

| Показник, од. виміру | 1-ша група (n = 37) | 2-га група (n = 53) | 3-тя група (n = 65) | 4-та група (n = 15) |
|-----------------------|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| IL-6, пг/мл | 3,6 (0,1; 5,0) [#] | 2,7 (0,35; 4,45) [#] | 2,3 (0,67; 4,9) [#] | 1,0 (0,2; 1,1) |
| IL-10, пг/мл | 2,4 (0,6; 7,5) ^{**} | 2,5 (0,7; 8,95) ^{**} | 4,8 (1,88; 10,9) [#] | 8,7 (5,45; 11,4) |
| TNF- α , пг/мл | 1,5 (0,2; 1,9) [#] | 1,15 (0,25; 3,2) [#] | 1,2 (0,3; 3,65) [#] | 0,2 (0,1; 0,28) |
| TNF- α /IL-10 | 0,61 (0,33; 1,16) ^{**} | 0,5 (0,19; 1,03) [#] | 0,44 (0,09; 0,85) [#] | 0,02 (0,013; 0,11) |

Примітки: * — $p < 0,05$, значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна — Уїтні порівняно з 3-ю групою; [#] — $p < 0,05$, значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна — Уїтні порівняно з 4-ю групою.

Таблиця 5. Характеристика показників вуглеводного обміну в обстежених хворих, Me (Q1; Q2)

| Показник, од. виміру | 1-ша група (n = 37) | 2-га група (n = 53) | 3-тя група (n = 65) | 4-та група (n = 15) |
|----------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------|
| Інсулін, мкОД/мл | 27,9 (22,6; 36,4) ^{**} | 24,8 (15,3; 35,3) ^{**} | 19 (13,35; 28,8) [#] | 12,3 (8,5; 14,85) |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,0 (4,7; 5,2) ^{**} | 4,8 (4,5; 5,2) | 4,6 (4,2; 5,2) | 4,6 (4,3; 4,8) |
| НОМА-IR | 6,2 (5,2; 8,5) ^{**} | 5,3 (3,05; 7,7) ^{**} | 4,0 (2,7; 5,98) [#] | 2,4 (1,6; 2,9) |

Примітки: * — $p < 0,05$, значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна — Уїтні порівняно з 3-ю групою; [#] — $p < 0,05$, значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна — Уїтні порівняно з 4-ю групою.

Таблиця 6. Діагностична цінність НОМА-IR та TNF- α /IL-10 при НАЖХП

| Показник, од. виміру | Простий стеатоз | | НАСГ | |
|------------------------------------|-----------------|-------------|-------------|----------------------|
| | НОМА-IR | НОМА-IR | НОМА-IR | TNF- α /IL-10 |
| Порогове значення | $\geq 3,6$ | $\geq 4,9$ | $\geq 4,9$ | $\geq 0,58$ |
| Чутливість, % | 78,6 | 77,5 | 77,5 | 75,7 |
| Специфічність, % | 52,0 | 61,7 | 61,7 | 65,7 |
| AUC | 0,687 | 0,750 | 0,750 | 0,716 |
| 95% ДІ | 0,612–0,755 | 0,679–0,813 | 0,679–0,813 | 0,638–0,794 |
| P (AUC) | $< 0,0001$ | $< 0,0001$ | $< 0,0001$ | $< 0,0001$ |
| Позитивне прогностичне значення, % | 47,4 | 53,7 | 53,7 | 54,9 |
| Негативне прогностичне значення, % | 78,7 | 84,0 | 84,0 | 83,0 |

Примітки: AUC — площа під ROC-кривою, 95% ДІ — довірчий інтервал для AUC.

що для неінвазивної діагностики простого стеатозу значну площу під ROC-кривою має показник НОМА-ІР (AUC 0,687), а для НАСГ — НОМА-ІР (AUC 0,750) та співвідношення TNF- α /IL-10 (AUC 0,716) (табл. 6).

Проведення ROC-аналізу дозволило продемонструвати високу якість показника НОМА-ІР для діагностики НАЖХП. Встановлено, що перевищення НОМА-ІР порогового рівня 3,6 свідчить про наявність простого стеатозу печінки (чутливість 78,6 %, специфічність 52,0 %) (рис. 1А), тоді як значення індексу НОМА-ІР більше ніж 4,9 свідчить про НАСГ у дітей (чутливість 77,5 %, специфічність 61,7 %) (рис. 1В).

Також ROC-аналіз продемонстрував відмінні характеристики показника TNF- α /IL-10 для діагностики НАЖХП. Встановлено, що перевищення TNF- α /IL-10 порогового рівня 0,58 свідчить про наявність НАСГ у дітей (чутливість 75,7 %, специфічність 65,7 %) (табл. 6).

Обговорення

Дослідження із залученням 2 когорт загальною чисельністю 7873 дорослі пацієнти підтвердило відповідність верхнього ліміту НОМА-ІР 2,0 нормальному вмісту жиру в печінці за даними протонної магнітно-резонансної спектроскопії ($^1\text{H-MR}$) [5]. У дітей, на відміну від дорослих, кількість досліджень, присвячених можливості використання НОМА-ІР для діагностики НАЖХП, є обмеженою. Систематичний огляд та метааналіз Paola Arellano-Ruiz та співавторів [19] продемонстрував варіабельність порогових рівнів НОМА-ІР від 2,3 до 3,59 у діагностиці метаболічного синдрому у дітей та підлітків. 75-й перцентиль НОМА-ІР у класифікації осіб з будь-якими факторами кардіо-метаболічного ризику (у тому числі зростанням рівня АЛТ > 40 ОД/л) у загальній популяції становив 3,02 (AUROC 0,73, 95% ДІ 0,70–0,75), у дітей з нормальною масою — 1,68 (AUROC 0,76, 95% ДІ 0,74–0,79), у дітей з ожирінням — 3,42 (AUROC 0,71, 95% ДІ 0,69–0,72) [18]. За результатами нашого дослідження порівняно з даними транз'єнтної еластографії отримані достатньо високі показники діагностичної точності НОМА-ІР для діагностики простого стеатозу печінки та НАСГ:

пороговий рівень НОМА-ІР для простого стеатозу становив 3,6 (чутливість 78,6 %, специфічність 52,0 %, AUC 0,687), для НАСГ — 4,9 (чутливість 77,5 %, специфічність 61,7 %, AUC 0,750). Отримані нами дані збігаються з даними Ahlee Kim та співавторів, які вважають підвищення НОМА-ІР > 3,0 значущим предиктором НАЖХП і рекомендують застосовувати цей показник в номограмі для неінвазивного скринінгу НАЖХП у дітей з ожирінням [20]. Zofia Prokorporowicz та співавтори продемонстрували високі показники діагностичної точності у виявленні НАЖХП для порогового значення НОМА-ІР > 4,089 (AUROC 0,817, чутливість 70,8 %, специфічність 83,6 %, 95% ДІ 0,733–0,901) [21]. Пороговий рівень НОМА-ІР 4,9 показав 100% чутливість (95% ДІ 96,2–100) та 67,9% специфічність (95% ДІ 57,1–78,7) для виявлення стеатозу печінки тяжкого ступеня у дітей з ожирінням [22].

Порогові значення маркерів запалення для діагностики НАЖХП у педіатричній популяції на сьогодні залишаються невизначеними. Дослідження Giovanni Tarantino та співавторів [23], проведене серед дорослих хворих з НАЖХП та ожирінням, наведено докази 100% специфічності перевищення концентрації IL-6 4,6 пг/мл (AUC 0,817) у розмежуванні простого стеатозу печінки та НАСГ. Nada Alaaeddine та співавтори [24] розрахували показники діагностичної цінності концентрації мРНК TNF- α для дорослих пацієнтів: пороговий рівень 100 нг/мл продемонстрував чутливість 66,7 %, специфічність 74,1 % (AUC 0,685) у виявленні НАСГ. За нашими даними, найвищу діагностичну точність мало співвідношення TNF- α /IL-10, чутливість порогового значення $\geq 0,58$ становила 75,7 %, специфічність — 65,7 % (AUC 0,716).

Запропоновані порогові значення НОМА-ІР та TNF- α /IL-10 можуть бути впроваджені для неінвазивної діагностики НАЖХП та диференційної діагностики різних форм НАЖХП (простого стеатозу та НАСГ) на ранніх етапах надання медичної допомоги дітям з ожирінням. Алгоритм діагностики НАЖХП із застосуванням НОМА-ІР та TNF- α /IL-10 наведений на рис. 2.

Таким чином, дисбаланс прозапальних та проти-запальних цитокінів, що супроводжується ознаками

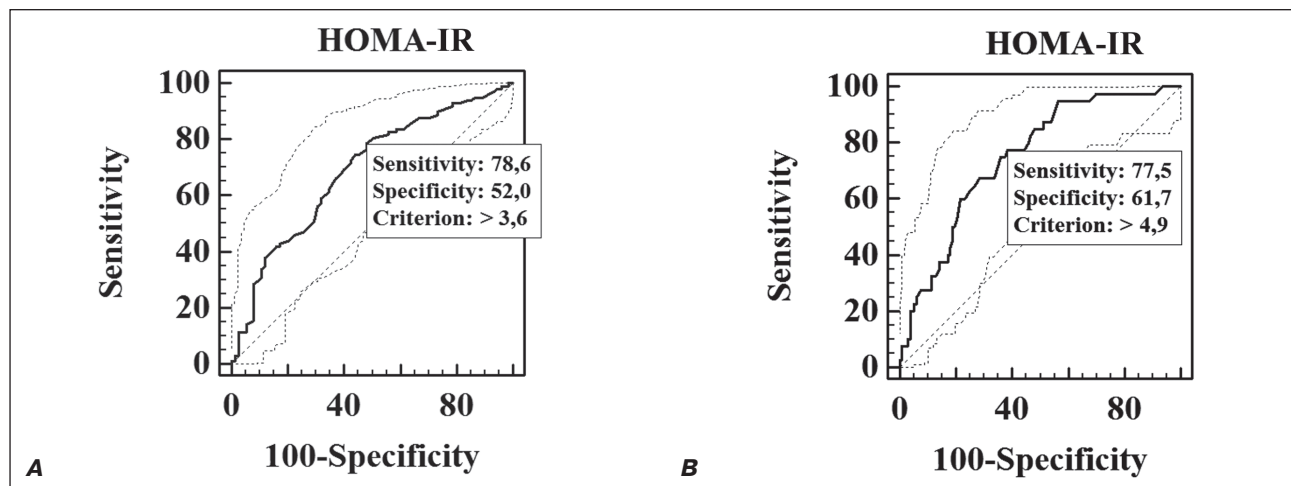


Рисунок 1. ROC-крива індексу НОМА-ІР для діагностики простого стеатозу печінки (А) та НАСГ (В)

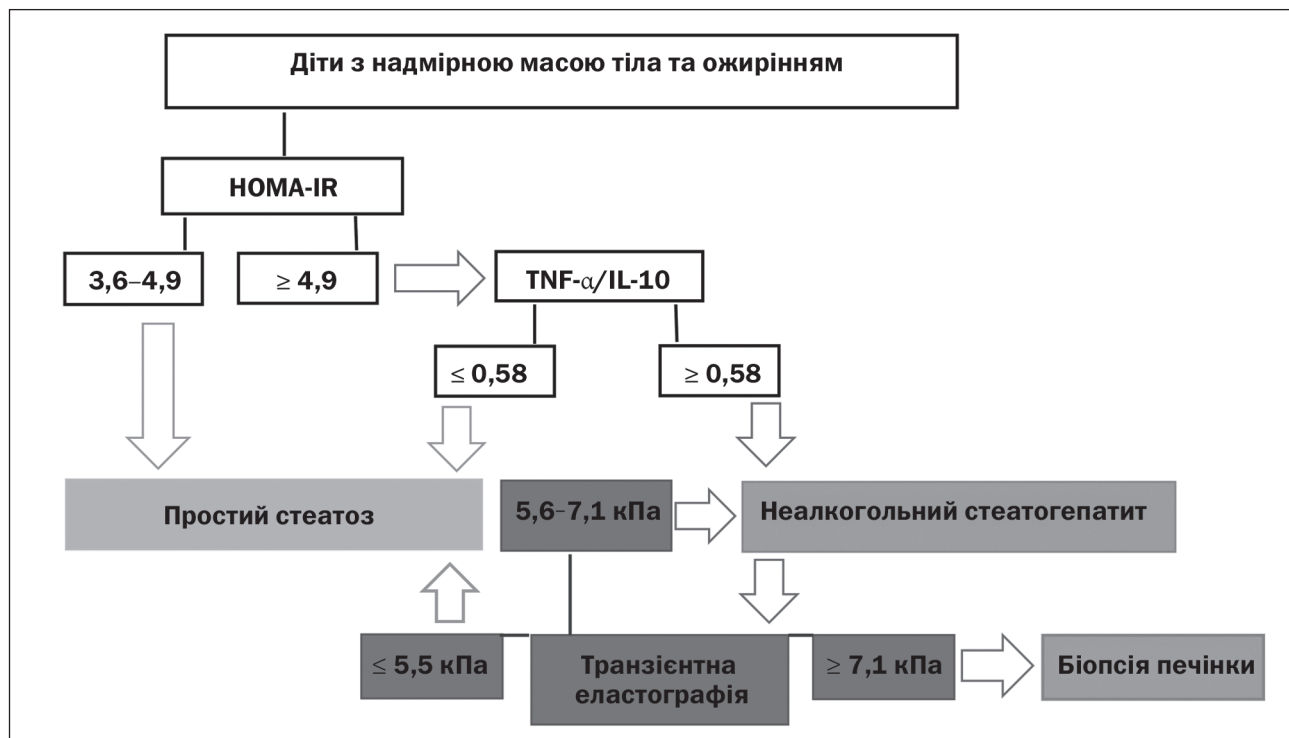


Рисунок 2. Алгоритм діагностики простого стеатозу та НАСГ

інсулінорезистентності і посилюється паралельно зі зростанням ступеня ушкодження гепатоцитів, є характерною ознакою дітей з НАЖХП. Порогові значення НОМА-ІР та $\text{TNF-}\alpha/\text{IL-10}$ демонструють високі показники діагностичної точності й можуть бути використані для ранньої неінвазивної діагностики НАЖХП у дітей з ожирінням та диференційної діагностики здатних до швидкого прогресування форм НАЖХП.

Висновки

1. Визначення рівня НОМА-ІР у сироватці крові дозволяє підвищити ефективність ранньої діагностики простого стеатозу та НАСГ у дітей. Доступність і якісний профіль діагностичної точності (AUC 0,687, AUC 0,750 відповідно) даних маркерів дозволяють рекомендувати їх використання на первинній і вторинній ланці системи охорони здоров'я для скринінгу хворих на НАЖХП.

2. Поєднання НОМА-ІР з проведенням транзйентної еластографії та визначенням $\text{TNF-}\alpha/\text{IL-10}$ дозволяє створити алгоритм неінвазивної діагностики НАСГ для пацієнтів з НАЖХП, поліпшити ефективність ранньої діагностики НАСГ та удосконалити відбір хворих для проведення біопсії печінки.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні можливостей застосування комбінованих з НОМА-ІР маркерів для підвищення діагностичної цінності при НАЖХП.

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

Інформація про фінансування. Дослідження проведено в рамках держбюджетної НДР «Вивчити про-

відні фактори впливу на перебіг неалкогольного стеатозу печінки у дітей, розробити критерії прогнозування несприятливого перебігу та диференційований алгоритм лікувальних заходів», номер держреєстрації 0114U005583.

Внесок авторів. Степанов Ю.М. — концепція і дизайн дослідження, редагування статті, остаточне затвердження статті; Завгородня Н.Ю. — концепція і дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті; Татарчук О.М. — збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті; Кленіна І.А. — збір даних, аналіз та інтерпретація даних; Петішко О.П. — збір даних, аналіз та інтерпретація даних.

Список літератури

1. Furthner D., Weghuber D., Dalus C. [et al.]. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children with Obesity: Narrative Review and Research Gaps. *Horm. Res. Paediatr.* 2022. Vol. 95(2). P. 167-176. doi:10.1159/000518595.
2. Rohm T.V., Meier D.T., Olefsky J.M., Donath M.Y. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity.* 2022. Vol. 55(1). P. 31-55. doi: 10.1016/j.immuni.2021.12.013.
3. Le Garf S., Ngre V., Anty R., Gual P. Metabolic Fatty Liver Disease in Children: A Growing Public Health Problem. *Biomedicines.* 2021. Vol. 9(12). P. 1915. doi: 10.3390/biomedicines9121915.
4. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease / European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), & European Association for the Study of Obesity (EASO). *Journal of Hepatology.* 2016. Vol. 64(6). P. 1388-1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
5. Isokuortti E., Zhou Y., Peltonen M. [et al.]. Use of HOMA-IR to diagnose non-alcoholic fatty liver disease: a population-based and inter-

laboratory study. *Diabetologia*. 2017. Vol. 60(10). P. 1873-1882. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4340-1>.

6. El Amrousy D., El-Afify D. Osteocalcin and osteoprotegerin levels and their relationship with adipokines and proinflammatory cytokines in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Cytokine*. 2020. Vol. 135. P. 155215. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155215>.

7. Flisiak-Jackiewicz M., Bobrus-Chociej A., Tarasów E. [et al.] Predictive Role of Interleukin-18 in Liver Steatosis in Obese Children. *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2018. P. 3870454. <https://doi.org/10.1155/2018/3870454>.

8. Perito E.R., Ajmera V., Bass N.M. [et al.] Association Between Cytokines and Liver Histology in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology Communications*. 2017. Vol. 1(7). P. 609-622. <https://doi.org/10.1002/hep4.1068>.

9. Vos M.B., Abrams S.H., Barlow S.E. [et al.] NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017. Vol. 64(2). P. 319-334. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001482>.

10. Vajro P., Lenta S., Socha P. [et al.] Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012. Vol. 54(5). P. 700-713. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318252a13f>.

11. de Lédinghen V., Vergniol J., Foucher J. [et al.] Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2012. Vol. 32(6). P. 911-918. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02820.x>.

12. Desai N.K., Harney S., Raza R. [et al.] Comparison of Controlled Attenuation Parameter and Liver Biopsy to Assess Hepatic Steatosis in Pediatric Patients. *The Journal of Pediatrics*. 2016. Vol. 173. P. 160-164.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.03.021>.

13. Li D.K., Khan M.R., Wang Z. [et al.] Normal liver stiffness and influencing factors in healthy children: An individual participant data meta-analysis. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2020. Vol. 40(11). P. 2602-2611. <https://doi.org/10.1111/liv.14658>.

14. Alkhoury N., Sedki E., Alisi A. [et al.] Combined paediatric NAFLD fibrosis index and transient elastography to predict clinically significant fibrosis in children with fatty liver disease. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2013. Vol. 33(1). P. 79-85. <https://doi.org/10.1111/liv.12024>.

15. World Health Organization: Growth reference 5-19 years. BMI-for-age (5-19 years). Режим доступу: http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/

16. Fernández J.R., Redden D.T., Pietrobello A., Allison D.B. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J. Pediatr*. 2004. Vol. 145(4). P. 439-44.

17. Gungor N., Saad R., Janosky J., Arslanian S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *The Journal of Pediatrics*. 2004. Vol. 144(1). P. 47-55. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2003.09.045>.

18. Shashaj B., Luciano R., Contoli B. [et al.] Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta Diabetologica*. 2016. Vol. 53(2). P. 251-260. <https://doi.org/10.1007/s00592-015-0782-4>.

19. Arellano-Ruiz P., Garcia-Hermoso A., Cavero-Redondo I. [et al.] Homeostasis Model Assessment cut-off points related to metabolic syndrome in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pediatrics*. 2019. Vol. 178(12). P. 1813-1822. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03464-y>.

20. Kim A., Yang H.R., Cho J.M. [et al.] A Nomogram for Predicting Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*. 2020. Vol. 23(3). P. 276-285. <https://doi.org/10.5223/pghn.2020.23.3.276>.

21. Prokopowicz Z., Malecka-Tendera E., Matusik P. Predictive Value of Adiposity Level, Metabolic Syndrome, and Insulin Resistance for the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Diagnosis in Obese Children. *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2018. P. 9465784. <https://doi.org/10.1155/2018/9465784>.

22. Ubiña-Aznar E., Tapia-Ceballos L., Rosales-Zabal J.M. [et al.] Insulin resistance and the metabolic syndrome are related to the severity of steatosis in the pediatric population with obesity. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas: Organo Oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*. 2017. Vol. 109(11). P. 772-777. <https://doi.org/10.17235/reed.2017.4898/2017>.

23. Tarantino G., Conca P., Pasanisi F. [et al.] Could inflammatory markers help diagnose nonalcoholic steatohepatitis? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2009. Vol. 21(5). P. 504-511. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283229b40>.

24. Alaaeddine N., Sidaoui J., Hilal G. [et al.] TNF- α messenger ribonucleic acid (mRNA) in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *European Cytokine Network*. 2012. Vol. 23(3). P. 107-111. <https://doi.org/10.1684/ecn.2012.0313>.

Отримано/Received 03.10.2022

Рецензовано/Revised 12.10.2022

Прийнято до друку/Accepted 21.10.2022 ■

Information about authors

Yu.M. Stepanov, corresponding member of the National Academy of Sciences of Ukraine, MD, professor, director, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6721-2468>

N.Yu. Zavorodnia, PhD, Head of the Department of pediatrics gastroenterology, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: nzavgorodni75@gmail.com; phone: +38 (067) 982-71-70; <https://orcid.org/0000-0001-5821-1351>

O.M. Tatarchuk, PhD, Senior Researcher of the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: om_tat@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-0672-972X>

I.A. Klenina, PhD, Head of the research sector, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: inklenina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5878-179X>

O.P. Petishko, Researcher of the Department of scientific-organizational, methodical work and information technologies, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: petishko_oksana@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4559-4055>

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

Information about funding. The study was carried out within the framework of the state budget program "To study the leading factors influencing the course of non-alcoholic liver steatosis in children, to develop criteria for predicting an adverse course and a differentiated algorithm of treatment measures", state registration number 0114U005583.

Authors' contribution. Yu.M. Stepanov — research concept and design, critical revision of the article, final approval of the article; N.Yu. Zavorodnia — research concept and design, collection and/or assembly of data, data analysis and interpretation, writing the article, critical revision of the article; O.M. Tatarchuk — collection and/or assembly of data, analysis and interpretation, writing the article; I.A. Klenina — collection and/or assembly of data, data analysis and interpretation; O.P. Petishko — collection and/or assembly of data, data analysis and interpretation.

Yu.M. Stepanov, N.Yu. Zavhorodnia, O.M. Tatarchuk, I.A. Klenina, O.P. Petishko

State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Diagnostic accuracy of inflammation and insulin resistance markers in non-alcoholic fatty liver disease in children

Abstract. Background. Insulin resistance indices, in particular homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), and circulating cytokines are promising markers for noninvasive assessment of hepatocyte damage and metabolic risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children and can be used to select pediatric patients at risk of adverse disease course. The purpose was to determine the diagnostic accuracy of insulin resistance markers and circulating cytokines in non-alcoholic fatty liver disease in children. **Materials and methods.** One hundred and seventy patients aged 6–17 (average of 12.15 ± 2.51) years were included in the study. Hepatic steatosis was determined by transient elastography. Patients were divided into 4 groups according to the presence of hepatic steatosis, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and obesity: group 1 — 37 obese children with NASH, group 2 — 53 patients with simple steatosis, group 3 — 65 obese children without steatosis, group 4 (controls) — 15 patients with normal weight without NAFLD. Anthropometric parameters, carbohydrate metabolism with the HOMA-IR calculation, cytokine profile were evaluated. **Results.** An increase in

serum interleukin (IL) 6 and tumor necrosis factor (TNF) α levels in NAFLD children compared to the control group ($p < 0.05$), a decrease in IL-10 level in patients with NAFLD ($p < 0.05$), and an increase in TNF α /IL-10 ratio ($p < 0.05$) in NASH children compared to obese patients without steatosis were demonstrated. In NAFLD children, an increase of HOMA-IR was found compared to the controls and obese patients without steatosis ($p < 0.05$). The threshold value of HOMA-IR for the diagnosis of simple steatosis was 3.6 (sensitivity 78.6 %, specificity 52.0 %, area under the curve (AUC) 0.687), for the diagnosis of NASH — 4.9 (sensitivity 77.5 %, specificity 61.7 %, AUC 0.750). The threshold value of TNF α /IL-10 ratio for the diagnosis of NASH was 0.58 (sensitivity 75.7 %, specificity 65.7 %, AUC 0.716). **Conclusions.** The threshold values of HOMA-IR and TNF α /IL-10 ratio demonstrate high diagnostic accuracy and can be used for early non-invasive diagnosis of NAFLD in obese children and for differential diagnosis of simple steatosis and NASH.

Keywords: insulin resistance; inflammation; diagnostic accuracy; fatty liver disease; children

Адаптаційні можливості серцево-судинної системи з огляду на системи регуляції у підлітків з ювенільним ідіопатичним артритом

Резюме. *Актуальність.* Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) — це найбільш поширене ревматологічне захворювання дитячого віку (1 : 1000 дітей), при якому відбувається залучення в процес багатьох органів і систем, у першу чергу серцево-судинної, з поступовим розвитком хронічної серцевої недостатності. Як відомо, при зниженні функціональної здатності серця запускається каскад реакцій нейрогуморальних систем регуляції, і в першу чергу активується симпатoadрeналова система із посиленням продукції катехоламінів, розвитком тахікардії. Унаслідок цього підвищується рівень мозкового натрійуретичного пептиду в крові. У дітей хронічна серцева недостатність має безсимптомний характер. Тому визначення толерантності до фізичних навантажень відіграє важливу роль в її діагностиці. **Метою** дослідження було визначити функціональний стан серцево-судинної системи та толерантність організму до фізичного навантаження у підлітків з ЮІА з огляду на рівень екскреції катехоламінів у добовій сечі і рівень натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) у крові. **Матеріали та методи.** Обстежено 56 пацієнтів з ЮІА віком 12–17 років ($13,28 \pm 0,38$ року). Контрольну групу становили 46 практично здорових однолітків відповідного віку. Проводилося ультразвукове дослідження серця для встановлення функціонального стану міокарда. Для вивчення толерантності до фізичного навантаження проводився тест шестихвилинної ходьби з розрахунком індексу Кердо до та після тесту. Вивчався рівень екскреції катехоламінів у сечі та рівень натрійуретичного пептиду в крові. **Результати.** У пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом встановлено формування ранніх ознак систолічної дисфункції міокарда правого шлуночка серця (зниження фракції викиду правого шлуночка). При цьому встановлено зниження рівня катехоламінів та підвищення рівня NT-proBNP, який справляє нейромодуючий ефект на різних рівнях симпатoadрeналової системи. **Висновки.** Активація симпатичного відділу вегетативної нервової системи (підвищення індексу Кердо) у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит не забезпечує ефективність виконання мінімального фізичного навантаження в тесті шестихвилинної ходьби.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит; адаптаційні можливості серцево-судинної системи; катехоламіни; мозковий натрійуретичний пептид; підлітки

Вступ

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) — це найбільш поширене ревматологічне захворювання дитячого віку (1 : 1000 дітей), при якому під впливом персистуючої активності захворювання відбувається залучення в процес багатьох органів і систем, у пер-

шу чергу серцево-судинної, з поступовим розвитком хронічної серцевої недостатності (ХСН), що впливає на стан фізичної активності пацієнтів та якість їхнього життя [1–3].

Функціональна напруженість серцево-судинної системи відіграє важливу роль в адаптаційних реакціях

організму дитини на зміни зовнішнього середовища, процеси росту та статевий розвиток [4, 5]. Як відомо, при зниженні функціональної здатності серця запускається каскад реакцій нейрогуморальних систем регуляції, і в першу чергу активується симпатoadреналова система (САС) із посиленням продукції катехоламінів (КА), розвитком тахікардії. При цьому також підвищується рівень мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) в крові, який є скринінговим показником дисфункції міокарда [1, 6].

Метою дослідження було визначити функціональний стан серцево-судинної системи та толерантність організму до фізичного навантаження у підлітків з ЮІА з огляду на рівень екскреції катехоламінів у добовій сечі і рівень натрійуретичного пептиду в крові.

Матеріали та методи

Обстежено 56 пацієнтів з ЮІА, віком 12–17 років ($13,28 \pm 0,38$ року), із них 17 хлопців, 39 дівчат. Поліартикулярну форму захворювання мали 48 пацієнтів (86 %), олігоартикулярну — 8 хворих (14 %). Усі хворі отримували метотрексат понад 12 місяців, середня доза якого становила $11,73 \pm 0,39$ мг/м² на тиждень. Контрольну групу становили 46 (27 хлопців та 19 дівчат) практично здорових однолітків відповідного віку ($14,72 \pm 0,28$ року).

Клінічний діагноз ЮІА встановлено на підставі критеріїв, зазначених у таких нормативних документах: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 12.10.2006 року № 676 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія», наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.10.2012 року № 832 «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит» [7].

Активність процесу розраховувалася за шкалою JADAS 27 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), яка містить такі показники: 1) загальна оцінка лікарем (від 1 до 10 см); 2) загальна оцінка батьками або пацієнтом (від 1 до 10 см); 3) оцінка стану 27 певних суглобів і підрахунок кількості суглобів з активним артритом; 4) нормалізований С-реактивний білок (СРБ) або швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), визначена за методом Вестергрена. За результатами підрахунку визначали ступінь активності захворювання (низький, середній, високий) [8].

Критерії включення у дослідження були такі: вік підлітків від 10 до 18 років, лікування базисними препаратами (метотрексат), тривалість якого не менше ніж 12 місяців, хворі з полі- та олігоартикулярним варіантами захворювання.

Критерії виключення: молодший вік, відсутність терапії або її тривалість менш ніж 1 рік та наявність інших захворювань суглобів (інфекційного, ендокринного чи іншого походження).

Для вивчення функціонального стану серця проведено ультразвукове його дослідження (апарат LOGIO V2 General Electric (США), датчик 3Sc-RS) із визначенням функціональних показників лівого (ЛШ) та правого (ПШ) шлуночків. Вивчалися: фракція викиду

(ФВлш, ФВпш), ударний об'єм (УОлш, УОпш) та хвилинний об'єм крові (ХОлш, ХОпш) з огляду на частоту серцевих скорочень (ЧСС) [9].

Для вивчення толерантності до мінімального фізичного навантаження та її впливу на стан серцево-судинної системи (ССС) у підлітків проводився тест шестихвилинної ходьби (ТШХ). ТШХ проводили у першій половині дня в умовах коридору стаціонарного відділення. Тест проходив в індивідуальному, максимально швидкому темпі (уникаючи появи відчуття болю, задишки, втоми м'язів або тяжкості в ногах, запаморочень, слабкості), що забезпечує проходження пацієнтом максимальної дистанції протягом 6 хвилин. Пройдену дистанцію (6MWD) вимірювали в метрах. Відстежували динаміку клінічного стану пацієнта до та після проби, а також реєстрували частоту серцевих скорочень та артеріальний тиск (АТ), а після завершення тесту розраховували відсоток приросту ЧСС після мінімального фізичного навантаження. ЧСС підраховували в положенні сидячи протягом 15 секунд з використанням секундоміра. АТ також вимірювали в положенні сидячи на лівій верхній кінцівці методом Короткова з використанням апарата Microlife BP2B10. Вихідні вимірювання проводилися після трихвилинного відпочинку пацієнта у положенні сидячи. Після проби підрахунок ЧСС та вимірювання АТ проводилися на першій відновлювальній хвилині [5, 10, 11].

Для оцінки впливу вегетативної нервової системи (ВНС) на показники діяльності ССС визначали вегетативний індекс Кердо (ВІК), що базується на порівнянні величин діастолічного артеріального тиску (ДАТ) та ЧСС. Цей індекс розраховувався за формулою: $ВІК = (1 - ДАТ/ЧСС) \times 100$, де ДАТ — діастолічний тиск (мм рт.ст.), ЧСС — частота серцевих скорочень (кількість ударів за 1 хвилину).

При вегетативній рівновазі в регуляції серцево-судинної системи ВІК наближується до 0. Значення ВІК із позитивним знаком свідчить про посилення процесів катаболізму, що характерно для напруженого функціонування з витратою енергетичних резервів організму. ВІК з негативним знаком свідчить про більш сприятливий, анаболічний варіант зсуву метаболізму і більш економний режим функціонування систем організму [12, 13].

Для оцінки стану симпатoadреналової системи досліджували вміст катехоламінів (адреналіну та норадреналіну) в добовій сечі методом окиснення йодом з утворенням флуоресцентних тригідроксиіндолів (адренолютину і норадренолютину) і подальшої флуориметрії на аналізаторі «Флуорат 02-АБЛФ-Т» (Санкт-Петербург, Росія) [14].

Дослідження мозкового натрійуретичного пептиду у крові проводилося методом конкурентного імуноаналізу на аналізаторі IMMULITE 2000 Siemens. Нормальними вважалися показники: для юнаків — менше ніж 62 пг/мл, для дівчат — менше ніж 83 пг/мл.

Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою пакета прикладних програм SPSS17 (ліцензія 4a180844250981ae3dae-s/nSPSS17) на IBM PC Pentium-4. Розраховували середню арифметичну вели-

чину і стандартну до неї помилку, медіану, визначали верхній та нижній квартилі для всіх показників. Порівняння показників проводили з аналогічними показниками підлітків групи контролю.

Результати

При оцінці активності хвороби у пацієнтів з поліартикулярним варіантом та особливо з олігоартикулярним відмічалася висока активність процесу, про що свідчать показники шкали JADAS 27. Так, активність хвороби за JADAS 27 у пацієнтів з поліартикулярним варіантом була $8,54 \pm 1,04$, а з олігоартикулярним — $7,25 \pm 0,96$.

Функціональний стан ЛШ зберігався в межах нормальних значень, але був вірогідно нижчим, ніж у здорових підлітків, про що свідчать показники ФВлш та УОлш. При цьому ХОлш підвищувався, ймовірно, через більш високі значення ЧСС (табл. 1).

Функціональний стан ПШ у хворих на ЮІА значно змінювався: ФВпш була вірогідно нижчою, але при цьому відбувалось збільшення УОпш та ХОпш, що свідчить про формування ранніх ознак дисфункції цього відділу серця та його ремоделювання (табл. 1).

При проведенні ТШХ скарг підлітки не пред'являли, усі погодилися на проведення і виконали тест у повному обсязі. Перед пробою ЧСС у пацієнтів з ЮІА була в межах вікових норм, але вірогідно вищою, ніж у здорових однолітків. АТ у групах не відрізнявся (табл. 2).

Після ТШХ ЧСС у хворих зберігалася вірогідно вищою, хоча приріст ЧСС був фізіологічним. Значення індексу Кердо в обох групах були позитивними як до тесту, так і після його проведення, але у пацієнтів з ЮІА вірогідно вищими, ніж у здорових однолітків (табл. 2).

Толерантність до мінімального фізичного навантаження у підлітків з ЮІА була гіршою, про що свідчить вірогідно менша дистанція, яку вони пройшли (табл. 2).

При аналізі показників САС рівні КА знаходилися в межах вікових норм, але у пацієнтів з ЮІА рівні як адреналіну, так і норадреналіну були значно нижчими, ніж у підлітків групи контролю. При цьому рівень NT-proBNP вірогідно підвищувався (табл. 3).

Обговорення

Як відомо, у дорослих пацієнтів з ревматоїдним артритом на тлі основного процесу в багатьох випадках розвиваються коморбідні захворювання, які значно ускладнюють стан пацієнта та погіршують якість його життя. Найбільш часто у цієї категорії хворих розвиваються серцево-судинні захворювання, що призводять до розвитку тяжких ускладнень (ХСН, інфаркт тощо) [15, 16]. Було доведено, що навіть у періоді клінічної ремісії ревматоїдного артрити зберігається субклінічне запалення, про що свідчить підвищення рівня запальних маркерів окисного стресу й адипокінів, що, у свою чергу, підтримує процеси перебудови судин [2, 3].

У педіатричній практиці у дітей із ЮІА формування хронічної серцевої недостатності відбувається повільно, і в багатьох випадках на початкових етапах клінічних проявів немає. Найдоступнішим методом виявлення дисфункції міокарда є ультразвукове дослідження, а також тести з фізичним навантаженням. Разом із тим, як правило, основну увагу при ультразвуковому дослідженні серця приділяють його лівим відділам, хоча ще в середині минулого сторіччя була доведена важливість оцінки стану правого шлуночка та описана міжшлуночкова рівновага в роботі серця [17].

У нашому дослідженні функціональна здатність лівого шлуночка пацієнтів з ЮІА була в межах нормальних значень, хоча вірогідно нижчою, ніж у підлітків групи контролю. При цьому насосна функція правого

Таблиця 1. Функціональні показники серця у підлітків з ювенільним ідіопатичним артритом порівняно з аналогічними показниками дітей групи контролю, $M \pm m$ (Me; LQ; UQ)

| Показник | Основна група, n = 56 | Група контролю, n = 46 |
|------------|---|---|
| ФВлш, % | $64,91 \pm 0,53^*$ (64,40; 62,76; 66,75) | $69,05 \pm 0,77$ (68,60; 64,40; 72,30) |
| УОлш, мл | $51,64 \pm 1,84^*$ (52,20; 44,30; 58,99) | $61,99 \pm 2,41$ (61,50; 49,01; 73,10) |
| ХОлш, л/хв | $4,19 \pm 0,20$ (3,99; 3,54; 4,89) | $3,90 \pm 0,20$ (3,71; 3,06; 4,32) |
| ФВпш, % | $41,71 \pm 1,63^*$ (42,61; 35,86; 48,50) | $58,51 \pm 1,77$ (59,05; 53,35; 66,35) |
| УОпш, мл | $14,14 \pm 1,09^*$ (13,72; 8,44; 16,87) | $7,44 \pm 0,40$ (7,15; 5,59; 9,49) |
| ХОпш, л/хв | $1,12 \pm 0,09^*$ (1,01; 0,74; 1,27) | $0,46 \pm 0,03$ (0,47; 0,37; 0,53) |
| ЧСС, уд/хв | $78,86 \pm 1,73^*$ (81,00; 71,00; 87,00) | $67,32 \pm 1,69$ (65,00; 58,00; 75,00) |

Примітка: * — $p < 0,001$.

шлуночка (ФВпш) вірогідно знижувалася на тлі підвищення УОпш та ХОпш.

При проведенні кореляційного аналізу встановлено непряму, високого рівня кореляційну залежність між показниками УОпш і ХОпш та ступенем активності захворювання за шкалою JADAS 27 (для УОпш $r = -0,9$; $p < 0,001$; для ХОпш $r = -0,9$, $p < 0,001$).

Також встановлено непряму кореляційну залежність функціональних показників лівого та правого шлуночків, а саме ФВлш та УОпш ($r = -0,8$, $p < 0,001$), ФВлш та ХОпш ($r = -0,6$, $p < 0,05$), що є підтвердженням міжшлуночкової рівноваги.

Виявлені зміни можуть вказувати на формування систолічної дисфункції міокарда, перш за все правого шлуночка серця, у підлітків з високим ступенем активності запального процесу.

Ще в минулому сторіччі було описано механізми формування ХСН, і одним із перших елементів компенсації є активація симпатoadреналової системи із підвищенням продукції КА, а відповідно, і підвищенням ЧСС. Це призводить до зниження серцевого викиду, збільшення по-рожнин серця. У відповідь на розтягнення міокарда лівого шлуночка та на підвищення тиску в ньому підвищується продукція мозкового натрійуретичного пептиду [6, 18].

Таблиця 2. Показники тесту шестихвилинної ходьби та проби Кердо у підлітків з ювенільним ідіопатичним артритом та групи контролю, $M \pm m$ (Me; LQ; UQ)

| Показник | Основна група, n = 42 | Група контролю, n = 32 |
|--|--|---|
| <i>До тесту шестихвилинної ходьби</i> | | |
| ЧСС, уд/хв | 83,40 ± 1,91* (80,00; 75,00; 91,00) | 73,50 ± 2,14 (74,00; 64,00; 82,00) |
| САТ, мм рт.ст. | 107,26 ± 1,73 (108,00; 100,00; 110,00) | 110,59 ± 2,61 (111,00; 101,00; 120,00) |
| ДАТ, мм рт.ст. | 64,59 ± 1,11 (65,00; 60,00; 70,00) | 66,19 ± 1,43 (64,50; 60,00; 71,00) |
| Індекс Кердо | 21,13 ± 2,01* (20,00; 10,25; 30,23) | 7,19 ± 3,71 (14,42; -9,52; 21,24) |
| <i>Після тесту шестихвилинної ходьби</i> | | |
| ЧСС, уд/хв | 110,48 ± 3,34** (107,50; 97,00; 123,00) | 99,44 ± 2,28 (100,00; 92,00; 108,00) |
| Приріст ЧСС, % | 32,95 ± 3,41 (31,98; 15,49; 41,33) | 37,65 ± 3,86 (37,47; 23,37; 48,08) |
| САТ, мм рт.ст. | 112,69 ± 2,01 (110,00; 105,00; 120,00) | 114,50 ± 2,93 (115,00; 101,00; 125,50) |
| ДАТ, мм рт.ст. | 63,64 ± 1,28 (65,00; 58,00; 70,00) | 64,63 ± 1,45 (64,50; 60,00; 70,00) |
| Індекс Кердо | 40,46 ± 1,96** (41,74; 32,69; 50,00) | 33,77 ± 2,29 (37,50; 22,23; 42,31) |
| 6MWD, м | 499,83 ± 8,93*** (485,83; 451,84; 539,28) | 519,03 ± 8,84 (518,09; 484,06; 540,89) |

Примітки: * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,05$.

Таблиця 3. Показники катехоламінів та натрійуретичного пептиду у підлітків з ювенільним ідіопатичним артритом та групи контролю, $M \pm m$ (Me; LQ; UQ)

| Показник | Основна група, n = 56 | Група контролю, n = 46 |
|-----------------------|--|---|
| Адреналін, нмоль/л | 22,67 ± 2,21** (23,00; 14,30; 30,80) | 32,61 ± 2,38 (31,30; 24,60; 36,50) |
| Норадреналін, нмоль/л | 80,61 ± 6,39** (72,80; 64,00; 104,80) | 104,08 ± 7,00 (96,40; 80,50; 123,80) |
| NT-proBNP, пг/л | 41,12 ± 6,86** (23,85; 20,00; 43,40) | 29,27 ± 5,23 (19,00; 17,00; 39,70) |

Примітка: ** – $p < 0,01$.

У свою чергу, натрійуретичний пептид має захисні властивості щодо серцево-судинної системи, виявляючи натрійуретичний ефект і знижуючи тонус судин, що призводить до гіпотензивного ефекту завдяки розширенню судин [19, 20]. NT-proBNP справляє нейромодулюючий ефект на різних рівнях симпатичної нервової системи. Найбільш імовірними механізмами його симпатолітичного ефекту є блокада центральних симпатичних імпульсів, блок передачі нервового імпульсу в симпатичних гангліях та блокада синтезу та вивільнення катехоламінів на рівні термінальних нервових закінчень та в надниркових залозах [21, 22].

У нашому дослідженні рівні КА та NT-proBNP у пацієнтів з ЮІА знаходилися в межах вікових норм, але при цьому NT-proBNP був вищим, ніж у підлітків групи контролю.

При проведенні кореляційного аналізу встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем екскреції катехоламінів у добовій сечі та рівнем NT-proBNP у крові (з адреналіном $r = -0,7$, $p < 0,01$; з норадреналіном $r = -0,8$; $p < 0,01$), що вказує на пригнічуючу дію NT-proBNP на продукцію катехоламінів.

Для оцінки стану вегетативної нервової системи простим методом є розрахунок індексу Кердо, який при її рівновазі наближається до 0. При активації симпатичного відділу ВНС цей показник набуває позитивного значення та вказує на напруження функціонування ССС із нераціональною витратою енергетичних резервів організму. Саме це відбувається у дітей із ЮІА. У літературі описано застосування індексу Кердо у пацієнтів з ортопедичною патологією, з патологією шлунково-кишкового тракту [13, 23]. У цієї категорії пацієнтів індекс Кердо також має позитивне значення, що свідчить про активацію у них симпатичного відділу ВНС.

Для оцінки толерантності до мінімального фізичного навантаження на сьогодні широкої популярності набув ТШХ. Він є доступним, не потребує спеціального обладнання і легко виконується [11].

У пацієнтів з ЮІА як вихідна ЧСС, так і після ТШХ була вірогідно вищою, ніж у підлітків групи контролю, хоча приріст ЧСС у відповідь на фізичне навантаження був фізіологічним, але дистанція, яку пройшли хворі, була вірогідно меншою. Індекс Кердо мав позитивне значення до ТШХ і значно збільшився після тесту, суттєво відрізняючись від аналогічного показника підлітків групи контролю. Це свідчить про те, що виконання мінімального фізичного навантаження потребує значного напруження у них систем адаптації і посилення метаболізму.

При кореляційному аналізі показників ТШХ було встановлено зворотний кореляційний зв'язок між індексом Кердо після фізичного навантаження та пройденою відстанню протягом 6 хвилин ($r = -0,6$; $p < 0,05$). Це свідчить про те, що активація симпатичного відділу вегетативної нервової системи не забезпечує ефективність фізичного навантаження.

Встановлені зміни вказують на активацію симпатичного відділу вегетативної нервової системи та зни-

ження толерантності до мінімального фізичного навантаження у хворих на ЮІА.

Таким чином, у пацієнтів з ЮІА встановлено формування ранніх ознак систолічної дисфункції міокарда, перш за все ПШ, що призводить до зниження толерантності навіть до мінімального фізичного навантаження, незважаючи на активацію симпатoadеналової системи адаптації (NT-proBNP, катехоламіни, вегетативна система — тест Кердо).

Висновки

1. У пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом встановлено формування ранніх ознак систолічної дисфункції міокарда правого шлуночка серця (зниження ФВпш).

2. Підвищення рівня NT-proBNP у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит справляє нейромодулюючий ефект на різних рівнях симпатoadеналової системи.

3. Активація симпатичного відділу вегетативної нервової системи (підвищення індексу Кердо) у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит не забезпечує ефективність виконання мінімального фізичного навантаження в тесті шестихвилинної ходьби.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження пацієнтів у динаміці для визначення прогресування систолічної дисфункції серця та активації симпатoadеналової системи залежно від тривалості терапії.

Фінансування. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» на тему «Розробити комплекс заходів попередження формування незворотних пошкоджень органів і систем та оптимальної соціалізації дітей із ревматичними захворюваннями». Номер ДР 0119U100061.

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

Список літератури

1. Ahmad H.S., Othman G., Farrag S.E., [et al.]. Subclinical heart failure in juvenile idiopathic arthritis: a consequence of chronic inflammation and subclinical atherosclerosis [Electronic Resource]. *Egyptian rheumatology and rehabilitation*. 2016. № 43 (2). P. 78-83. URL: <http://doi:10.4103/1110-161X.181881>.
2. Aranda-Valera I.C., Arias de la Rosa I., Roldán-Molina R. et al. Subclinical cardiovascular risk signs in adults with juvenile idiopathic arthritis in sustained remission. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2020 Jul 14. № 18(1). P. 59. doi: 10.1186/s12969-020-00448-3. PMID: 32665015; PMCID: PMC7362625.
3. Arsenaki E., Georgakopoulos P., Mitropoulou P., Koutli E., Thomas K., Charakida M., Georgiopoulos G. Cardiovascular Disease in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2020. № 18(6). P. 580-591. doi: 10.2174/1570161118666200408121307. PMID: 32268865.
4. Григус І.М., Брега Л.Б. Фізична терапія в кардіології: навчальний посібник. Рівне: НУВГП, 2018. 268 с.

5. Шевченко Н.С., Богмат Л.Ф., Головка Т.А., Демьяненко М.В. Адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы у детей с ревматическими заболеваниями и коморбидными состояниями. *Патологія*. 2019. Т. 16. № 1. С. 99-105. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.1.166395>.
6. Voronkov L. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017). *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2018 Aug. Vol. 25. № 3. P. 11-59. <http://www.ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/39>.
7. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит. *Здоров'я України*. 2012. № 4(23). С. 56-59.
8. McErlane F., Beresford M.W., Baildam E.M. et al. Validation of JADAS in all ILAR subtypes of juvenile idiopathic arthritis (JIA) in the clinical setting. *Arch. Dis. Child*. 2012. № 97. A124-A125.
9. Коваленко В.М., Сичов О.С., Долженко М.М., Іванів Ю.А., Дзяк С.І., Поташев С.В., Носенко Н.М. Кількісна ехокардіографічна оцінка порожнин серця. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії [Electronic Resource]. 2018. <http://amosovinstitute.org.ua/wp-content/uploads/2018/11/Kilkisnaehokardiografichna-otsinka-porozhnin-sertsya.pdf>.
10. Chun-An C., Chin-Hao C., Ming-Tai L. Six-Minute Walking Test: Normal Reference Values for Taiwanese Children and Adolescents. *Acta Cardiologica Sinica. The official journal of Taiwan Society of Cardiology*. 2015. № 31. P. 193-201. URL: <http://doi: 10.6515/ACS20140721D>.
11. Shevchenko N., Holovko T., Aghogho A., Margret M., Bernard O.-F. Рівень толерантності до фізичного навантаження у здорових підлітків. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021. № (7). <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2021-7-09>
12. Androshchuk O.I., Zavorodnia V.A. Correlation of vegetative tone indicator with Kerdo index and heart rate variability [Electronic Resource]. *Вісник Черкаського університету*. 2018. № 1. Режим доступу: <https://doi: 10.31651/2076-5835-2018-1-1-3-6>.
13. Martsenyuk V., Vakulenko D., Vakulenko L. Kerdo informative index to determine the level of autonomic regulation at osteochondrosis of the cervical Spine [Electronic Resource]. *Medical Informatics and Engineering*. 2013. № (1). URL: <https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2013.1.418>.
14. Давыдов В.В., Кашкалда Д.А., Голобородько А.В. Нормы содержания биологически активных веществ у детей и подростков. *Справочник*. Харьков: Федорко, 2008. 132 с.
15. Ahlers M.J., Brandon D.L., Farber-Eger E., et al. Heart Failure Risk Associated With Rheumatoid Arthritis–Related Chronic Inflammation. *J. Am. Heart Assoc.* 2020. Vol. 9. E014661. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014661>.
16. Ziade N., El Khoury B., Zoghbi M., et al. Prevalence and pattern of comorbidities in chronic rheumatic and musculoskeletal diseases: the COMORD study. *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10. P. 7683. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64732-8>.
17. Kantor P.F., Loughheed J., Dancea A., et al. Children's Heart Failure Study Group. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can. J. Cardiol.* 2013. № 29(12). P. 1535-1552. doi: 10.1016/j.cjca.2013.08.008. PMID: 24267800.
18. Хиць А.Р. Новітні терапевтичні можливості в лікуванні хронічної серцевої недостатності. *Укр. мед. часопис*. 2021, VII/VIII. № 4 (144). С. 3-6. DOI 10.32471/umj.1680-3051.144.214325.
19. Omran F., Kyrou I., Osman F., Lim V.G., Randeve H.S., Chatha K. Cardiovascular Biomarkers: Lessons of the Past and Prospects for the Future. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 May 19. № 23(10). P. 5680. doi: 10.3390/ijms23105680. PMID: 35628490; PMCID: PMC9143441.
20. Maalouf R., Bailey S. A review on B-type natriuretic peptide monitoring: assays and biosensors. *Heart Fail Rev.* 2016. № 21. P. 567-578. <https://doi.org/10.1007/s10741-016-9544-9>.
21. Vanderheyden M., Bartunek J., Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur. J. Heart Fail.* 2004 Mar 15. № 6(3). P. 261-8. doi: 10.1016/j.ejheart.2004.01.004. PMID: 14987574.
22. Леженко Г.О., Пашкова О.Є., Каменщик А.В., Руднева І.В. Рівень мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет, залежно від тривалості перебігу хвороби. *Здоров'я ребенка*. 2008. № 6(15).
23. Miheeva T.N., Popelyuk N.A., Popelyuk M.V. To the question of vegetative background in children with chronic gastroduodenal pathology. *Clinical and Experimental Pathology*. 2017. Vol. 16. № 2. P. 44-48. URL: <http://doi:10.24061/1727-4338.XVI.2.60.2017.10>.
24. Alian S.M., Esmail H.A., Gabr M.M. et al. Predictors of subclinical cardiovascular affection in Egyptian patients with juvenile idiopathic arthritis subtypes. *Egypt Rheumatol. Rehabil.* 2020. № 47. P. 6. <https://doi.org/10.1186/s43166-020-00002-9>.

Отримано/Received 10.10.2022

Рецензовано/Revised 21.10.2022

Прийнято до друку/Accepted 02.11.2022 ■

Information about authors

Holovko T.O., PhD, Head of the scientific Department of rheumatology and comorbid conditions, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine"; associate professor, department of pediatric, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: golovko@karazin.ua; <https://orcid.org/0000-0003-3815-7874>

Bogmat L.F., MD, Professor, Chief Researcher of the Department of rheumatology and comorbid conditions, State Institution "Institute for the Health of Children and Adolescents of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: bogmatlf@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5144-3686>

Shevchenko N.S., MD, Head of pediatric department, V.N. Karazin Kharkiv National University; leading research worker of cardiology department, State Institution "Institute for the Health of Children and Adolescents of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4407-6050>

Kashkalda D.A., PhD, Senior Researcher, Leading Researcher of the Laboratory of Age-related Endocrinology and Metabolism, State Institution "Institute for the Health of Children and Adolescents of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: da.kashkalda@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3683-3915>

Nikonova V.V., PhD, senior researcher, Department of rheumatology and comorbid conditions, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: viktoriaavn@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8269-6176>

Tsiura O.M., PhD, associate professor of the department of pediatric, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: cyra@karazin.ua; <https://orcid.org/0000-0001-8245-015X>

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

Information about funding. The study was performed as part of the research work of the State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" on the topic "Developing a set of measures to prevent the formation of irreversible damage to organs and systems and optimal socialization of children with rheumatic diseases". Research work number 0119U100061.

T.O. Holovko^{1,2}, L.F. Bogmat¹, N.S. Shevchenko^{1,2}, V.V. Nikonova¹, D.A. Kashkald¹, O.M. Tsiura²

¹State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

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

Adaptive capabilities of the cardiovascular system, taking into account regulation systems, in adolescents with juvenile idiopathic arthritis

Abstract. Background. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common rheumatological disease of childhood (1 : 1,000 children), which involves many organs and systems, primarily cardiovascular, with the gradual development of chronic heart failure. As you know, when the functional capacity of the heart decreases, a cascade of reactions of the neurohumoral regulation system is triggered and, first of all, the sympathoadrenal system is activated with an increase in the catecholamine production, the development of tachycardia. Due to this, the level of brain natriuretic peptide in the blood is increased. In children, chronic heart failure is asymptomatic. Therefore, determining tolerance to physical exertion plays an important role in its diagnosis. The purpose was to determine the functional state of the cardiovascular system and the tolerance to physical exertion in adolescents with JIA, taking into account the level of catecholamine excretion in the daily urine and the level of natriuretic peptide in the blood. **Materials and methods.** Fifty-six patients with JIA aged 12–17 years (13.28 ± 0.38 years) were examined. The control group consisted of 46 apparently healthy

peers of the corresponding age. A heart ultrasound was performed to establish the functional state of the myocardium. To study tolerance to physical exertion, a six-minute walk test was performed with calculation of Kerdo index before and after the test. The level of catecholamine excretion in the urine and the level of natriuretic peptide in the blood were studied. **Results.** Patients with juvenile idiopathic arthritis had early signs of right ventricular myocardial systolic dysfunction (a decrease in the right ventricular ejection fraction). At the same time, we detected a decrease in the catecholamine level and an increase in the content of natriuretic peptide, which has a neuromodulatory effect at different levels of the sympathoadrenal system. **Conclusions.** Activation of the sympathetic division of the autonomic nervous system (increased Kerdo index) in patients with juvenile idiopathic arthritis does not ensure the effectiveness of minimal physical exertion in a six-minute walk test.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis; adaptive capabilities of the cardiovascular system; catecholamines; brain natriuretic peptide; adolescents



Клінічний досвід застосування дитячого опитувальника дерматологічного індексу якості життя (CDLQI) у дітей з atopічним дерматитом

Резюме. *Актуальність.* Атопічний дерматит є поширеним свербіжним захворюванням шкіри, що несе значний тягар для пацієнтів, їхніх сімей і суспільства. **Метою** даного дослідження було оцінити якість життя дітей, хворих на атопічний дерматит, та вивчити кореляційний зв'язок тяжкості атопічного дерматиту та показника якості життя за опитувальником CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index). **Матеріали та методи.** У дослідження були включені пацієнти з атопічним дерматитом ($n = 71$) віком 4–17 років з алергологічного відділення Київської міської дитячої клінічної лікарні № 2. Проводилась оцінка тяжкості атопічного дерматиту за шкалою SCORAD та якості життя за опитувальником CDLQI. Для проведення кореляційного аналізу показників за CDLQI та SCORAD використовували показник рангової кореляції Спірмена. Кореляційний зв'язок вважали вірогідним при $p < 0,05$. **Результати.** Кількість хворих, у яких відповідно до результату прояви атопічного дерматиту справляли малий ефект на якість життя, становила 25,4 %, помірний ефект — 40,8 %, дуже великий ефект — 19,7 %, у 12,7 % хворих атопічний дерматит спричиняв надзвичайно великий ефект на якість життя. Коефіцієнт кореляції Спірмена показників тяжкості за шкалою SCORAD та балів за CDLQI становив $R_0 = 0,932$; виявлено кореляційний зв'язок на рівні значимості $p < 0,01$. При оцінці кореляційних показників у підгрупах дітей за ступенем тяжкості було виявлено різницю: у підгрупі легкого атопічного дерматиту не було кореляції ($R_0 = 0$, $p > 0,05$) на відміну від підгруп з середньотяжким ($R_0 = 0,625$, $p < 0,01$) та тяжким атопічним дерматитом ($R_0 = 0,688$, $p = 0,01$). Показник якості життя мав позитивну кореляцію з віком хворих та тривалістю захворювання, що може бути пов'язано з більш тяжким перебігом хвороби та більшим соціально-психологічним тягарем для дітей старшого віку. **Висновки.** Опитувальник CDLQI в українській версії є надійним інструментом для оцінки якості життя педіатричних хворих з атопічним дерматитом.

Ключові слова: дерматит; якість життя; опитувальник; діти

Вступ

Атопічний дерматит (АД) є поширеним свербіжним захворюванням шкіри, що несе значний тягар для пацієнтів, їхніх сімей і суспільства [1]. АД уражає приблизно 20 % дітей і 1–10 % дорослих із зростаючою поширеністю в усьому світі [2]. Перебіг АД може бути тривалим, рецидивуючим і часто суттєво впливає на якість життя пацієнтів та їхніх родин [2]. Вимірювання показників для оцінки АД зазвичай базуються на клінічних ознаках, оскільки на сьогодні небагато

об'єктивних маркерів активності захворювання є адекватними та надійними для використання як золотого стандарту. Симптоми, пов'язані з тяжкістю захворювання, про які безпосередньо повідомляють пацієнти, є важливими для оцінки ефективності лікування хворих на АД. Повідомлений пацієнтом результат здатний відображати будь-який стан здоров'я на поточний момент і дозволяє уникнути вторинних змін і неправильного розуміння відповіді хворого будь-якою третьою стороною [3].

Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (FDA) рекомендує, щоб первинна кінцева точка успіху лікування АД базувалася на різниці балів за глобальною оцінкою дослідника (IGA), яка є клінічною шкалою оцінки, що залежить від фізичних симптомів, оцінених лікарями [4]. Ця шкала, оцінена клініцистами, призначена для об'єктивного вимірювання добре помітних симптомів (наприклад, почервоніння, лущення, кірки) і вимірюваних функціональних порушень. На жаль, цей підхід має обмежений вплив самих пацієнтів на результати лікування АД. Важливо відзначити, що АД часто викликає постійний інтенсивний свербіж і порушення психосоціального стану. Психіатричні супутні захворювання, включаючи депресію, тривогу та суїцидальні думки, частіше зустрічаються у пацієнтів з АД, ніж у загальній популяції, навіть серед пацієнтів із клінічно легким перебігом [5]. Таким чином, незважаючи на фізичний тягар АД, медичні працівники можуть недооцінювати психологічний вплив захворювання. З іншого боку, клініцистам важче або неможливо оцінити ключові симптоми та наслідки АД, такі як свербіж, порушення сну та перешкоди повсякденній діяльності. Крім того, значущість клінічного покращення можуть оцінити лише пацієнти. На жаль, повідомлений пацієнтом результат використовували в деяких формах лише в невеликій частині клінічних досліджень [6]. Оскільки принцип лікування, орієнтованого на пацієнта, стає все більш визнаним і цінним, інструменти, які безпосередньо оцінюють вплив АД на якість життя пацієнтів, необхідні для визначення ефективності лікування. Отже, повідомлений пацієнтом результат, що являє собою інформацію про захворювання безпосередньо від хворого без будь-якої інтерпретації, є важливим доповненням до результатів, про які повідомляють клініцисти, і все частіше очікується та розглядається для оцінки результатів лікування. Використовуючи інформацію, отриману від хворого, постачальники медичних послуг можуть надавати більш орієнтовану на пацієнта та специфічну терапію, яка відповідає вимогам рекомендацій щодо розробки лікарських засобів, орієнтованих на пацієнта, виданих Управлінням з контролю за продуктами та ліками США в червні 2020 року [7].

Існує безліч інструментів для кількісної оцінки результатів АД. Результати, про які повідомляють пацієнти (PROM, patient-reported outcome measures), відображені в опитувальнику, який використовується для отримання інформації безпосередньо від пацієнтів, охоплює показники симптомів, обмежень активності, стану здоров'я, якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (HRQOL, health-related quality of life), якості життя у цілому (QOL, quality of life) тощо [8]. Оскільки фізіологічні та психологічні навантаження часто виникають одночасно у пацієнтів з АД, як тяжкість захворювання, так і показники якості життя є основоположними для оцінки та догляду за хворим [9].

IDQOL (Infant's Dermatology Quality of Life Index, дерматологічний індекс якості життя малюків) — це інструмент, призначений для оцінки якості життя ді-

тей молодше 4 років з АД з погляду батьків, опублікований у 2001 році [10]. Він має дві частини: тяжкість дерматиту та індекс якості життя. Доведено, що він має адекватну внутрішню послідовність. IDQOL може легко використовуватися батьками з іншою оцінкою клінічної тяжкості або без неї.

CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index, дитячий дерматологічний індекс якості життя) — це інструмент, розроблений для вимірювання впливу шкірних захворювань на якість життя дітей, опублікований у 1995 році [11]. На відміну від вищезгаданих інструментів CDLQI є загальним інструментом для лікування захворювань шкіри та сполучної тканини. Існує також версія DLQI для дорослих і сімейна версія (FDLQI). Подібно до цих інструментів CDLQI — це анкета з 10 пунктів, яка оцінює 6 різних аспектів (симптоми та відчуття, дозвілля, школа чи канікули, особисті стосунки, сон, лікування), які можуть вплинути на якість життя дитини. CDLQI має 131 перекладену версію та неодноразово перевірений на надійність, можливість інтерпретації та міжкультурну валідність, тому його можна легко адаптувати до різних культурних груп, які використовують різні мови. Однак, оскільки це загальний інструмент, формулювання запитань у CDLQI може бути недостатньо точним щодо наслідків АД. Мультиплікований CDLQI використовується так само і має майже той самий текст, що й текстовий CDLQI. Кожне запитання проілюстроване мультфільмом на відповідну тему, що робить його веселішим для дітей молодшого віку.

IDQOL і CDLQI часто використовуються разом для оцінки ефектів лікування у дітей у клінічних дослідженнях [12]. Ці інструменти також використовувалися в кількох дослідженнях, присвячених вивченню впливу АД на якість життя дітей та осіб, які за ними доглядають, у різних групах і на різних мовах [13].

Метою даного дослідження було оцінити якість життя дітей, хворих на АД, і вивчити кореляційний зв'язок тяжкості АД та показника якості життя за опитувальником CDLQI.

Матеріали та методи

У дослідження були включені пацієнти з АД (n = 71) віком 4–17 років, медіана 8 [6; 11] років, з алергологічного відділення Київської міської дитячої клінічної лікарні № 2. Це дослідження схвалено етичною комісією НМУ імені О.О. Богомольця (протокол № 2 від 21.10.2020 р.), усі пацієнти/батьки хворих дітей дали інформовану згоду на участь. Діагноз АД встановлювали за критеріями Hanifin & Rajka.

Клінічні параметри пацієнтів включали вік, стать, вік початку захворювання та тяжкість АД, загальний IgE. Тяжкість АД оцінювали за індексом SCORing (шкала SCORAD).

Критеріями включення були вік 4–17 років, тривалість АД більше ніж 1 рік. Критерії виключення були такими: лікування системними кортикостероїдами протягом останніх 4 тижнів, наявність будь-якого іншого дерматологічного захворювання протягом останніх 4 тижнів, тяжке системне захворювання або зло-

якісне новоутворення, психічний розлад та порушення психомоторного розвитку.

Проводилась оцінка тяжкості АД за шкалою SCORAD та якості життя за опитувальником CDLQI. Для проведення опитування було отримано дозвіл на використання опитувальника CDLQI від автора, професора А.Й. Фінлей (Медичний коледж Уельського університету, Кардіфф, Великобританія).

Запитання стосуються впливу шкірного захворювання на дитину за останні 7 днів. Версія CDLQI була затверджена для віку від 4 до 17 років. Анкета має 10 запитань, зазвичай заповнюється за одну-дві хвилини. Оцінка кожного запитання:

- дуже сильно = 3;
- достатньо сильно = 2;
- лише трохи = 1;
- зовсім не = 0;
- запитання без відповіді = 0.

Значення балів:

- 0 = не впливає на життя дитини;
- 2–6 = малий ефект;
- 7–12 = помірний ефект;
- 13–18 = дуже великий ефект;
- 19–30 = надзвичайно великий ефект.

Детальний аналіз. CDLQI можна проаналізувати під шістьма заголовками (табл. 1).

Якщо на одне із запитань анкети немає відповіді, запитання оцінювали в 0 балів. Анкета не оцінювалась за відсутності відповідей на два та більше запитання.

Для проведення кореляційного аналізу показників за CDLQI та SCORAD використовували показник рангової кореляції Спірмена. Кореляційний зв'язок вважали вірогідним при $p < 0,05$. Порівняння показників

за CDLQI залежно від статі проводили за допомогою W-критерію Вілкоксона, показник вважали статистично значимим на рівні $p < 0,05$.

Результати

Якість життя було оцінено у 71 дитини віком від 4 до 17 років за допомогою CDLQI. Серед дітей, хворих на АД, було 42 хлопчики (59,2 %) та 29 дівчаток (40,8 %). Середня тривалість захворювання в групі хворих становила $7,4 \pm 3,9$ року. Середній показник тяжкості SCORAD становив $38,3 \pm 17,9$ бала.

Кількість хворих, у яких відповідно до результату прояви АД справляли малий ефект на якість життя, становила 18 (25,4 %), помірний ефект — 29 (40,8 %), дуже великий ефект — 14 (19,7 %) хворих, у 9 (12,7 %) хворих АД спричиняв надзвичайно великий ефект на якість життя (табл. 2). Медіана показника CDLQI становила 10 [6; 15].

При легкому ступені тяжкості АД за шкалою SCORAD середній показник якості життя становив $3,1 \pm 1,5$ бала ($n = 12$), що відповідає слабкому впливу АД на якість життя хворих. При середньому ступені тяжкості АД індекс CDLQI становив $8,9 \pm 2,5$ бала ($n = 38$) — помірний вплив хвороби на психосоціальний стан та аспекти суспільного життя дітей. Середній показник CDLQI в групі дітей з тяжким АД ($n = 21$) становив $18,8 \pm 4,3$, що свідчить про значний вплив захворювання на якість життя даної підгрупи дітей.

Коефіцієнт кореляції Спірмена показників тяжкості за шкалою SCORAD та балів за CDLQI становив $R_0 = 0,932$; виявлено кореляційний зв'язок на рівні значимості $p < 0,01$ (рис. 1). Отже, у нашій групі показники якості життя відповідали клінічним ознакам захворювання, оціненим лікарем. Але при оцінці кореляційних показників у підгрупах дітей за ступенем

Таблиця 1

| Оцінка | Номер запитання | Максимальний бал |
|----------------------|-----------------|------------------|
| Симптоми та відчуття | 1, 2 | 6 |
| Дозвілля | 4, 5, 6 | 9 |
| Школа і канікули | 7 | 3 |
| Особисті стосунки | 3, 8 | 6 |
| Сон | 9 | 3 |
| Лікування | 10 | 3 |

Таблиця 2. Розподіл балів дитячого дерматологічного опитувальника якості життя (CDLQI)

| Бал за опитувальником CDLQI | Кількість хворих | |
|-----------------------------------|------------------|------|
| | n | % |
| 0–1 = не впливає на життя дитини | 1 | 1,4 |
| 2–6 = малий ефект | 18 | 25,4 |
| 7–12 = помірний ефект | 29 | 40,8 |
| 13–18 = дуже великий ефект | 14 | 19,7 |
| 19–30 = надзвичайно великий ефект | 9 | 12,7 |

тяжкості було виявлено різницю: у підгрупі легкого АД не було кореляції ($R_o = 0$, $p > 0,05$) на відміну від підгруп із середньотяжким ($R_o = 0,625$ на рівні значимості $p < 0,01$) та тяжким АД ($R_o = 0,688$ на рівні значимості $p = 0,01$).

Аналіз балів за CDLQI із застосуванням W-критерію Вілкоксона показав, що хоча середній показник у групі дівчаток вищий за середній показник у групі хлопчиків, але відмінність не є статистично значимою, $p = 0,529$ (рис. 2).

Кореляційний аналіз встановив наявність прямого взаємозв'язку між віком дітей та показниками CDLQI: $R_o > 0$ ($R_o = 0,243$) на рівні значимості $p = 0,04$ (рис. 3). Ми перевірили наявність кореляції в різних вікових підгрупах — 4–7 років та 8–17 років. В обох підгрупах показник CDLQI корелював зі ступенем тяжкості за шкалою SCORAD: у молодшій підгрупі $R_o = 0,831$, у старшій підгрупі $R_o = 0,930$.

Тривалість захворювання також прямо корелювала з показником CDLQI: $R_o > 0$ ($R_o = 0,280$) на рівні значимості $p = 0,02$ (рис. 4).

Обговорення

У даній роботі було проведено оцінку якості життя у дітей, хворих на АД, та досліджено кореляційний зв'язок тяжкості АД за шкалою SCORAD та показника якості життя за опитувальником CDLQI у 71 дитини,

хворої на АД. Було виявлено кореляцію показника якості життя дітей за CDLQI зі ступенем тяжкості АД. У дослідній групі хворих показник якості життя мав позитивну кореляцію з віком хворих та тривалістю захворювання, що може бути пов'язано з більш тяжким перебігом хвороби та більшим соціально-психологічним тягарем для дітей старшого віку.

При вивченні кореляції показників у підгрупах дітей з різним ступенем тяжкості було виявлено, що в підгрупі легкого АД показник кореляції Спірмена не досягнув статистичного значення на відміну від підгруп із середньотяжким та тяжким АД. Це може підкреслювати той факт, що клінічна оцінка симптомів лікарем не завжди відповідає психосоціальному тягарю хвороби, якого дитина зазнає при АД.

У нашому дослідженні кореляція бала за опитувальником CDLQI і тяжкості АД за шкалою SCORAD не

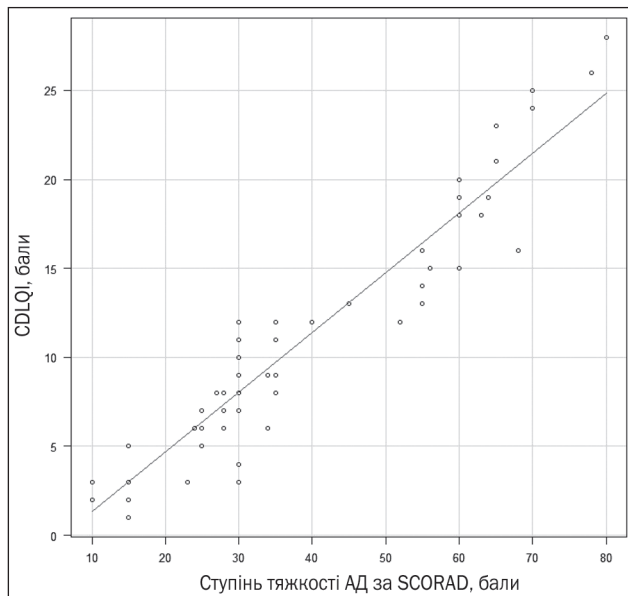


Рисунок 1. Кореляція показників за CDLQI та бала за шкалою SCORAD, $p < 0,01$

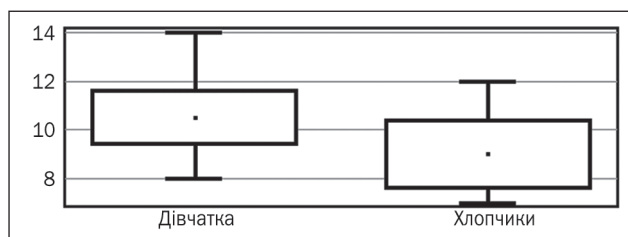


Рисунок 2. Порівняння двох груп за показником CDLQI залежно від статі, $p > 0,05$

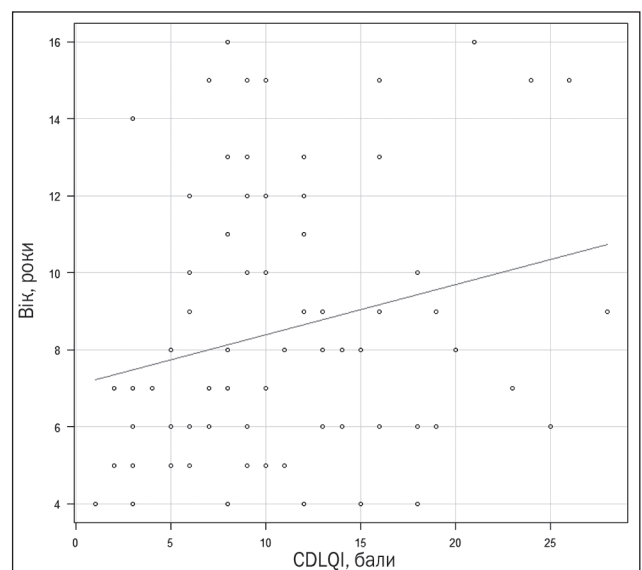


Рисунок 3. Кореляція показників за CDLQI та віку, $p < 0,05$

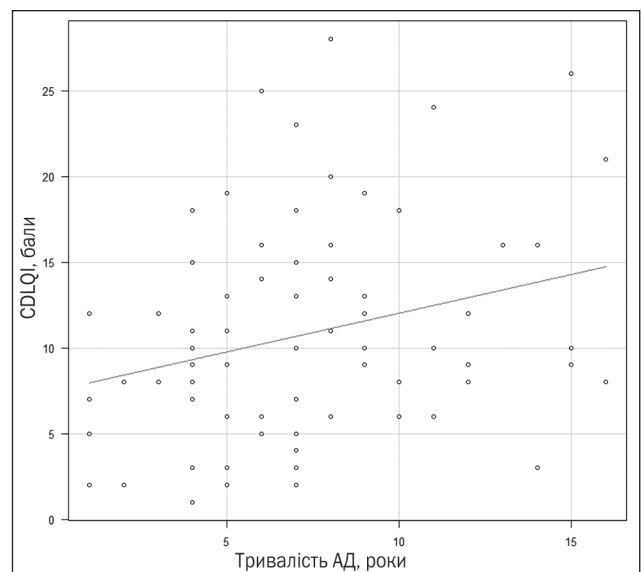


Рисунок 4. Кореляція показників за CDLQI та тривалості захворювання на АД, $p < 0,05$

залежала від вікової підгрупи. Проте в попередніх дослідженнях, що вивчали валідацію опитувальника, повідомлялось, що використання опитувальника у дітей до 7 років має певні труднощі та великою мірою залежить від допомоги дорослого [14, 15]. У цілому в літературі багато досліджень надійності опитувальника CDLQI різними мовами з метою оцінки якості життя при різних дерматологічних захворюваннях [16–20], та АД зокрема [21]. Усі вони повідомляють про високий рівень надійності CDLQI. Є нечисленні дані щодо валідації україномовної версії при дерматологічних захворюваннях [22], але даних щодо оцінки у дітей з АД бракує.

Висновки

Україномовна версія опитувальника CDLQI є надійним інструментом для оцінки якості життя педіатричних пацієнтів з atopічним дерматитом. Використання CDLQI зростає з кожним роком, а інструменти оцінки якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, стають такими ж важливими, як і вимірювання тяжкості захворювання (зокрема, SCORAD), і в клінічній, і в дослідницькій практиці.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Фінансування дослідження проводилося за рахунок держбюджетної НДР кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Код державної реєстрації 0120U100804.

Подяки. Автор висловлює подяку пацієнтам та їхнім батькам.

Список літератури

1. Волосовец А.П., Ботьбот Ю.К., Бекетова Г.В. та ін. Алергічний марш у дітей України. Медичні перспективи. 2021. Т. XXVI. № 4. С. 181–188. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.4.248227>.
2. Волосовець О.П., Ботьбот Ю.К., Бекетова Г.В. та ін. Алергічні та неалергічні хвороби шкіри в дітей України: ретроспективне дослідження за останні 24 роки. Медичні перспективи. 2021. Т. XXVI (3). С. 188–196. doi: 10.26641/2307-0404.2021.3.242319.
3. Li A., Zhang M., Yang Y., Zhang J., Xie X., Li X., Zhang H. Patient-reported outcome (PRO) instruments for disease severity and quality of life in patients with atopic dermatitis: a systematic review of English and Chinese literature. *Ann. Transl. Med.* 2022 Aug. 10(16). 906. doi: 10.21037/atm-22-3164. PMID: 36111032; PMCID: PMC9469158.
4. Food and Drug Administration. Draft guidance on pimecrolimus, 2012.
5. Thyssen J.P., Andersen Y.M.F., Zhang H., et al. Incidence of pediatric atopic dermatitis following thymectomy: A Danish register study. *Allergy.* 2018. 73. 1741–3. 10.1111/all.13457.
6. Copley-Merriman C., Zelt S., Clark M., et al. Impact of Measuring Patient-Reported Outcomes in Dermatology Drug Development. *Patient.* 2017. 10. 203–13. 10.1007/s40271-016-0196-6.
7. Food and Drug Administration. Patient-Focused Drug Development: Collecting Comprehensive and Representative Input, 2020.
8. Twiss J., Meads D.M., Preston E.P., et al. Can we rely on the Dermatology Life Quality Index as a measure of the impact of psoriasis

or atopic dermatitis? *J. Invest. Dermatol.* 2012. 132. 76–84. 10.1038/jid.2011.238.

9. Liu P., Zhao Y., Mu Z.L., et al. Clinical Features of Adult/Adolescent Atopic Dermatitis and Chinese Criteria for Atopic Dermatitis. *Chin. Med. J. (Engl).* 2016. 129. 757–62. 10.4103/0366-6999.178960.

10. Lewis-Jones M.S., Finlay A.Y., Dykes P.J. The Infants' Dermatitis Quality of Life Index. *Br. J. Dermatol.* 2001. 144. 104–10. 10.1046/j.1365-2133.2001.03960.x.

11. Lewis-Jones M.S., Finlay A.Y. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br. J. Dermatol.* 1995. 132. 942–9. 10.1111/j.1365-2133.1995.tb16953.x.

12. Kubota Y., Yoneda K., Nakai K., et al. Effect of sequential applications of topical tacrolimus and topical corticosteroids in the treatment of pediatric atopic dermatitis: an open-label pilot study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009. 60. 212–7. 10.1016/j.jaad.2008.09.034.

13. Maksimovic N., Zaric M., Reljic V., et al. Factors associated with improvement of quality of life among parents of children with atopic dermatitis: 1-year prospective cohort study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020. 34. 325–32. 10.1111/jdv.15939.

14. Ramirez-Anaya M., Macias M.E., Velázquez-González E. Validation of a Mexican Spanish version of the Children's Dermatology Life Quality Index. *Pediatr. Dermatol.* 2010. 27. 143–7. 10.1111/j.1525-1470.2010.01116.x.

15. Aziah M.S., Rosnah T., Mardziah A., Norzila M.Z. Childhood atopic dermatitis: a measurement of quality of life and family impact. *Med. J. Malaysia.* 2002. 57. 329–39.

16. Salek M.S., Jung S., Brincat-Ruffini L.A., et al. Clinical experience and psychometric properties of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), 1995–2012. *Br. J. Dermatol.* 2013. 169. 734–59. 10.1111/bjd.12437.

17. van Geel M.J., Maatkamp M., Oostveen A.M., de Jong E.M., Finlay A.Y., van de Kerkhof P.C., Seyger M.M. Comparison of the Dermatology Life Quality Index and the Children's Dermatology Life Quality Index in assessment of quality of life in patients with psoriasis aged 16–17 years. *Br. J. Dermatol.* 2016 Jan. 174(1). 152–7. doi: 10.1111/bjd.14163.

18. Oostveen A.M., de Jager M.E., van de Kerkhof P.C., Donders A.R., de Jong E.M., Seyger M.M. The influence of treatments in daily clinical practice on the Children's Dermatology Life Quality Index in juvenile psoriasis: a longitudinal study from the Child-CAPTURE patient registry. *Br. J. Dermatol.* 2012 Jul. 167(1). 145–9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10996.x.

19. Ali F., Vyas J., Finlay A.Y. Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life. *Acta Derm. Venereol.* 2020 Jun 9. 100(12). adv00161. doi: 10.2340/00015555-3511.

20. Homeforeczema.org. Harmonising Outcome Measures For Eczema (HOME) [cited 2019 September 26]; 2019. Available from <http://www.homeforeczema.org/meetingsand-events/home-vii-meeting-2019.aspx>.

21. Olsen J.R., Gallacher J., Finlay A.Y., Piguat V., Francis N.A. Quality of life impact of childhood skin conditions measured using the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): a meta-analysis. *Br. J. Dermatol.* 2016 Apr. 174(4). 853–61. doi: 10.1111/bjd.14361.

22. Мурзіна Е.О., Рохлецова Ю.А. Взаємозв'язки індексів тяжкості псоріазу та дерматологічного індексу якості життя дітей з псоріазом. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2021. № 3 (82). DOI: <http://doi.org/10.30978/UJD-VK2021-3-11>.

Отримано/Received 24.10.2022

Рецензовано/Revised 02.11.2022

Прийнято до друку/Accepted 08.11.2022 ■

Information about author

Mozyrska Olena, Associate Professor of Pediatrics department 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; tel. +380679018108; e-mail: elenmoz85@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9936-8304>

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

Information about funding. The study was financed at the expense of the state budget research work at the Department of Pediatrics 2 of Bogomolets National Medical University. State registration code 0120U100804.

O.V. Mozyrska

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Clinical experience of using the Children's Dermatology Life Quality Index in children with atopic dermatitis

Abstract. Background. Atopic dermatitis is a common pruritic skin disease that causes a significant burden on patients, their families, and society. The purpose of this work was to evaluate the quality of life of children with atopic dermatitis and to study the correlation between the severity of atopic dermatitis and the quality of life according to the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI). **Materials and methods.** Patients with atopic dermatitis ($n = 71$) aged 4–17 years from the allergy department of the Kyiv City Children's Clinical Hospital No. 2 were included in the study. The severity of atopic dermatitis was assessed by the SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) tool, and the quality of life — by the CDLQI. Spearman's rank correlation coefficient was used for correlation analysis of the CDLQI and the SCORAD indicators. Correlation was considered probable at $p < 0.05$. **Results.** Atopic dermatitis had a small effect on the quality of life in 25.4 % patients, a moderate effect — in 40.8 %, a very large effect — in 19.7 %, and in

12.7 % of patients, atopic dermatitis caused an extremely large effect on the quality of life. Spearman's correlation coefficient of severity indicators on the SCORAD and the CDLQI was $R_o = 0.932$; a correlation was found at the significance level of $p < 0.01$. When evaluating correlation indicators in subgroups of children by degree of severity, a difference was found: in patients with mild atopic dermatitis, there was no correlation ($R_o = 0$, $p > 0.05$), in contrast to the group with moderate to severe ($R_o = 0.625$, $p < 0.01$) and severe atopic dermatitis ($R_o = 0.688$, $p = 0.01$). The quality of life indicator had a positive correlation with the age of patients and duration of the disease, which may be related to a more severe course and a greater social and psychological burden for older children. **Conclusions.** The Ukrainian version of CDLQI is a reliable tool for assessing the quality of life of paediatric patients with atopic dermatitis. **Keywords:** atopic dermatitis; quality of life; questionnaire; children

ЕРГОФЕРОН ПРОТИВІРУСНИЙ ПРЕПАРАТ З ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ ТА АНТИГІСТАМІННОЮ ДІЯМИ



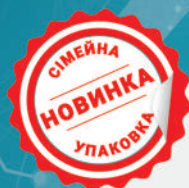
**Посилена
протівірусна дія¹**



**Комбінований ефект:
імунотропний, протівірусний,
протизапальний та антигістамінний¹**



**Ефективність співставна
з озельтамівіром^{1, 2}**



Застосовують у дорослих
та дітей віком від 6 міс.

ergoferon.com.ua

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Ергоферон.

² Rafalsky V. et al. Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial. International Journal of Infectious Diseases, 2016 Oct; 51:47-55.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

РП МОЗ України від 21.03.2018 р. № UA/12931/01/01. Виробник: ЗАТ «Сантоніка», Литва.





УДК 616-084-614-0,09.86

Мітюряєва–Корнійко І.О.

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

Адаптаційна терапія в умовах війни — запорука збереження здоров'я дітей України

На сьогодні в умовах війни в Україні адаптаційна терапія стає важливою і необхідною складовою стабілізації стану здоров'я дітей. Півроку військових дій вплинули майже на всіх дітей нашої країни: сотні загинули, тисячі поранених і таких, які втратили батьків, родичів, близьких, друзів, домівки, свій звичний спосіб життя, отримали тяжкий психотравмуючий досвід.

У дітей із зон активних бойових дій визначаються більш тяжкі стресові клінічні прояви, тоді як у дітей із віддалених районів хронічна стресова напруга проявляється стертими формами емоційних порушень і розладами поведінки. Страх, тривожність, депресивно-стресовий настрій, ознаки вегетосудинних дисфункцій з відкрито-гострих психотичних проявів поступово переходять до глибоких психосоматичних наслідків. Усе це потребує своєчасного безпечного лікування, що дозволяє в подальшому дорослому житті запобігти розвитку серйозних психосоматичних захворювань.

Проблеми вегетативної дисфункції в дітей і їх психосоматична єдність

Як свідчать 30-річні результати досліджень проблеми вегетативної дисфункції (ВД) у дітей, що проводились на базі кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця під керівництвом нині покійного академіка В.Г. Майданника, навіть у мирний час захворюваність на цю патологію становить 25–80 % з найчастішою захворюваністю в дітей 7–8 років і мешканців міст. ВД характеризується різноманітністю проявів і низькою якістю життя

Під впливом психотравмуючих ситуацій у нинішній, воєнний час в Україні знаходяться діти будь-якого вікового періоду. Так, клініцисти спостерігають, що в дітей ясельного й дошкільного віку серед проявів стресу на перше місце виходять: злість, дратівливість, неконтрольований плач, тремтіння, страх самотності,

тривога, проблеми з харчуванням, повернення до поведінки попереднього віку, проблеми зі сном, зокрема нічні жахіття.

У дітей молодшого шкільного віку стрес від воєнних подій характеризується таким проявами, як відсутність апетиту, проблеми з харчуванням, скарги на біль у животі й головний біль, почуття, що тебе не люблять, потреба часто ходити в туалет, недовірливість, переживання щодо майбутнього, байдуже ставлення до школи й дружби, проблеми зі сном. У дітей 10–12 років і підлітків стрес проявляється вираженими психосоматичними порушеннями, такими як: головний біль, біль у шлунку, порушення випорожнення й сечовипускання, а також втратою ілюзій, злістю, недовірою до всього світу, низькою самооцінкою, бунтарською поведінкою.

Це обумовлено тим, що для організму дитини характерна більш тісна, ніж у дорослих, психосоматична єдність вищих психічних функцій і соматичних проявів. Отже, у дитячому віці активно розвиваються вищі психічні функції — свідомість, мислення й мовлення, базові форми психічної діяльності — сприйняття, сон — неспання, увага, навчання, пам'ять, емоції, темперамент, поведінка, психосоматична взаємодія. У той же час сама представлена фізіологічно нестабільною моторикою, яка реалізується за рахунок опорно-рухового апарату (через скелетні м'язи, суглоби, зв'язки, кістки, що забезпечують підтримку пози тіла й переміщення його у просторі) і вегетатики (через симпатичний, парасимпатичний, метасимпатичний відділи, які регулюють діяльність внутрішніх органів, підтримку гомеостазу, адаптаційно-трофічний вплив). Усі ці механізми в дітей чутливі до екзогенних і соціальних факторів і дуже швидко призводять до формування відхилень і пошкоджень психічної і соматичної сфери.

Велику роль у формуванні психосоматичної патології відіграють прояви емоційного стану дитини, які

включають: суб'єктивні хвилювання різної модальності (цікавість, радість, здивування, горе, гнів, огида, зневага, страх, сором, вина) та інтенсивності (відчуття, настрої, афекти); специфічні рухові реакції (міміка, жести, сміх, плач, тембр, гучність, швидкість, розмови); зміни в діяльності внутрішніх органів (у складі крові, системі кровообігу, диханні, травленні, терморегуляції, виділенні). Це, у свою чергу, призводить до дисбалансу в тонусі симпатичного й парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи, вираженого коливання у функціонуванні ендокринної системи (передньої частки гіпофізу, надниркових залоз, щитоподібної, вилочкової, статевих залоз), активізації зон головного мозку відповідно до функціональної орієнтації емоцій (відбивна-оцінна — лобно-скронева кора, підкріплююча — гіпокамп, перемикаюча — мигдалеподібний комплекс, компенсаторна — гіпоталамус). Ось чому різноманітні прояви психосоматичної патології в дітей охоплюють майже всі органи й системи.

Яскравим прикладом психосоматичної єдності є нервово-артритичній діатез, який виявляється в 40 % дітей. Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) і стреси впливають на підшлункову залозу дитини, яка має вроджений дефіцит ферментів (піруватдегідрогенази). При найгіршому сценарії патогенетичний механізм може призвести до розвитку цукрового діабету з кетоацидозом. У кращому випадку ацетонемічні порушення провокують: метаболічне ураження нирок (дисметаболічна уратна нефропатія), розлади нервової системи (синдром дефіциту уваги й гіперактивності (СДУГ), неврозоподібний стан, енурез тощо), патологію шкіри (алергічний, атопічний дерматит) і суглобів (реактивний артрит, подагра).

Роль гострих респіраторних вірусних інфекцій у розвитку психосоматичних порушень і вегетативної дисфункції

У патогенезі гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) важливу роль відіграє взаємодія цитопатичного впливу вірусу й реакції внутрішньотканинних і органних систем захисту, що призводить до ураження життєво важливих органів. Репродукція вірусів у мітохондріях супроводжується зниженням синтезу АТФ, віремія призводить до загального токсикозу, приєднання бактеріальної інфекції — до розвитку ускладнень.

Важливо розуміти, що часті інфекційні процеси знижують функціональну активність імунокомпетентних клітин унаслідок зниження синтезу АТФ і розвитку «енергетичного голоду», який надалі сприяє загостренню хронічних запальних захворювань і хронізації вірусної інфекції, формуванню синдрому поствірусної астенії. Тому часто імунокомпетентні клітини не можуть адекватно відповісти на інфекцію (Маркова Т.П. і співавт., 2010).

Розвиток постінфекційного астеновегетативного синдрому при ГРЗ обумовлений впливом факторів запалення на вегетативний тонус нервової системи, особливо в дітей з рекурентними захворюваннями респіраторного тракту. Рекурентні ГРЗ за рахунок підвищення сироваткового вмісту КСМ NO (стабільні

метаболіти NO) з протизапальною спрямованістю сприяють напруженню нейроендокринної імунної регуляції, призводячи до дисбалансу нейропептидів, зокрема зниження вмісту вазоінтестинального протеїну, що посилює активність нейрогенного запалення й призводить до надмірної стимуляції вегетативної (ВНС) і центральної нервової системи (ЦНС) (Овчаренко Л.С. і співавт., 2017).

У роботах С.Л. Няньковського і співавт. навіть при дослідженні стану здоров'я юних спортсменів було виявлено, що 3/4 із них мали відхилення на електрокардіограмі (ЕКГ), 2/3 — соматичні й інфекційні захворювання, 1/3 — часті рецидиви ГРЗ.

У дослідженні Л.С. Овчаренко і співавт. (2017 року) вивчалися показники стану функціонального резерву міокарда в школярів. У ньому взяли участь 173 дитини віком 6–9 років, які залежно від стану здоров'я були розподілені на дві групи: у 1-шу групу увійшли 143 дитини, що часто хворіють (ДЧХ), у 2-гу групу — діти, які хворіють епізодично. Усім їм було виконано тест Руф'є. Результати дослідження продемонстрували, що ДЧХ становлять 85 % дитячого населення, із них більше ніж половина мають пролапс мітрального клапана й аномалії хордального апарату серця. При виконанні проби Руф'є вагома частка дітей (76,2 % з 1-ї групи і 66,7 % із 2-ї групи) мали показники понад 7 балів, що свідчить про незадовільну функціональну здатність серцево-судинної системи. Автори дослідження дійшли висновку, що енергетичне виснаження після перенесеного ГРЗ на тлі фізичних навантажень є ризиком серйозних наслідків з боку серцево-судинної системи.

«Прямий діалог» нервової та імунної систем при ГРЗ

Часті хвороби — це міждисциплінарна проблема адаптації. Дитина з ГРЗ має імунний дисбаланс, функціональні порушення нервової системи й обмінні порушення. Це обумовлено взаємозв'язком функціонування нервової та імунної систем. Нервова система забезпечує впізнавання об'єктів через нервовий сигнал — нервовий рецептор, має нейрональну пам'ять, а взаємодія клітин відбувається через хімічні сигнали (медіатори) або через щільний контакт. Аналогічно імунна система також впізнає об'єкти через Toll-подібні (патерн-розпізнавальні) рецептори, має імунологічну пам'ять, і взаємодія її клітин здійснюється хімічними сигналами (цитокінами) або безпосереднім контактом рецепторів-лігандів.

«Прямий діалог» між нервовою та імунною системами на сьогодні є абсолютно доведеним як з боку фізіологів, так і з боку клініцистів. Отже, він здійснюється через лімфоцити, Т-клітини й цитокіни. Лімфоцити мають рецептори до нейромедіаторів і нейропептидів (ацетилхолін, дофамін, енкефаліни, ендорфіни, глюкокортикоїди, адренкортикотропний гормон, СТ, ВІД, ТТ, речовина Р, вазоактивний інтестинальний пептид, опіоїдний пептид), Т-клітини долають гематоенцефалічний бар'єр, цитокіни зчитуються як хімічні сигнали нервовими клітинами, і гліальні клітини їх здатні синтезувати. Ключовою ланкою центрального

апарату нервового регулювання й функцій імунної системи є гіпоталамус. Цитокіни впливають на виділення й обмін норадреналіну й серотоніну в головному мозку, особливо в гіпоталамусі, справляючи стимулюючий і гальмуючий вплив на основні медіаторні системи, приводячи в кінцевому підсумку до модуляції емоційного стану й процесів пам'яті (Paradise J.L. et al., 2014).

Тому часто в клінічній медицині виникає необхідність одночасного застосування імуномодуляторів і нейропротекторних препаратів (з доказовою базою). Їх комплексне призначення зафіксовано в протоколах: при аутизмі, СДУГ, вегетативній дисфункції, депресивних і нав'язливих розладах, шизофренії, паркінсонізмі, наркоманії, алкоголізмі, імунодефіцитних станах, бронхіальній астмі, системному червоному вовчаку, ревматоїдному артриті, розсіяному склерозі.

Можливості застосування імуномодуляторів і нейропротекторних препаратів для лікування й профілактики ГРЗ: у фокусі Тенотен дитячий і Ергоферон

Відомо, що ефективним і безпечним шляхом підтримки здоров'я саме дітей є активізація процесів саморегуляції. Адаптаційні можливості дитячого організму визначаються функціональним буфером рівноважної взаємодії нервової та імунної систем, який досягається застосуванням адекватного фізичного

навантаження на свіжому повітрі — наприклад, біг; практиками медитації з підтримкою стану рівноваги й глибокого спокою; оптимістичним настроєм; за необхідності — використанням натуропатичних препаратів, що підтримують саморегулюючі механізми регуляції цілісного впливу.

Так, у дослідженнях І.О. Мітюряєвої і співавт. 2012–2014 рр. на базі санаторію «Зміна» (м. Євпаторія) взяли участь понад 60 дітей. Усі вони були поділені на дві групи: основна група — 30 дітей з ВД на фоні рекурентної патології дихальної системи (часті ГРЗ, хронічні тонзиліти й рецидивні бронхіти), які отримували лікування ноотропами у вікових дозах і базисне санаторно-курортне лікування, і контрольна група — 30 дітей, які отримували лише базисне санаторно-курортне лікування (інгаляції, апаратна фізіотерапія). На початку дослідження частка ВД у ДЧХ із хронічним тонзилітом становила в основній групі 43 %, у контрольній — 31 %, ВД з рецидивуючим бронхітом — 57 і 69 % відповідно. Результати дослідження показали, що після лікування високий рівень якості життя відзначали 40 % пацієнтів, низький — 10 %. На відміну від основної групи в контрольній високу якість життя після лікування мали 23,3 % дітей, низький рівень у процесі лікування не зазнав особливих змін (рис. 1).

У результаті лікування за даними спірометрії зменшилися порушення дихання за змішаним типом у 7 разів і повністю зникли порушення обструктивного типу

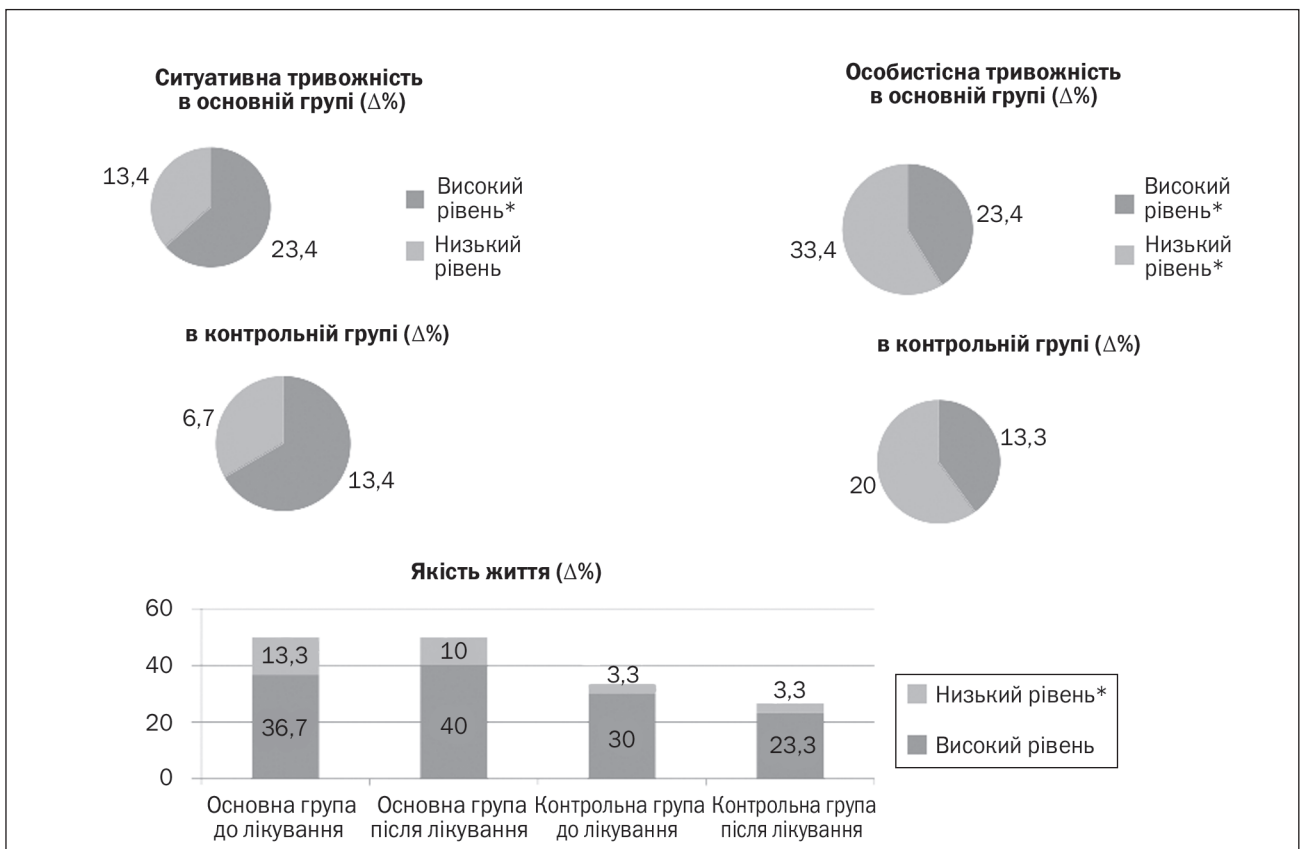


Рисунок 1. Динаміка психологічних тестів

Примітка: * — $p < 0,05$, оцінка статистичної вірогідності за критерієм Пірсона χ^2 у групах хворих до і після лікування.

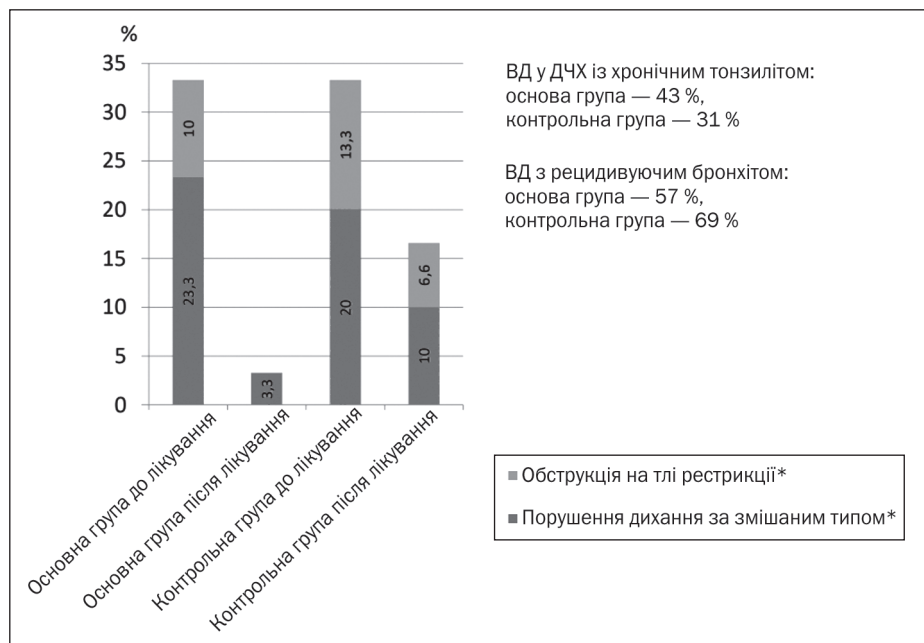


Рисунок 2. Динаміка показників спірометрії

Примітка: * — $p < 0,05$, оцінка статистичної вірогідності за критерієм Пірсона χ^2 у групах хворих до і після лікування.

(рис. 2), що в цілому підтвердило ефективність застосування ноотропної терапії в реабілітації та протирецидивній терапії ДЧХ.

Тенотен дитячий — натуропатичний препарат, який має комплексну дію — вегетотропну, антиастенічну, ноотропну, заспокійливу, протитривожну. Він нормалізує адаптаційно-компенсаторні реакції дитячого організму під час ГРВІ. При цьому ймовірність розвитку побічних ефектів мінімальна, препарат не викликає седативної та загальмованості, що доведено великою кількістю рандомізованих клінічних досліджень.

У дослідженнях В.Г. Майданника, І.О. Мітюряєвої та співавт. (2015–2016) вивчалась ефективність Тенотену дитячого в дітей із вегетативними дисфункціями. У ньому взяли участь 60 дітей з різними клінічними формами ВД, які були розподілені на основну групу ($n = 30$), у якій хворим призначався Тенотен дитячий на фоні базисної терапії, і групу контролю ($n = 30$), у

якій отримували тільки базисну терапію: вітаміни групи В, масаж, психотерапію. У дослідженні було доведено, що Тенотен дитячий сприяє нормалізації показників вегетативного гомеостазу. Так, вихідний вегетативний тонус у понад 60 % дітей із ВД на фоні терапії Тенотеном дитячим змінився в бік ейтонії (рис. 3). Крім того, у результаті лікування Тенотеном дитячим відзначалась стабілізація відхилень ЕКГ і холтер-ЕКГ більше ніж у 16 % пацієнтів: зменшилися частка синусової аритмії (з 40 до 33,3 %), суправентрикулярної екstrasistolії (з 4 до 2 %) і епізодів миготливої аритмії (з 2 до 1 %) (табл. 1). Важливим стало виявлення його нормалізуючої дії на стабілізацію артеріального тиску. Так, у хворих

основної групи було зафіксовано зниження рівня артеріального тиску: систолічного — з 140 до 120 мм рт.ст., діастолічного — з 80 до 70 мм рт.ст. (рис. 4).

Крім того, при лікуванні відзначалась позитивна динаміка показників реоенцефалографії (РЕГ) в основній і контрольній групах, що проявлялося покращанням кровонаповнення, венозного відтоку і зменшенням ознак внутрішньочерепної гіпертензії (табл. 2).

У процесі лікування Тенотеном дитячим вивчалась динаміка самопочуття й активності пацієнтів з використанням тесту САН. Встановлено, що після курсу терапії підвищення показників тесту САН було досягнуто як стосовно самопочуття, так і щодо активності пацієнтів (рис. 5, 6).

Позитивні зміни відзначались стосовно основних нейропсихологічних порушень у хворих на ВД дітей після лікування препаратом Тенотен дитячий ($n = 30$) як порівняно з вихідним рівнем, так і порівняно з гру-

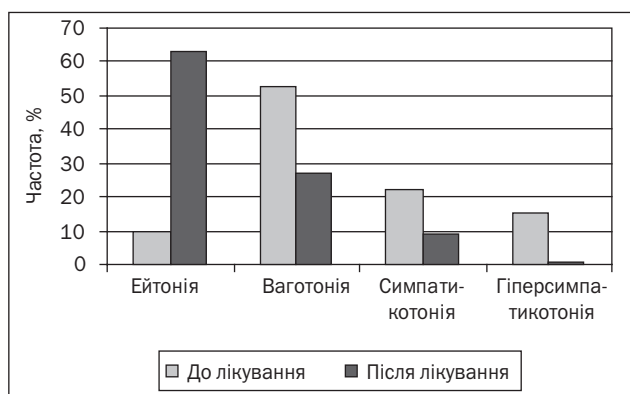


Рисунок 3. Динаміка вихідного вегетативного тону в дітей із синдромом вегетативної дисфункції на фоні терапії Тенотеном дитячим

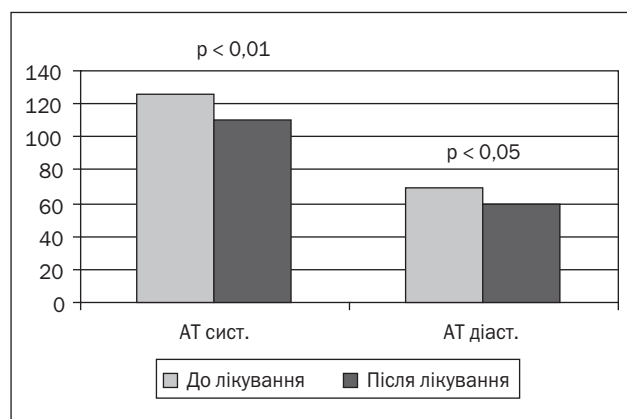


Рисунок 4. Динаміка артеріального тиску в дітей на фоні прийому Тенотену дитячого

пою контролю щодо моторних, сукцесивних, графомоторних проб, слухо-мовленнєвої пам'яті (табл. 3).

Отже, у ДЧХ доведено дисфункціональні зміни з боку ЦНС і ВНС, розвиток гіпоксії, астеничного синдрому, енергетичне виснаження імунної системи. Тому їм рекомендовано призначення Тенотену дитячого, що чинить нейропротекторну, антигіпоксичну й антиастеничну дію. При виражених симптомах Тенотен дитячий призначається в дозі 2 таблетки вранці та 2 таблетки увечері не пізніше ніж за 2 години до сну протягом 1–3 місяців; при помірно виражених симптомах — по 1 таблетці 3 рази на добу на 1–3 місяці. Максимальна тривалість курсу терапії — 6 місяців.

Для підтримки імунної системи ДЧХ є ефективним призначення натуропатичного препарату Ергоферон. Ергоферон — це комплексний препарат на основі

надвисоких розведень антитіл. Він має високу ефективність, яку можна порівняти з еталонними фармакологічними препаратами, адаптивний, фізіологічний характер дії в організмі, відсутність токсичності, толерантності, звикання й поєднується з будь-якими іншими препаратами (без небажаної лікарської взаємодії).

До складу Ергоферону входять антитіла до гамма-інтерферону (ІФН- γ), антитіла до CD4 та антитіла до гістаміну, які обумовлюють унікальний комплексний механізм дії препарату. Антитіла до гамма-інтерферону та CD4 чинять противірусну й імуномодулюючу дію: розпізнавання вірусів, зупинку розмноження вірусів, знешкодження й видалення вірусів; антитіла до гістаміну чинять протизапальну й антигістамінну дію, що забезпечує зменшення набряку слизової оболонки дихальних шляхів, вираженості алергічних реакцій і

Таблиця 1. Показники ЕКГ і холтер-ЕКГ при лікуванні Тенотеном, абс. (%)

|  | До лікування (1-й день) | | Після лікування (30-й день) | |
|--|-------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | Основна група (n = 30) | Контрольна група (n = 30) | Основна група (n = 30) | Контрольна група (n = 30) |
| Синусова тахікардія | 2 (6,7) | 5 (16,7) | 2 (6,7) | 6 (20) |
| Синусова брадикардія | 1 (3,3) | 4 (13,3) | 2 (6,7) | 6 (20) |
| Синусова аритмія | 12 (40) | 7 (23,3) | 10 (33,3) | 6 (20) |
| Порушення внутрішньошлуночкової провідності | 4 (13,3) | 4 (13,3) | 4 (13,3) | 4 (13,3) |
| Міграція водія ритму | 2 (6,7) | 4 (13,3) | 2 (6,7) | 3 (10) |
| Суправентрикулярні екстрасистолі | 4 (13,3) | 3 (10) | 2 (6,7) | 2 (6,7) |
| Епізоди миготливої аритмії | 2 (6,7) | 0 (0) | 1 (3,3) | 0 (0) |

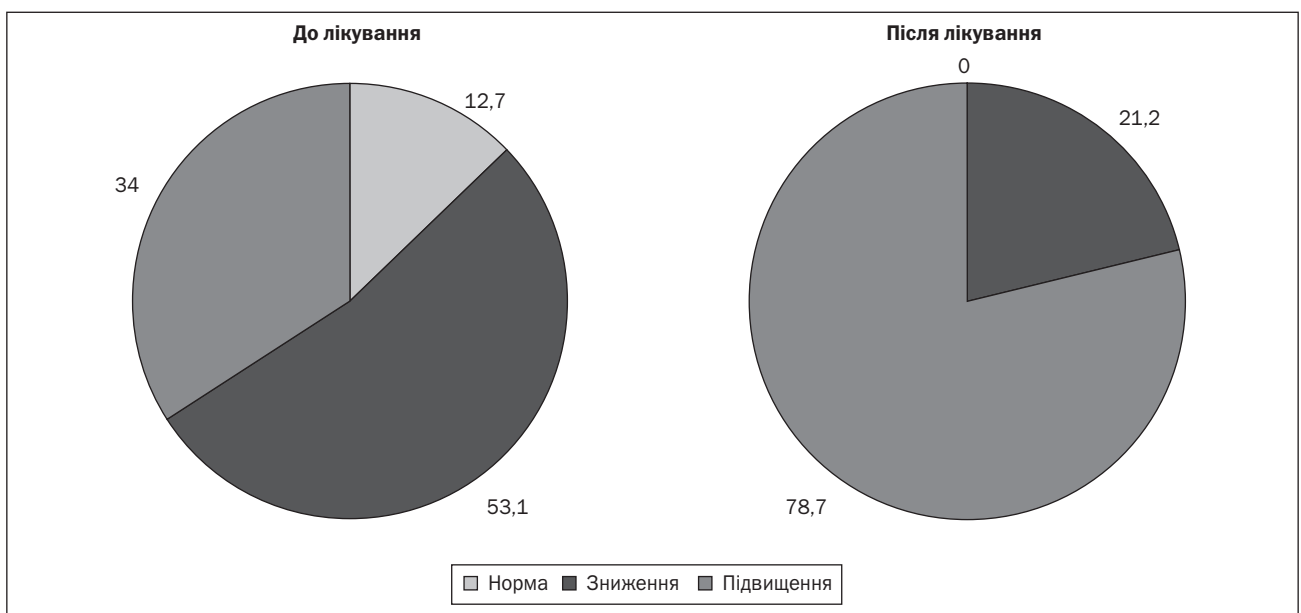


Рисунок 5. Динаміка самопочуття пацієнтів (тест САН) у процесі лікування препаратом Тенотен дитячий

зниження тону м'язової мускулатури бронхів. **Ергоферон** — препарат з протівірусною, протизапальною та антигістамінною дією.

Ергоферон має доведену високу протівірусну активність. Він діє на всі респіраторні віруси, у тому числі мікст-інфекції: вірус грипу, парагрипу, риновірус, коронавірус, респіраторно-синцитіальний вірус, герпесвіруси, аденовіруси, ротавіруси, ентеровіруси. Ергоферон застосовується в комплексній терапії бактеріальних інфекцій: псевдотуберкульоз, коклюш, іерсиніоз, пневмонія різноманітної етіології, включно з атипівими збудниками (*M.pneumoniae*, *S.pneumoniae*, *Legionella* spp.), використовується для профілактики бактеріальних ускладнень вірусних інфекцій, запобігаючи розвитку суперінфекцій. Причому він ефективний на будь-якій стадії захворювання і, за необхідності, у

гоферон застосовується в комплексній терапії бактеріальних інфекцій: псевдотуберкульоз, коклюш, іерсиніоз, пневмонія різноманітної етіології, включно з атипівими збудниками (*M.pneumoniae*, *S.pneumoniae*, *Legionella* spp.), використовується для профілактики бактеріальних ускладнень вірусних інфекцій, запобігаючи розвитку суперінфекцій. Причому він ефективний на будь-якій стадії захворювання і, за необхідності, у

Таблиця 2. Позитивна динаміка показників РЕГ у процесі лікування в основній і контрольній групах

| Ознака | Кровонаповнення | | Венозний відтік | | Ознаки внутрішньочерепної гіпертензії | |
|--------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------|
| | Основна група, абс. (%) | Контрольна група, абс. (%) | Основна група, абс. (%) | Контрольна група, абс. (%) | Основна група, абс. (%) | Контрольна група, абс. (%) |
| Позитивна динаміка | 12 (25,5) | 9 (19,1) | 20 (42,5) | 6 (12,7) | 8 (17,02) | 1 (2,1) |

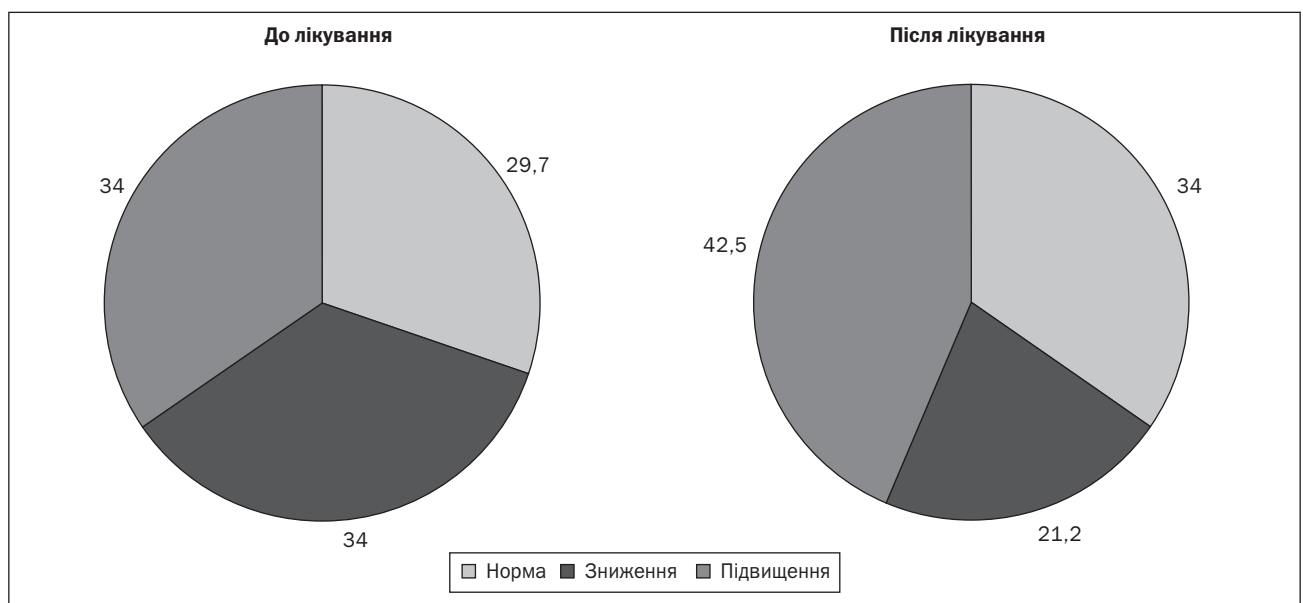


Рисунок 6. Динаміка активності пацієнтів (тест САН) у процесі лікування препаратом Тенотен дитячий

Таблиця 3. Основні нейропсихологічні порушення у хворих на ВД дітей до і після лікування препаратом Тенотен дитячий порівняно з групою контролю, абс. (%)

| Проба | Показник | Основна група (n = 30) | | Контрольна група (n = 30) | |
|--------------------------|---------------------------------------|------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|
| | | 1-й огляд (1-й день) | 2-й огляд (30-й день) | 1-й огляд (1-й день) | 2-й огляд (30-й день) |
| Моторні проби | Дзеркальність | 18 (60)* | 2 (6,7)* | 17 (56,7)* | 2 (6,7)* |
| | Уповільнене перемикання | 15 (50)* | 4 (13,3)* | 15 (50)* | 6 (20)* |
| | Порушення послідовності | 18 (60)* | 8 (26,7)* | 17 (56,7)* | 15 (50) |
| Сукцесивні проби | Порушення прямого запам'ятовування | 5 (16,7)* | 0 (0)* | 6 (20) | 4 (13,3) |
| | Порушення зворотного запам'ятовування | 7 (23,3) | 5 (16,7) | 8 (26,7) | 5 (16,7) |
| Графомоторні проби | Легкі порушення | 23 (76,7) | 18 (60) | 20 (66,7) | 15 (50) |
| Слухо-мовленнєва пам'ять | Порушення обсягу | 2 (6,7)* | 0 (0)* | 3 (10) | 2 (6,7) |
| | Порушення порядку | 5 (16,7) | 4 (13,3) | 7 (23,3) | 7 (23,3) |
| | Підвищене гальмування слідів | 7 (23,3) | 5 (16,7) | 9 (30) | 9 (30) |

Примітка: * — $p < 0,05$ — порівняння вірогідні для даних показників у групах між першим і другим оглядом.

комплексній терапії з антибіотиками **Ергоферон** — препарат з широким спектром протівірусної активності для лікування й профілактики ГРВІ та грипу.

Висока протівірусна активність підтверджена великою доказовою базою — подвійними сліпими плацебо-контрольованими дослідженнями: 7 публікацій у базі Кокрейна, одне міжнародне наглядове дослідження за участю 8411 пацієнтів, 6 рандомізованих контрольованих досліджень на Clinical Trials.go, одна публікація в International Journal of Infectious Diseases, 2016.

У дослідженні S.A. Tarasov et al. (2020) вивчався механізм дії антитіл ІФН-γ. Було доведено, що високі розведення щодо ІФН-γ АТ викликають конформаційні зміни ІФН-γ, покращують зв'язування ІФН-γ з рецептором ІФН-γ і збільшують виживання мишей з інфекцією грипу А.

Інтерферон-гамма впливає на вроджений та адаптивний імунітет проти вірусної і бактеріальної інфекції. Це обумовлено тим, що гамма-інтерферон є проти-запальним цитокіном, який надає захисну дію, індукуює імуномодулюючі реакції, активацію фагоцитів, диференціювання Th1-клітин, що забезпечує високу опірність імунної системи до інфекцій. Активні рецептори забезпечують швидшу реалізацію ефектів ІФН з мен-

шим навантаженням на організм. Антитіла в СМД до гамма-інтерферону підвищують продукцію ендогенних ІФН у 2 рази та чутливість рецепторів до ІФН на 53 %. Зміна конформації молекули ІФН-γ і рецептора призводить до підвищення функціональної активності ІФН-γ, що, у свою чергу, викликає підвищення вірус-індукованої продукції ІФН-γ і -α і підвищення ефективності зв'язування ІФН-γ з рецептором.

Ефективність препарату Ергоферон була продемонстрована в дослідженні, проведеному на базі клініки дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (Крамарьов С.О., 2016) за участю 60 дітей віком від 4 до 17 років із ГРВІ середнього ступеня тяжкості. Усіх учасників було розподілено на 2 групи: основна (n = 30) разом із комплексним лікуванням отримувала Ергоферон, контрольна (n = 30) — лише симптоматичну терапію. Результати дослідження продемонстрували нормалізуючі імуномодулюючі властивості препарату Ергоферон на тлі лікування, з перевагою саморегулюючого впливу: у дітей з початково низьким рівнем ІФН-γ спостерігалось підвищення його до показників вікової норми, у дітей із початково достатнім рівнем продукції ІФН він підтримувався на тих же значеннях. У контрольній групі

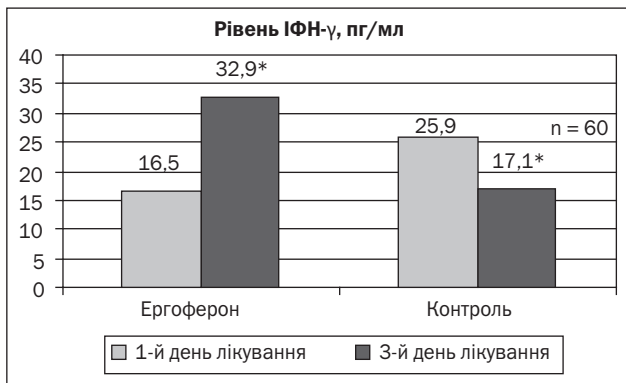


Рисунок 7. Ергоферон відновлює рівень ІФН-γ у пацієнтів з початково низькими показниками ІФН

Примітка: * — відмінності між показниками статистично значущі, $p < 0,05$.

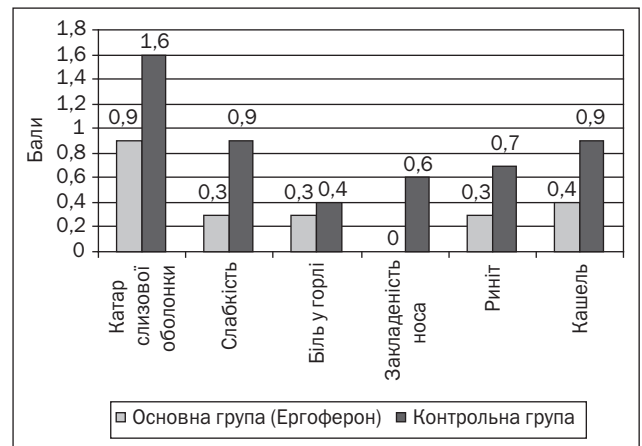


Рисунок 9. Вираженість основних симптомів ГРВІ через 2 дні лікування

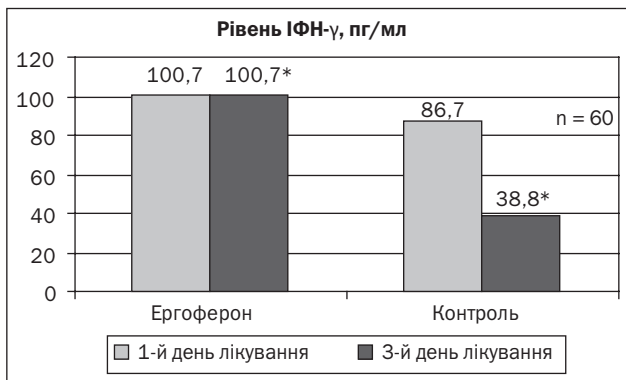


Рисунок 8. При початково високому рівні ІФН-γ застосування Ергоферону не призводить до посилення продукції ІФН

Примітка: * — відмінності між показниками статистично значущі, $p < 0,05$.

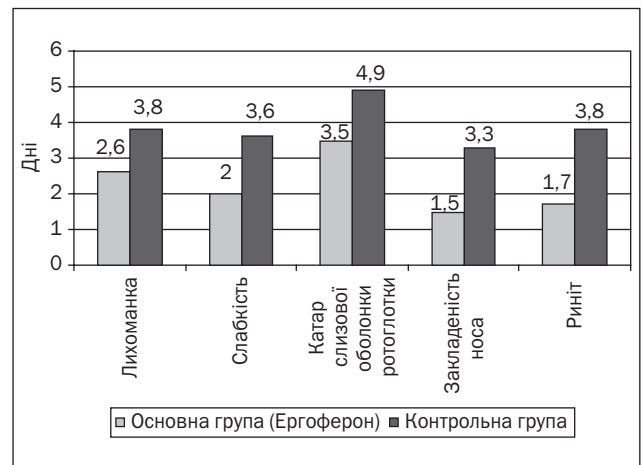


Рисунок 10. Тривалість збереження основних симптомів ГРВІ

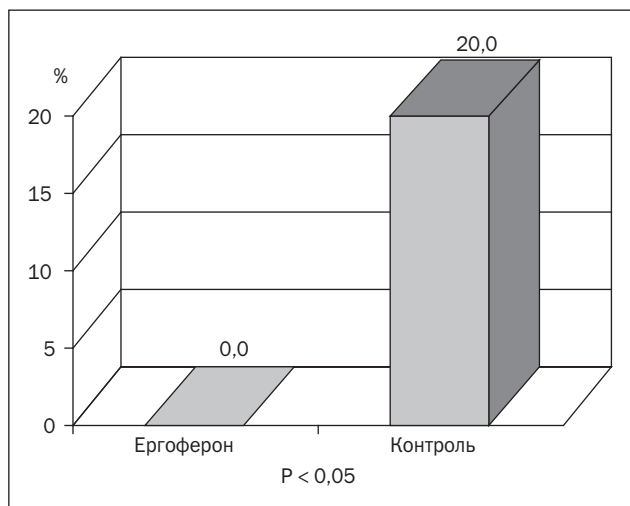


Рисунок 11. Ергоферон запобігає розвитку бактеріальних ускладнень

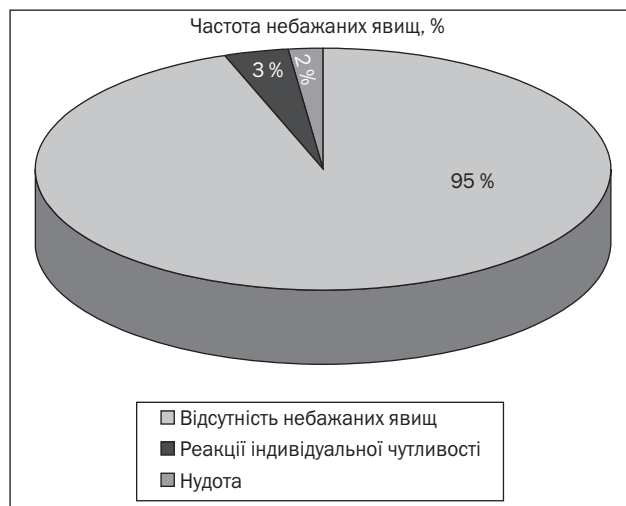


Рисунок 12. Ергоферон — високий профіль безпеки

спостерігалось зниження продукції ІФН- γ (рис. 7, 8). **Ергоферон має імунотропічну дію, не виснажуючи імунну систему.**

Скорочення термінів закладеності носа й риніту в пацієнтів основної групи також може бути пов'язане з наявністю в препараті Ергоферон антитіл до гістаміну, які модифікують гістамінзалежну активацію периферичних і центральних H1-рецепторів, зменшують проникність капілярів, що й призводить до скорочення тривалості й вираженості ринореї, набряку слизової оболонки носа й закладеності носа. Зменшення тривалості збереження інших симптомів ГРВІ у дітей основної групи зумовлене комплексним впливом складових препаратів Ергоферон. Протизапальна активність антитіл до гістаміну в складі Ергоферону доповнюється результатами впливу антитіл до ІФН-гамма й антитіл до CD4, які регулюють функціональну активність CD4-рецептора CD4 лімфоцитів, що, у свою чергу, призводить до нормалізації імунорегуляторного індексу CD4/CD8, а також субпопуляційного складу імунотропічних клітин (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20).

Ергоферон у 2 рази швидше зменшує вираженість основних симптомів ГРВІ: кашлю, риніту, закладеності носа (рис. 9).

Ергоферон більше ніж у 1,5 рази скорочує тривалість основних симптомів ГРВІ: лихоманки, слабкості, катаральних проявів (рис. 10).

Крім того, було доведено, що **Ергоферон запобігає розвитку бактеріальних ускладнень.** Навіть у дітей з

низьким вихідним рівнем інтерферонів, яких відносять до групи ризику розвитку тяжких форм ГРВІ, як і в дітей з достатнім рівнем інтерферонів, прийом Ергоферону запобігав приєднанню вторинної бактеріальної інфекції й розвитку ускладнень (рис. 11).

Доведено, що Ергоферон має високий профіль безпеки. У жодному контрольованому дослідженні Ергоферону не було зазначено значних небажаних явищ. Система фармаконагляду не зареєструвала значних небажаних явищ, у тому числі відстрочених (рис. 12).

Отже, для лікування ВД, різних психосоматичних та астенічних захворювань, у тому числі викликаних ГРЗ і стресом воєнного часу, ефективним методом є комплексне застосування Тенотену дитячого й Ергоферону. Тенотен чинить адаптивну, репаративну, нейропротекторну, антиастенічну, стреспротекторну й заспокійливу дію, а Ергоферон забезпечує протизапальний, антигістамінний, імунотропічний ефект. Схеми ефективного практичного застосування рекомендовані такі: епізодичні ГРЗ на фоні шкільної/соціально-воєнної дезадаптації — Ергоферон 5–10 днів, потім Тенотен — до 2 місяців; при частих ГРЗ і поведінкових порушеннях — Ергоферон 5–10 днів з переходом на профілактичну дозу 1 таблетка на день протягом 1–3 місяців + Тенотен (кілька курсів по 2 місяці).

Отримано/Received 09. 11. 2022

Рецензовано/Revised 24. 11. 2022

Прийнято до друку/Accepted 30. 11. 2022 ■



Вплив miR-155 грудного молока на стан здоров'я недоношених новонароджених

Резюме. *Актуальність.* Грудне молоко (ГМ) — важливе джерело мікроРНК (miR). МікроРНК мають високу стійкість до впливу ферментів шлунково-кишкового тракту і добре всмоктуються в кишечнику. Однією з найбільш представлених miR у ГМ є miR-155. На сьогодні практично не вивчений вплив miR-155 ГМ на стан здоров'я передчасно народжених немовлят. *Мета дослідження:* встановити вплив miR-155 ГМ на стан здоров'я недоношених новонароджених дітей. *Матеріали та методи.* Нами обстежено 74 новонароджених, які проходили лікування в неонатальних відділеннях. Нами визначено рівень miR-155 у ГМ 44 матерів дітей, які перебували на виключно грудному вигодовуванні (ГВ). Паралельно проводилось визначення експресії генів фактора транскрипції FOXP3 у зскрібку букальної слизової оболонки всіх новонароджених. Було виділено три групи порівняння: першу становили новонароджені до 37 тижнів гестації на ГВ (32 дитини); другу — недоношені новонароджені на штучному вигодовуванні (ШВ) (30 дітей); контрольну — доношені новонароджені на ГВ (12 дітей). *Результати.* Медіана гестаційного віку дітей 1-ї групи становила 33 (31; 34) тижнів; 2-ї — 32,5 (32; 35) тижня і була вищою в групі контролю ($p < 0,001$) — 40 (39; 41) тижнів. Неонатальна енцефалопатія як основний діагноз зустрічалась частіше серед доношених новонароджених ($p < 0,001$). Діти 1-ї та 2-ї груп суттєво не відрізнялись за частотою випадків респіраторного дистрес-синдрому й тривалістю необхідної респіраторної підтримки ($p > 0,05$). У 2-ї групі порівняно з 1-ю вірогідно частіше ($p < 0,05$) зустрічались прояви некротизуючого ентероколіту (НЕК): $30,0 \pm 8,4$ % проти $9,4 \pm 5,2$ %. Результати оцінки рівня експресії miR-155 у ГМ матерів 1-ї групи доводять перевищення відповідного показника в контрольній групі в середньому в 6,2 рази ($p < 0,001$). Аналіз рівня FOXP3 у зскрібку букальної слизової оболонки немовлят показав, що в усіх недоношених дітей рівень FOXP3 був вірогідно нижчий, ніж у доношених ($< 0,001$). Проте в немовлят 2-ї групи експресія цього фактора була найнижчою ($< 0,001$): 0,08 (0,04; 0,16) ум.од. у 2-ї групі проти 0,21 (0,14; 0,38) ум.од. у 1-ї групі. Нами виявлено прямий помірний зв'язок між рівнями експресії miR-155 ГМ і експресією FOXP3 у клітинах слизової оболонки недоношених новонароджених, які перебували на ГВ: $r = 0,442$ ($p = 0,014$). Нами встановлено вірогідне зниження експресії FOXP3 у дітей з виявленим НЕК (0,11 (0,04; 0,25) ум.од.) порівняно з новонародженими без такої патології (0,22 (0,09; 0,91) ум.од.) ($p < 0,05$). *Висновки.* Результати дослідження підтверджують меншу кількість випадків НЕК серед недоношених дітей на ГВ. ГМ матерів, чий діти народились передчасно, має вищий рівень експресії miR-155, що сприяє експресії FOXP3 слизових оболонок. Отже, miR-155 ГМ вірогідно стимулює дозрівання й підтримує рівень T-reg-клітин слизових оболонок, що перешкоджає розвитку НЕК у недоношених немовлят.

Ключові слова: miR-155; FOXP3; недоношені діти; некротизуючий ентероколіт

Актуальність

Молоко матері — єдиний природний фактор, вплив якого на стан дитини неможливо переоцінити. На сьогодні доведено, що серед великої кількості біологічно активних агентів жіночого молока мікроРНК (miR)

являють собою ключову групу безпосередніх негативних регуляторів трансляції білка або активаторів деградації мРНК. МікроРНК зв'язують комплементарні послідовності вихідної ділянки в 3'-нетрансльованих локусах специфічних мРНК-мішеней, що призводить

до пригнічення продукції білка. Кожна miR має потенціал репресії декількох мРНК-мішеней [1, 2].

Вважають, що головними клітинами, які продукують miR і насичують ними грудне молоко, є клітини молочної залози й імунцити. Найбільш висока концентрація в грудному молоці характерна для let-7a-5p, let-7b-5p, let-7f-5p, miR-21-5p, miR-22-3p, miR-30a-5p, miR-30d-5p, miR-146b-5p, miR-148a-3p, miR-155, miR-200a-3p [3–7].

МікроРНК мають високу стійкість до впливу ферментів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і добре всмоктуються в кишечнику. Вважають, що після потрапляння в організм дитини вони інгібують експресію ключових факторів транскрипції імунцитів і мають прямий вплив на функціонування імунної системи [8, 9]. МікроРНК 155 є представником групи miR, які мають значний вплив на стан імунної системи. Встановлено, що miR-155 є регулятором активності запального процесу [10].

На сьогодні практично не вивчений вплив miR-155 грудного молока матері на стан здоров'я передчасно народжених немовлят.

Мета дослідження: встановити вплив miR-155 грудного молока матері на стан здоров'я новонароджених недоношених дітей.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось у рамках науково-дослідної роботи «Прогнозування розвитку дитячих захворювань, асоційованих з цивілізацією» (номер держреєстрації 0120U101324) кафедри педіатрії І та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету. Дослідження проведено згідно із сучасними науковими стандартами, передбачено заходи щодо забезпечення здоров'я пацієнта, дотримання його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Загальної декларації про біоетику і права людини ЮНЕСКО, відповідних законодавчих актів України (Конституції України (ст. 3, 21, 24, 28, 32), Основ законодавства України про охорону здоров'я (ст. 43.1, 44.1), Закону України «Про лікарські засоби» (ст. 7, 8)).

Дослідження проводили на базі відділення для постінтенсивного догляду й виходжування новонароджених Комунального підприємства «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром» ДОР» і відділення для недоношених новонароджених Комунального некомерційного підприємства «Міська багатопрофільна клінічна лікарня матері та дитини ім. проф. М.Ф. Руднева» Дніпровської міської ради за 2021–2022 роки.

Для досягнення поставленої мети було залучено 74 дитини й відібрані зразки грудного молока 44 матерів, діти яких були в групі спостереження й перебували на грудному вигодовуванні. *Критеріями включення* були: виключно грудне (ГВ) або виключно штучне вигодовування (ШВ) з моменту народження, вік на момент обстеження до 21 дня. *Критерії виключення:* тяжкий і клінічно нестабільний стан новонароджених; змішане

харчування або зміна харчування в анамнезі; вік немовляти понад 21 день; наявність запальних захворювань матері, що потребували медикаментозного втручання; наявність запальних ознак запалення слизової оболонки ротової порожнини, носо- і ротоглотки немовлят; змішане харчування дитини.

Нами було відібрано 3 групи дітей:

— перша група — 32 дитини, які народились передчасно і мали виключно грудне вигодовування, і 32 їхні матері (ГВ);

— друга група — 30 дітей, які народились передчасно і годувались виключно адаптованими сумішами (ШВ);

— контрольна група — 12 доношених новонароджених дітей на виключно грудному вигодовуванні і 12 їхніх матерів.

Причиною початку ШВ у всіх випадках була гіпогалактия матері.

Молекулярно-генетичні методи дослідження включали визначення експресії генів фактора транскрипції FOX P3 (Forkhead Box P3) у зскрібку букальної слизової оболонки новонароджених, визначення екстрацелюлярної miR-155 грудного молока матерів методом полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу. Для визначення мікроРНК використовували сертифікований набір Applied Biosystems™ TaqMan™ Small RNA Assays. Для статистичного аналізу розраховано нормалізовані рівні експресії miR-155 у грудному молоці матерів першої групи та експресії FOX P3 слизових оболонок немовлят 1-ї і 2-ї груп дослідження щодо групи контролю, де рівень експресії визначених факторів прийнято за 1.

Молекулярно-генетичні методи дослідження проведено в сертифікованій лабораторії PCR lab Interdepartmental Training and Research Laboratory (ITRL) Тернопільського національного медичного університету, яку очолює д.м.н., проф. кафедри мікробіології, вірусології та імунології Олександр Камишний.

Статистичну обробку результатів здійснено за допомогою програмного продукту Statistica 6.1 (StatSoft Inc., серійний номер AGAR909E415822FA). Аналіз отриманих даних з оцінкою статистичної вірогідності відмінностей проведено за допомогою параметричних і непараметричних методів статистики. За умови нормального розподілу кількісних даних (критерій Шапіро — Уїлка) використовували середню арифметичну (M), її стандартну похибку ($\pm m$), дисперсійний аналіз ANOVA з апостеріорним порівнянням за критерієм Тьюкі, при аномальному розподілі — медіану (Me) з міжквартильним розмахом (25 %; 75 %), непараметричний аналіз Краскела — Уолліса з попарним порівнянням за критерієм Данна і Манна — Уїтні. Для характеристики й порівняння відносних величин використовували показник частоти з похибкою ($F \pm m$ %), критерій згоди Пірсона (χ^2) і двосторонній точний критерій Фішера. Оцінку зв'язків між різними факторами проводили за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (r). Критичний рівень статистичної значущості при перевірці всіх нульових гіпотез прийнято рівним 0,05 (5 %).

Результати

Новонароджені діти основної і контрольної груп суттєво відрізнялись за гестаційним віком і антропометричними показниками ($p < 0,001$). Медіана гестаційного віку дітей першої групи становила 33 (31; 34) тижні, другої — 32,5 (32; 35) тижня, у той час як у групі контролю вона становила 40 (39; 41) тижнів. Також відрізнявся вік немовлят на момент забору матеріалу й термін перебування пацієнтів у стаціонарі. Середній вік доношених дітей на момент забору матеріалу був вірогідно менший, ніж дітей 1-ї і 2-ї груп ($p < 0,05$): 6,5

(5,5; 7,0) дня проти 9,0 (6,5; 13,5) дня в 1-й групі і 11,5 (7,0; 16,0) дня у 2-й групі, що можливо пояснити швидшою адаптацією і стабільним станом дітей контрольної групи. Відмінностей між способами розродження в групах порівняння не було ($p > 0,05$).

Особливості клініко-анамнестичних даних відображено в табл. 1.

Діти 1-ї, 2-ї і контрольної груп суттєво не відрізнялись за результатами оцінки за шкалою Апгар ($p > 0,05$). У 1-й і 2-й групах не було різниці в частоті випадків респіраторного дистрес-синдрому ($p > 0,05$).

Таблиця 1. Клініко-анамнестичні особливості груп порівняння

| Показник | Групи дослідження | | | Значимість різниці між групами |
|---|-------------------|-------------------|---------------------|---|
| | 1-ша (n = 32) | 2-га (n = 30) | Контрольна (n = 12) | |
| Гестаційний вік, тижні, Me (25 %; 75 %) | 33 (31; 34) | 32,5 (32; 35) | 40 (39; 41) | $p_{1-2} = 1,00$ $p_{1-к} < 0,001$ $p_{2-к} < 0,001$ |
| Маса тіла при народженні, г, Me (25 %; 75 %) | 1925 (1490; 2200) | 1890 (1450; 2250) | 3600 (3050; 4100) | $p_{1-2} = 1,00$ $p_{1-к} < 0,001$ $p_{2-к} < 0,001$ |
| ОАШ 1 хв, бал, Me (25 %; 75 %) | 6 (4; 7) | 6 (5; 7) | 6 (5; 7) | $p_{1-2} = 0,818$ $p_{1-к} = 1,00$ $p_{2-к} = 1,00$ |
| ОАШ 5 хв, бал, Me (25 %; 75 %) | 6 (5,5; 7) | 7 (6; 7) | 7 (6; 7) | $p_{1-2} = 0,132$ $p_{1-к} = 0,201$ $p_{2-к} = 1,00$ |
| Вік на момент забору матеріалу, дні, Me (25 %; 75 %) | 9,0 (6,5; 13,5) | 11,5 (7,0; 16,0) | 6,5 (5,5; 7,0) | $p_{1-2} = 1,00$ $p_{1-к} = 0,043$ $p_{2-к} = 0,005$ |
| Початок ентерального годування, дні, Me (25 %; 75 %) | 1 (1; 1) | 1 (1; 3) | 1 (1; 1) | $p_{1-2} = 0,008$ $p_{1-к} = 1,00$ $p_{2-к} = 0,081$ |
| Оперативне розродження (КР), n/(F ± m %) | 12/(37,5 ± 8,6) | 17/(56,7 ± 9,0) | 4/(33,3 ± 13,6) | $p_{1-2} = 0,131^{\dagger}$ $p_{1-к} = 0,798$ $p_{2-к} = 0,172$ |
| РДС, n/(F ± m %) | 21/(65,6 ± 8,4) | 15/(50,0 ± 9,1) | – | $p_{1-2} = 0,303^{\circ}$ $p_{1-к} < 0,001$ $p_{2-к} = 0,003$ |
| Загальна тривалість респіраторної підтримки, дні, Me (25 %; 75 %) | 3 (1; 11) | 2 (1; 6) | 2 (1; 6) | $p_{1-2} = 1,00$ $p_{1-к} = 0,673$ $p_{2-к} = 1,00$ |
| НЕК, n/(F ± m %) | 3/(9,4 ± 5,2) | 9/(30,0 ± 8,4) | – | $p_{1-2} = 0,041^{\circ}$ $p_{1-к} = 0,551$ $p_{2-к} = 0,041$ |
| Неонатальна енцефалопатія, n/(F ± m %) | 10/(31,3 ± 8,2) | 9/(30,0 ± 8,4) | 11/(91,7 ± 8,0) | $p_{1-2} = 1,00$ $p_{1-к} < 0,001$ $p_{2-к} < 0,001$ |
| Тривалість перебування в стаціонарі, дні, Me (25 %; 75 %) | 19,5 (13; 32) | 31,5 (13; 38) | 11,0 (9,5; 13,5) | $p_{1-2} = 0,359$ $p_{1-к} = 0,004$ $p_{2-к} < 0,001$ |

Примітки: † — за критерієм χ^2 Пірсона; $^{\circ}$ — за двостороннім точним критерієм Фішера, в інших випадках — за критерієм Данна; p_{1-2} , $p_{1-к}$, $p_{2-к}$ — рівень статистичної значимості відмінностей показників між відповідними групами: 1-ша, 2-га, контрольна; ОАШ — оцінювання за шкалою Апгар; КР — кесарів розтин; РДС — респіраторний дистрес-синдром; НЕК — некротизуючий ентероколіт.

Новонароджені в усіх групах не мали відмінностей у тривалості необхідної респіраторної підтримки. У дітей 1-ї і 2-ї груп різниці в частоті цієї патології як основної не було ($p > 0,05$). Тривалість перебування в стаціонарі була довшою в групах недоношених дітей ($p < 0,01$), що пов'язано з особливостями розвитку й адаптації пацієнтів цих груп.

Розвиток клініки некротизуючого ентероколіту (НЕК) вірогідно частіше спостерігався в групі недоношених новонароджених на штучному вигодовуванні ($p < 0,05$).

При оцінці рівня miR-155 у грудному молоці матерів 1-ї групи встановлено, що він перевищував відповідний показник у контрольній групі в 0,5–15,3 раза, у середньому в 6,2 раза ($p < 0,001$). Аналіз експресії FOXP3 у зскрібку букальної слизової оболонки немовлят показав, що в усіх недоношених дітей відносний рівень експресії FOXP3 був суттєво нижчим, ніж у доношених ($p < 0,001$) (табл. 2).

Проте в новонароджених, які перебували на штучному вигодовуванні, нормалізована експресія цього фактора була найнижчою ($p < 0,001$): так, у дітей 1-ї підгрупи вона становила 0,21 (0,14; 0,38) ум.од., а в дітей 2-ї підгрупи — 0,08 (0,04; 0,16) ум.од. (рис. 1).

За результатами кореляційного аналізу встановлено прямий помірний зв'язок між рівнями експресії miR-155 грудного молока матері та гена FOXP3 у клітинах слизової оболонки недоношених новонароджених, які перебували на ГВ: $r = 0,442$ ($p = 0,014$) (рис. 2).

Нами досліджено взаємозв'язок між експресією FOXP3⁺ Трег у зскрібку букальної слизової оболонки і розвитком НЕК у недоношених новонароджених. Встановлено вірогідне зниження експресії FOXP3 у дітей з виявленим НЕК (0,11 (0,04; 0,25) ум.од.) порівняно з новонародженими без такої патології (0,22 (0,09; 0,91) ум.од.) при $p = 0,038$ за критерієм Манна — Уїтні. Від'ємний коефіцієнт кореляції підтверджує наявність оберненого зв'язку між даними факторами — $r = -0,246$ ($p = 0,037$).

Обговорення

Відомо, що в недоношених дітей відмічається більш високий ризик розвитку НЕК, який характеризується запаленням

кишечника й розвивається в 5–20 % немовлят, які народились передчасно [11, 12]. Патолофізіологічною основою розвитку НЕК у недоношених дітей є TLR4-асоційований запальний процес слизової оболонки кишечника [13].

Нами продемонстровано, що вірогідно більша кількість випадків з клінічними ознаками НЕК спостерігалась у групі недоношених, які отримували суміш із народження. Такі результати підтверджують дані світових літературних джерел про нижчий ризик розвитку НЕК у дітей на ГВ [14–18]. У проведеному дослідженні нами виявлена вірогідно вища концентрація імуномодуючої miR-155 у грудному молоці матерів дітей, які народились передчасно, порівняно з концентрацією в грудному молоці матерів, діти яких народились відповідно до очікуваного строку. Високий рівень miR-155 у грудному молоці матері поєднувався з посиленою експресією FOXP3 у букальному епітелії новонароджених недоношених дітей ($p < 0,001$).

Доведено, що miR-155 має значний імуномодуючий вплив. Зокрема, miR-155 пригнічує активність TLR4/Myd88/IRAK1/NF-κB-асоційованого прозапального сигналу за рахунок інгібування експресії кінази 1, що асоційована з рецептором інтерлейкіну-1 (interleukin 1 receptor associated kinase 1 — IRAK1) у кишечнику новонародженого [13]. Проте, згідно з даними інших дослідників, miR-155 може сприяти розвитку TLR-асоційованого запального процесу кишечника [19]. МікроРНК-155 інгібує експресію ключової адаптерної молекули TLR/IL-1 сигнального шляху TAB2 і пригнічує спроможність дендритних клітин моноцитарного походження виробляти IL-1β у відповідь на LPS-опосередковану активацію [20].

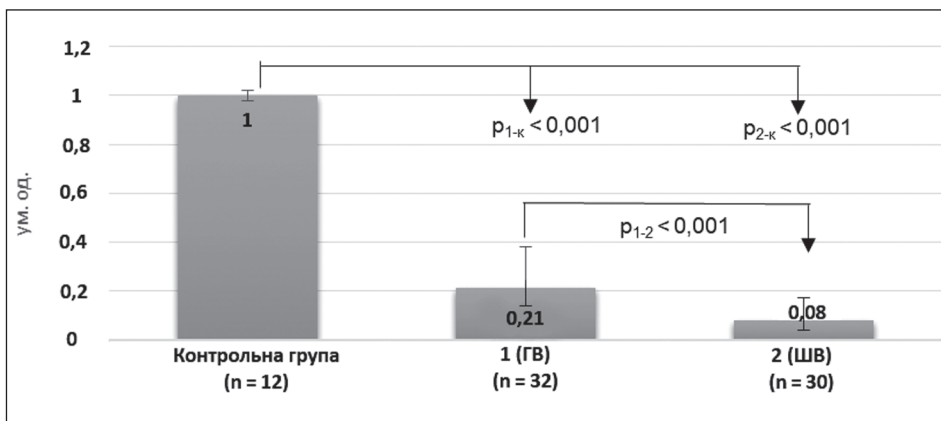


Рисунок 1. Середні рівні нормалізованих показників експресії гена FOXP3 у клітинах букального епітелію недоношених немовлят

Таблиця 2. Рівні miR-155 у грудному молоці матері та експресії FOXP3 у зскрібку букальної слизової оболонки новонароджених

| Показник | Групи дослідження | | | Значимість різниці між групами |
|--------------------------|--------------------|--------------------|------------|---|
| | 1-ша | 2-га | Контрольна | |
| miR-155, Ме (25 %; 75 %) | 6,2 (4,1; 9,2) | – | 1,0 | $p_{1-k} < 0,001$ |
| FOXP3, Ме (25 %; 75 %) | 0,212 (0,14; 0,38) | 0,078 (0,04; 0,16) | 1,0 | $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-k} < 0,001$ $p_{2-k} < 0,001$ |

Літературні джерела свідчать, що miR-155 є однією з miR, які беруть участь у процесі диференціювання наївних Т-лімфоцитів. Численні свідчення підтверджують сприяння miR-155 розвитку Treg-клітин, яким притаманна експресія фактора транскрипції FOXP3 і які визначають рівень імунологічної толерантності [21].

Згідно з результатами експериментальних досліджень, miR-155 необхідна для підтримання гомеостазу Treg-клітин і їхньої конкурентної спроможності. Доведено, що miR-155 пригнічує експресію негативного регулятора передачі цитокинового сигналу (suppressor of cytokine signaling 1 — SOCS1). МікроРНК-155-опосередковане інгібування експресії SOCS1 в акти-

вованих CD4⁺ Т-клітинах сприяє принаймні частковій активації сигнальних шляхів IL-2/STAT5 і IL-6/STAT3 та індукції цитодиференціювання наївних Th-клітин у Treg- і Th₁₇-клітини. Інгібування miR-155 експресії SOCS1 призводить до експресії рецептора IL-2 Treg-клітинами. Отже, miR-155 відіграє ключову роль у підвищенні чутливості Treg-клітин до їхнього основного фактора виживання й росту — IL-2. МікроРНК-155 сприяє посиленню експресії фактора транскрипції FOXP3, що визначає диференціювання Treg-клітин. У свою чергу, Treg-клітини спроможні інгібувати активність ефektorних Т-клітин. Делеція гена *miR-155* призводить до зменшення кількості Treg-клітин у тимусі й периферичних тканинах мишей [22–25].

МікроРНК-155 визнана однією з найбільш висококонцентрованих miR у Treg-клітинах. Фактор транскрипції FOXP3 сприяє експресії miR-155, яка забезпечує ефективне фосфорилування STAT5 у присутності обмеженої кількості IL-2 і таким чином підвищує рівень пристосування субпопуляції Treg-клітин у конкурентному середовищі [22, 26]. Необхідно підкреслити, що miR-155 не індукує вивільнення IL-10 і TGF-β₁ Treg-клітинами [23].

З іншого боку, miR-155 являє собою прозапальний фактор, який, пригнічуючи експресію SOCS1, підвищує продукцію прозапальних цитокинів і хемокінів, посилюючи активність запального процесу. МікроРНК-155-опосередковане інгібування SOCS1 сприяє активації фактора транскрипції STAT3 і продукції IL-17, IL-22 [27–29].

Аналіз отриманих результатів дає підстави вважати, що miR-155 грудного молока матері перешкоджає розвитку запального процесу в кишечнику недоношених новонароджених дітей за рахунок підтримання Treg-клітин. На нашу думку, інгібування експресії SOCS1

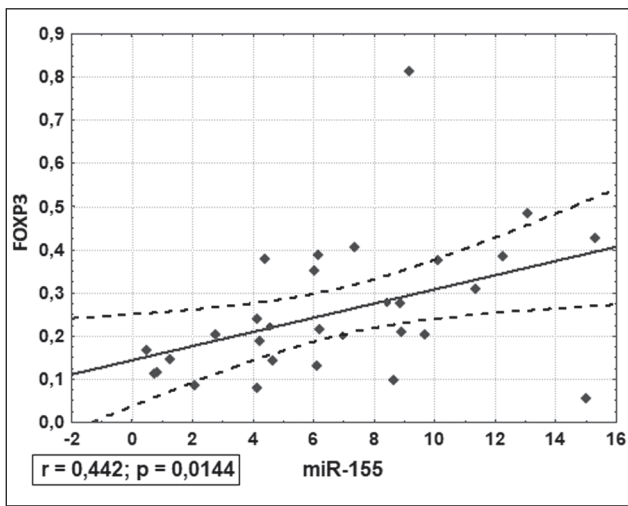


Рисунок 2. Взаємозв'язок між відносними рівнями експресії miR-155 грудного молока матері та гена FOXP3 у клітинах слизової оболонки недоношених новонароджених, які перебували на ГВ

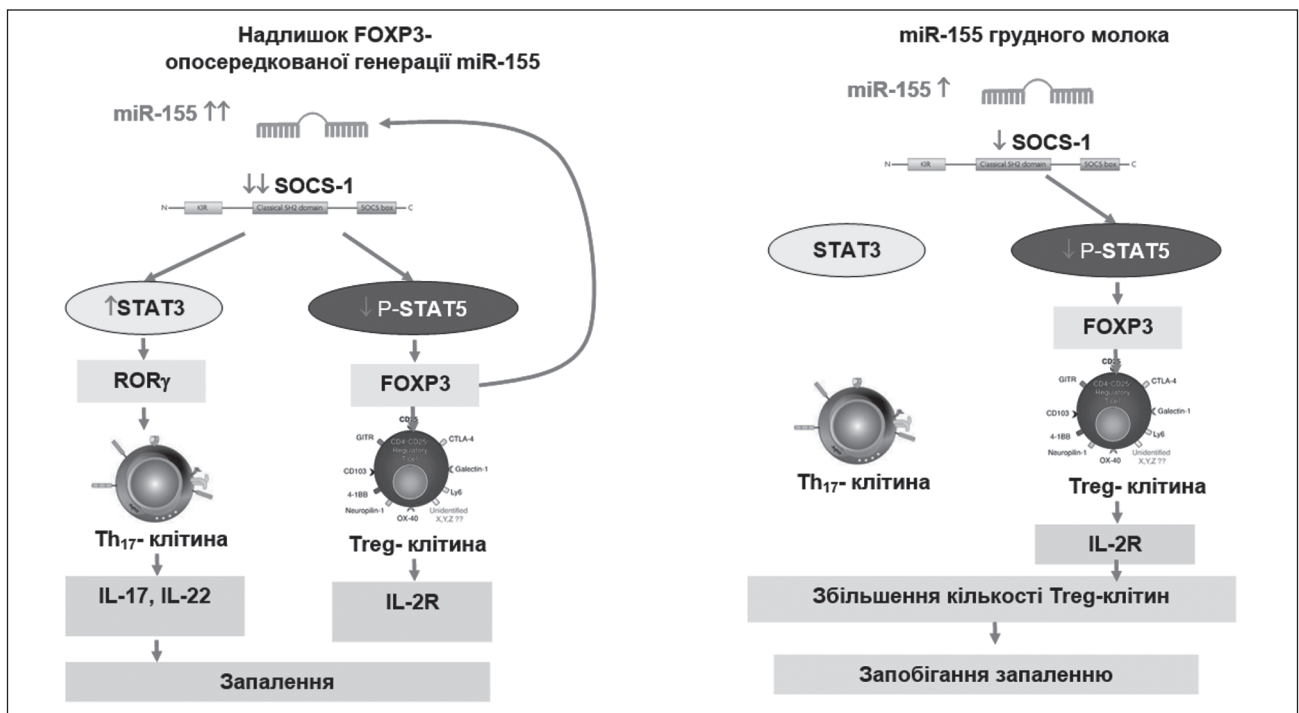


Рисунок 3. Вплив ендогенної та екзогенної miR-155 на розвиток запалення

через вплив miR-155 грудного молока матері індукує експресію IL-2R Трег-клітин. Проте кількість miR-155, що потрапляє в організм дитини з грудним молоком матері, не викликає такого пригнічення експресії SOCS1, яке б могло призвести до активації експресії прозапальних цитокінів і хемокінів, що спостерігається при FOXP3-опосередкованій генерації (рис. 3).

Отже, miR-155 грудного молока матері має протекторні властивості й запобігає розвитку НЕК у недоношених новонароджених.

Висновки

1. У недоношених новонароджених на грудному вигодовуванні рідше спостерігається розвиток клініки НЕК.

2. У грудному молоці матерів недоношених новонароджених концентрація miR-155 вища порівняно з грудним молоком матерів, діти яких народились відповідно до очікуваного терміну гестації.

3. Рівень експресії FOXP3 у слизових оболонках недоношених дітей нижче, ніж у доношених. Проте найнижча експресія FOXP3 спостерігається в недоношених дітей на штучному вигодовуванні.

4. Нижча експресія FOXP3 відмічається в новонароджених з ознаками НЕК.

5. МікроРНК-155 грудного молока матері сприяє експресії фактора транскрипції FOXP3, що, у свою чергу, вірогідно підвищує рівень диференційованих Трег-клітин у слизових оболонках ШКТ, що сприяє посиленню імунної толерогенності й перешкоджає розвитку запальної реакції в кишечнику.

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

Список літератури

- Zempeni J., Sukreet S., Zhou F., Wu D., Mutai E. Milk-Derived Exosomes and Metabolic Regulation. *Annu. Rev. Anim. Biosci.* 2019 Feb 15. 7. 245-262. doi: 10.1146/annurev-animal-020518-115300. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30285461.
- Carr L.E., Virmani M.D., Rosa F., Munblit D., Matazel K.S., Eloomly A.A., Yeruva L. Role of Human Milk Bioactives on Infants' Gut and Immune Health. *Front. Immunol.* 2021 Feb 12. 12. 604080. doi: 10.3389/fimmu.2021.604080. PMID: 33643310; PMCID: PMC7909314.
- Golan-Gerstl R., Elbaum Shiff Y., Moshayoff V., Schechter D., Leshkowitz D., Reif S. Characterization and biological function of milk-derived miRNAs. *Mol. Nutr. Food Res.* 2017 Oct. 61(10). doi: 10.1002/mnfr.201700009. Epub 2017 Jul 31. PMID: 28643865.
- Toscano M., De Grandi R., Grossi E., Drago L. Role of the Human Breast Milk-Associated Microbiota on the Newborns' Immune System: A Mini Review. *Front. Microbiol.* 2017 Oct 25. 8. 2100. doi: 10.3389/fmicb.2017.02100. PMID: 29118752; PMCID: PMC5661030.
- Rubio M., Bustamante M., Hernandez-Ferrer C., Fernandez-Orth D., Pantano L., Sarría Y. et al. Circulating miRNAs, isomiRs and small RNA clusters in human plasma and breast milk. *PLoS One.* 2018 Mar 5. 13(3). e0193527. doi: 10.1371/journal.pone.0193527. PMID: 29505615; PMCID: PMC5837101.
- Tingö L., Ahlberg E., Johansson L., Pedersen S.A., Chawla K., Sætrum P. et al. Non-Coding RNAs in Human Breast Milk: A Systematic Review. *Front. Immunol.* 2021 Sep 1. 12. 725323. doi: 10.3389/fimmu.2021.725323. PMID: 34539664; PMCID: PMC8440964.

7. Lokossou G.A.G., Kouakanou L., Schumacher A., Zenclusen A.C. Human Breast Milk: From Food to Active Immune Response With Disease Protection in Infants and Mothers. *Front. Immunol.* 2022 Apr 5. 13. 849012. doi: 10.3389/fimmu.2022.849012. PMID: 35450064; PMCID: PMC9016618.

8. Rodríguez-Galán A., Fernández-Messina L., Sánchez-Madrid F. Control of Immunoregulatory Molecules by miRNAs in T Cell Activation. *Front. Immunol.* 2018 Sep 25. 9. 2148. doi: 10.3389/fimmu.2018.02148. PMID: 30319616; PMCID: PMC6167432.

9. Hatmal M.M., Al-Hatamleh M.A.I., Olaimat A.N., Alshaer W., Hasan H., Albakri K.A. et al. Immunomodulatory Properties of Human Breast Milk: MicroRNA Contents and Potential Epigenetic Effects. *Biomedicine.* 2022 May 24. 10(6). 1219. doi: 10.3390/biomedicine10061219. PMID: 35740242; PMCID: PMC9219990.

10. Mahesh G., Biswas R. MicroRNA-155: A Master Regulator of Inflammation. *J. Interferon Cytokine Res.* 2019 Jun. 39(6). 321-330. doi: 10.1089/jir.2018.0155. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30998423; PMCID: PMC6591773.

11. Cuna A., George L., Sampath V. Genetic predisposition to necrotizing enterocolitis in premature infants: Current knowledge, challenges, and future directions. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2018 Dec. 23(6). 387-393. doi: 10.1016/j.siny.2018.08.006. Epub 2018 Aug 18. PMID: 30292709; PMCID: PMC6626706.

12. Alsaied A., Islam N., Thalib L. Global incidence of Necrotizing Enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2020 Jul 13. 20(1). 344. doi: 10.1186/s12887-020-02231-5. PMID: 32660457; PMCID: PMC7359006.

13. Yu W., Haque I., Venkatraman A., Menden H.L., Mabry S.M., Roy B.C. et al. SIGIRR Mutation in Human Necrotizing Enterocolitis (NEC) Disrupts STAT3-Dependent microRNA Expression in Neonatal Gut. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2022. 13(2). 425-440. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.09.009. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34563711; PMCID: PMC8688179.

14. Patel A.L., Kim J.H. Human milk and necrotizing enterocolitis. *Semin. Pediatr. Surg.* 2018 Feb. 27(1). 34-38. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2017.11.007. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29275815.

15. Thai J.D., Gregory K.E. Bioactive Factors in Human Breast Milk Attenuate Intestinal Inflammation during Early Life. *Nutrients.* 2020 Feb 23. 12(2). 581. doi: 10.3390/nu12020581. PMID: 32102231; PMCID: PMC7071406.

16. Carrillo-Lozano E., Sebastian-Valles F., Knott-Torcal C. Circulating microRNAs in Breast Milk and Their Potential Impact on the Infant. *Nutrients.* 2020. 12(10). 3066. Published 2020 Oct 8. doi: 10.3390/nu12103066.

17. Melnik B.C., Stremmel W., Weiskirchen R., John S.M., Schmitz G. Exosome-Derived MicroRNAs of Human Milk and Their Effects on Infant Health and Development. *Biomolecules.* 2021. 11. 851. <https://doi.org/10.3390/biom11060851>.

18. Guo M.M., Zhang K., Zhang J.H. Human Breast Milk-Derived Exosomal miR-148a-3p Protects Against Necrotizing Enterocolitis by Regulating p53 and Sirtuin 1. *Inflammation.* 2022 Jun. 45(3). 1254-1268. doi: 10.1007/s10753-021-01618-5. Epub 2022 Jan 29. PMID: 35091894.

19. Guo J., Liao M., Wang J. TLR4 signaling in the development of colitis-associated cancer and its possible interplay with microRNA-155. *Cell. Commun. Signal.* 2021 Sep 3. 19(1). 90. doi: 10.1186/s12964-021-00771-6. PMID: 34479599; PMCID: PMC8414775.

20. Ceppi M., Pereira P.M., Dunand-Sauthier I., Barras E., Reith W., Santos M.A., Pierre P. MicroRNA-155 modulates the inter-

leukin-1 signaling pathway in activated human monocyte-derived dendritic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009 Feb 24. 106(8). 2735-40. doi: 10.1073/pnas.0811073106. Epub 2009 Feb 4. PMID: 19193853; PMID: PMC2650335.

21. Alivernini S., Gremese E., McSharry C., Tolusso B., Ferraccioli G., McInnes I.B., Kurowska-Stolarska M. MicroRNA-155 at the Critical Interface of Innate and Adaptive Immunity in Arthritis. *Front. Immunol.* 2018 Jan 5. 8. 1932. doi: 10.3389/fimmu.2017.01932. PMID: 29354135; PMID: PMC5760508.

22. Lu L.F., Thai T.H., Calado D.P., Chaudhry A., Kubo M., Tanaka K. et al. Foxp3-dependent microRNA155 confers competitive fitness to regulatory T cells by targeting SOCS1 protein. *Immunity.* 2009 Jan 16. 30(1). 80-91. doi: 10.1016/j.immuni.2008.11.010. PMID: 19144316; PMID: PMC2654249.

23. Yao R., Ma Y.L., Liang W., Li H.H., Ma Z.J., Yu X., Liao Y.H. MicroRNA-155 modulates Treg and Th17 cells differentiation and Th17 cell function by targeting SOCS1. *PLoS One.* 2012. 7(10). e46082. doi: 10.1371/journal.pone.0046082. Epub 2012 Oct 16. PMID: 23091595; PMID: PMC3473054.

24. Kunze-Schumacher H., Krueger A. The Role of MicroRNAs in Development and Function of Regulatory T Cells — Lessons for a Better Understanding of MicroRNA Biology. *Front. Immunol.* 2020 Sep 9. 11. 2185. doi: 10.3389/fimmu.2020.02185. PMID: 33013919; PMID: PMC7509487.

25. Weinberg S.E., Singer B.D. Toward a Paradigm to Distinguish Distinct Functions of FOXP3+ Regulatory T Cells. *Immunohorizons.* 2021

Dec 10. 5(12). 944-952. doi: 10.4049/immunohorizons.2100046. PMID: 34893512; PMID: PMC8691855.

26. Naqvi R.A., Datta M., Khan S.H., Naqvi A.R. Regulatory roles of MicroRNA in shaping T cell function, differentiation and polarization. *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2022 Apr. 124. 34-47. doi: 10.1016/j.semcdb.2021.08.003. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34446356.

27. Xu M., Zuo D., Liu X., Fan H., Chen Q., Deng S. et al. MiR-155 contributes to Th17 cells differentiation in dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis mice via Jarid2. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017 Jun 17. 488(1). 6-14. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.04.143. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28461115.

28. Motaie J., Yaghmaie M., Ahmadvand M., Pashaiefar H., Kerachian M.A. MicroRNAs as Potential Diagnostic, Prognostic, and Predictive Biomarkers for Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2019 Dec. 25(12). e375-e386. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.08.004. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31419566.

29. Zhang Y., Xie Y., Zhang L., Zhao H. MicroRNA-155 Participates in Smoke-Inhalation-Induced Acute Lung Injury through Inhibition of SOCS-1. *Molecules.* 2020 Feb 25. 25(5). 1022. doi: 10.3390/molecules25051022. PMID: 32106541; PMID: PMC7179228.

Отримано/Received 07.10.2022
Рецензовано/Revised 19.10.2022

Прийнято до друку/Accepted 28.10.2022 ■

Information about authors

Aleksandr Abaturvov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>
Anna Tovarnytska, assistant the Department of Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, Limited Liability Company, "Dnipro Medical Institute of Traditional and Non-traditional Medicine", Dnipro, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-3486-3475>

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

O.E. Abaturvov¹, A.O. Tovarnytska²

¹Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

²Dnipro Medical Institute of Traditional and Non-Traditional Medicine, Dnipro, Ukraine

Impact of breast milk miR-155 on the health of preterm neonates

Abstract. Background. Breast milk (BM) is an important source of microRNAs (miRs). MicroRNAs are highly resistant to gastrointestinal enzymes and are well absorbed in the intestine. MiR-155 is one of the most expressed miR of BM. Currently, the effect of miR-155 of BM on the health of preterm neonates has not been almost studied. The objective was to determine the effect of miR-155 of BM on the health of preterm neonates. **Materials and methods.** We examined 74 newborns, who were treated in neonatal departments. We determined the level of miR-155 in the BM of 44 mothers of exclusively breastfed children. In parallel, we evaluated gene expression of the transcription factor FOXP3 in buccal smears of all neonates. Three comparison groups were selected: group 1 consisted of 32 newborns of up to 37 weeks of gestation; group 2 — of 30 preterm newborns on artificial feeding; control group — of 12 full-term breastfed newborns. **Results.** The gestational age median in group 1 was 33 (31; 34) weeks; in group 2 — 32.5 (32; 35) weeks; it was higher in the control group ($p < 0.001$) — 40 (39; 41) weeks. Neonatal encephalopathy as the main diagnosis occurred more often among full-term newborns ($p < 0.001$). Children of groups 1 and 2 did not differ significantly in the frequency of respiratory distress syndrome and the duration of the necessary respiratory support ($p > 0.05$). In group 2 compared to group 1, manifestations of necrotizing enterocolitis were detected significantly more often ($p < 0.05$): $30.0 \pm 8.4 \%$

vs $9.4 \pm 5.2 \%$. The results of evaluating the miR-155 expression level in the BM of mothers of group 1 children prove that the corresponding indicator in the control group was exceeded by an average of 6.2 (4.1; 9.2) times ($p < 0.001$). Analysis of FOXP3 levels in buccal smears showed that all preterm newborns had significantly lower FOXP3 levels than that of full-term neonates (< 0.001). However, the expression of this factor was the lowest in group 2 (< 0.001): 0.08 (0.04; 0.16) c.u. in group 2 vs 0.21 (0.14; 0.38) c.u. in group 1. We found a direct moderate correlation between the expression levels of miR-155 of the BM and the FOXP3 in the mucosal cells of breastfed preterm neonates: $r = 0.442$ ($p = 0.014$). A significant decrease was noted in the expression of FOXP3 in children with necrotizing enterocolitis (0.11 (0.04; 0.25) c.u.) compared to newborns without such pathology (0.22 (0.09; 0.91) c.u.) ($p < 0.05$). **Conclusions.** The results of the study confirm a lower number of necrotizing enterocolitis cases among preterm breastfed babies. BM of mothers, whose children were born prematurely, has a higher level of miR-155 expression, which promotes FOXP3 expression of mucous membranes. Thus, it is likely that miR-155 of BM stimulates maturation and maintains the level of T-reg cells of the mucous membranes that prevents the development of necrotizing enterocolitis in premature infants.

Keywords: miR-155; FOXP3; preterm neonates; necrotizing enterocolitis



Характеристика функціонального стану організму та ризику розвитку кардиту у пацієнтів із хворобою Лайма

Резюме. Хвороба Лайма є найпоширенішим захворюванням, що передається іксодовими кліщами. Наводимо випадок Лайм-кардиту у хлопчика 13 років. Використано клінічні й імунологічні методи дослідження (ІФА, вестерн-блот). Стан дитини середньої тяжкості, обумовлений шкірним та інтоксикаційним синдромом і кардитом. У процесі обстеження дитини встановлений діагноз — хвороба Лайм-кардит. Особливістю наведеного випадку є поява кардиту в дитини, пов'язаного з укусом кліща. Ми вважаємо, що інформування медичних працівників про хворобу Лайма має допомогти практичним лікарям відрізнити її від інших захворювань і покращити результати лікування.

Ключові слова: хвороба Лайма; Лайм-кардит; дитина; ІФА; вестерн-блот; IgM; IgG

Вступ

Хвороба Лайма є найпоширенішим захворюванням, що передається іксодовими кліщами. Хвороба Лайма викликається *Borrelia burgdorferi sensu lato*, збудником гетерогенної групи, три гени якої систематично асоціюються із хворобою Лайма: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* і *B. garinii*. В Україні є ендемічним захворюванням. Сьогодні рівень захворюваності на Лайм-бореліоз (ЛБ) залишається високим. Найпоширеніша трансмісивна хвороба у Сполучених Штатах (США): щорічно Центри контролю та профілактики захворювань (CDC) повідомляють про приблизно 30 000 нових випадків [1]. На підставі МКХ-10 виокремлюють хворобу Лайма, А69.2. Клінічні прояви хвороби Лайма можна розподілити на три стадії:

1. Рання локалізована стадія, що характеризується еритемою. Мігруюча еритема на місці укусу кліща, множинна мігруюча еритема, лімфоцити борелії.

2. Рання дисемінована форма з ранніми симптомами, обмеженими периферичною нервовою системою, кардит або артрит.

3. Пізня дисемінована форма — пізні симптоми обмежені периферичною та центральною нервовою сис-

темою [3], зокрема з лімфаденопатією [4], прояви пізнього артриту, серцеві ускладнення [5].

Протягом 11 місяців 2019 року, за даними ЦГЗ України, захворюваність становила 4266 осіб, за 11 місяців 2020 року — 22 632 особи.

У 2020–2021 роках захворюваність в Україні та Тернопільській області становила 10,62 та 20,05 на 100 тисяч населення відповідно (Public Health Center.org.ua).

ЛБ офіційно віднесено до особливо небезпечних інфекційних захворювань [2]. Ураження суглобів і біль є симптомами, що змушують пацієнтів звертатися до ревматологів. Безпосередньою загрозою для життя пацієнта, інфікованого *B. burgdorferi*, є ураження нервової системи та серця, які можуть бути пов'язані з іншими симптомами, і не завжди симптоми, наприклад міокардит, виходять на перший план із самого початку та розглядаються лікарями.

У Європі лише 0,3–4,0 % усіх випадків бореліозу проявляються міокардитом [5]. Лайм-кардит виникає при безпосередньому попаданні *B. burgdorferi* у тканини серця [6], що може викликати порушення провідності. Лайм-кардит може викликати непритомність, задишку, серцебиття або біль у грудях.

Найбільш небезпечним ускладненням порушення провідності є повна атріовентрикулярна блокада серця. Її корекція вимагає використання кардіостимулятора. Інші повідомлення про серйозні та навіть летальні серцеві ускладнення містять серцеву аритмію, міокардит, серцеву недостатність і раптову зупинку серця [7]. Ранній Лайм-кардит, визначений як ознаки та симптоми, що тривають менше ніж 6 місяців після укусу кліща, становить переважну більшість випадків (95 %) [7]. У клінічній практиці пацієнтів досить часто направляють до ревматолога з приводу артралгії або навіть артриту при бореліозі, і серцево-судинні симптоми спочатку залишаються непоміченими, якщо вони не мають чіткого клінічного прояву.

Мета роботи: описати особливості клінічного прояву Лайм-кардиту на основі клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження й виявлення його ранніх клінічних маркерів. Наведена робота також може бути корисною ревматологам під час діагностики хвороби Лайма. Дослідження виконане у рамках комплексних науково-дослідних робіт кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними венеричними хворобами Тернопільського національного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України «Вивчення епідеміології, патогенезу і клініки Лайм-бореліозу в ендемічних регіонах України, у тому числі в Тернопільській області включно, та вдосконалення його діагностики, терапії, реабілітаційних заходів і профілактики» (номер державної реєстрації 01180000357).

Клінічне спостереження

Наше дослідження проводилося в Тернопільській області (Західна Україна). На першому етапі дослідження здійснювався аналіз науково-методичної літератури вітчизняних та зарубіжних авторів з наукометричних баз MEDLINE, PubMed, Scopus та Web of Science, що дозволило сформулювати основну проблему, мету та завдання дослідження. На другому етапі дослідження проведено аналіз історії хвороби, анамнезу та даних лабораторного дослідження: С-реактивний білок (СРБ), позитивні антиборелійні IgM, IgG в ІФА з підтвердженням імуноблоту (тест-системи Euroimmun AG (Німеччина)) у хворого на *Borrelia burgdorferi*. Для виявлення специфічних IgM використовували специфічну лінію системи RN-AT, що містить природні очищені OspC *Borrelia* трьох видів (*B. afzelii*, *B. burgdorferi* s.s. та *B. garinii*) та антигени p39, p41 і VlsE. Для виявлення IgG ми використовували лінію системи RN-AT, яка містить антигени VlsE борелій трьох видів (*B. afzelii*, *B. burgdorferi* s.s. і *B. garinii*) та інші специфічні антигени: p18, p19, p20, p21, p58, OspC (p25), p39, p83, Lipid Ba, Lipid Bb.

Оцінку серця проводили за допомогою електрокардіографії (ЕКГ) та трансторакальної ехокардіографії.

Біоетичні стандарти: автори заявляють, що всі процедури й експерименти цього дослідження проводилися відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації 1975 року, переглянутої у 2008 році [5], а також національного законодавства. Інформована згода

була отримана від пацієнта, включеного у дослідження. Автори не були забезпечені фінансуванням для цього дослідження. Висновок комісії з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України від 10.11.2022 (протокол № 56).

Клінічний випадок. Пацієнт 13 років надійшов в обласну лікарню зі скаргами на загальну слабкість, швидку втомлюваність і дискомфорт у лівій половині грудної клітки, біль у лівому гомілковостопному та плесновому суглобі. Біль у гомілковостопному суглобі з обмеженням рухів, не реагував на лікування нестероїдними протизапальними препаратами.

Анамнез захворювання: стався укус кліща 2 місяці тому з почервонінням у ділянці суглоба. На момент укусу пацієнт був здоровий, повністю фізично активний і не отримував жодного профілактичного лікування.

Анамнез життя: дитина від першої доношеної неускладненої вагітності.

Відповідне фізикальне обстеження: розумовий і фізичний розвиток відповідає віку пацієнта. Загальний стан хворого: шкірні покриви чисті, без змін, температура тіла 37,3 °С, ЧСС 56 уд/хв, тони збережені, наявна незначна аритмія. Частота дихання: 20 вдихів за 1 хв, аускультативно — дихання везикулярне. АТ 110/70 мм рт.ст. SpO₂ = 99 %. У табл. 1, 2 узагальнено результати лабораторних досліджень.

Хворому проведено серологічне дослідження на Лайм-бореліоз. Імуноферментні аналізи на специфічні анти-*Borrelia burgdorferi* IgM та IgG були позитивними (176,8 та 72,2 Од/мл відповідно).

Імуноблот-тест визначив наявність кількох антитіл, націлених на OspC Ba (*B. afzelii*), OspC Bb (*B. burgdorferi*), OspC Bg (*B. garinii*), P39 IgM, VlsE *B. afzelii* (VlsE Ba) 34, VlsE *B. burgdorferi* (VlsE-Bb) 33, VlsE *B. garinii* (VlsE-Bg) 33, Lipid *B. afzelii* (LBa) 8, Lipid (*B. burgdorferi*) (LBb) 2, p83 (p83) 12, Flagellum (p41) 87, BmpA (p39) 8, OspC (OspC) 27, BB_A34 (p58) 1, BB_K53 (p21) 4, BB_Q03 (p20) 3, BB_N38 (p19) 4, BB_P38 (p18) 29, Anti-human IgG (IgG) 63.

УЗД уражених суглобів підтвердило бурсит і синовіт.

Електрокардіограма на момент надходження хворого наведена на рис. 1.

ЧСС 56 уд/хв, брадикардія. P 102 мс, PQ 136 мс, QRS 80 мс, QT 398 мс, QTc 386 мс, QTrel 99 %, P 0,8 мм 65°, QRS 17,2 мм 73°, T 4,2 мм 63°. Вертикальна вісь, індекс Соколова: 29,0 мм, індекс Левіса: -6,4 мм, індекс Корнелла: 4,4 мм. Дисперсія 12 мс. Макс. 40 мс. з 8/8 відведеннями.

Висновок: ритм синусовий, ЧСС 49–60 уд/хв. Синусова брадіаритмія, вертикальна вісь. Синдром ранньої реполяризації шлуночків.

Ехокардіографія (на момент надходження в стаціонар) виявила нормальні розміри камер, структуру та функцію клапанів. Скоротливість лівого шлуночка в нормі. За задньою стінкою правого шлуночка виявлено сліди рідини 4 мм.

Ехокардіографія під час виписки зі стаціонару: камери серця, будова і функція клапанів збережені в нормі. Скоротливість лівого шлуночка збережена. Рідина в перикарді не визначається.

Пацієнт отримував цефтріаксон у дозі 50 мг/кг/добу внутрішньовенно протягом 14 днів, також призначені нестероїдні протизапальні препарати (ібупрофен 10 мг/кг/дозу перорально) кожні 6 годин протягом 14 днів. Після рекомендованого лікування стан хворого покращився, зникли ознаки артриту, зменшилися артралгії.

Обговорення

Хвороба Лайма на початку зазвичай проявляється ураженням шкіри, що супроводжується лихоманкою, грипоподібними ознаками — втому, низькою температурою, артралгією, міалгією та нудотою. У багатьох випадках ураження шкіри можуть мати часткове центральне просвітлення, яке виглядає як «бичаче око» [5]. Якщо інфекція не локалізована, вона може поширюватися та вражати весь організм [6].

Прояви ЛБ. Пошкодження міокарда проявляється у різні способи, від легких симптомів до болю у грудній клітці та серцебиття, асоціації з тимчасовими змінами ЕКГ до небезпечного для життя кардіогенного шоку та шлуночкової аритмії [7–9].

У більшості випадків клінічні прояви міокардиту можна проілюструвати трьома основними моделями: 1) нещодавно виникла серцева недостатність; 2) аритмія; 3) біль у грудній клітці. Пацієнти можуть відчувати брадикардію внаслідок різного ступеня AV-блокади, що часто є єдиною ознакою Лайм-кардиту [10].

Серцеві симптоми (< 10 % пацієнтів) не є типовими і рідко призводять до смерті пацієнта. Але в літературі описані й інші випадки [9]: 17-річний підліток, який протягом 3 тижнів страждав від симптомів грипу, а потім помер.

Гістологічні та імуногістохімічні критерії для визначення міокардиту [11]:

1) ознаки запальних інфільтратів у міокарді, пов'язаних із дегенерацією міоцитів і некрозом неішемічного походження;

2) аномальні запальні інфільтрати, що визначаються як > 14 лейкоцитів/мм², до 3 включно моноцитів/мм², з наявністю > 7 CD3-позитивних Т-лімфоцитів/мм².

Згідно з деякими науковими дослідженнями, на розтині було встановлено, що причиною смерті став

Таблиця 1. Показники біохімічного аналізу крові пацієнта

| Показник | Одиниці | Референтні норми |
|-------------------------------------|---------|-------------------|
| Глюкоза, ммоль/л | 5,88 | 3,33–5,89 |
| Загальний білок, г/л | 75,5 | 60–80 |
| Загальний білірубін, мкмоль/л | 8,5 | 17 |
| Холестерин, ммоль/л | 3,28 | Менше ніж 5,2 |
| АлАТ, МО/л | 19,0 | 37,0 |
| АсАТ, МО/л | 24,6 | 50,0 |
| Креатинін, ммоль/л | 31,7 | 73,32 |
| Сечовина, ммоль/л | 4,43 | 1,79–6,43 |
| Амілаза, Од/л | 62,4 | 28–100 |
| Ca ²⁺ (ionized), ммоль/л | 2,45 | 3,0–2,75 |
| K, ммоль/л | 3,75 | 5,1 |
| Na, ммоль/л | 112,4 | 128,5 |
| КФК, Од/л | 65,2 | < 154 (7–12 р.) |
| ЛДГ, Од/л | 176,4 | 120–300 (2–15 р.) |
| Лужна фосфатаза, Од/л | 194,0 | < 300 (7–12 р.) |
| C-реактивний протеїн | 40,7 | < 0,5 |
| Антистрептолізин-O (ASL-O), МО/мл | 201 | 250 |
| Ревматоїдний фактор, МО/мл | < 6,9 | 14,0 |
| Сіалові кислоти, ммоль/л | < 2,0 | 2,5 |

Таблиця 2. Показники загального аналізу крові пацієнта в динаміці

| | Показники, одиниці |
|--------------------------|--|
| Загальний аналіз крові 1 | Ер $5,00 \times 10^{12}$ /л, Нб 111 г/л, Тр 416×10^9 /л, Л $9,3 \times 10^9$ /л, е — 11, п — 10, с — 13, л — 59, м — 7, ШОЕ 16 мм/год, трив. кровотечі 1'00", згортання 3'40"–4'40" |
| Загальний аналіз крові 2 | Ер $3,46 \times 10^{12}$ /л, Нб 110 г/л, Л $9,64 \times 10^9$ /л, е — 5, п — 9, с — 10, л — 59, м — 17, ШОЕ 22 мм/год, трив. кровотечі 1'00", згортання 3'15"–4'30" |

дифузний панкардит із великою лімфоцитарною інфільтрацією та вогнищевим інтерстиціальним фіброзом [11].

Серед бактеріальної етіології кардиту: *Brucella*, *Corynebacterium diphtheriae*, *gonococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Actinomyces*, *Tropheryma whipplei*, *Vibrio cholerae*, *B. burgdorferi*, *leptospirosis*, *Rickettsia*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Більшість випадків Лайм-кардиту клінічно перебігають безсимптомно. Якщо вони є симптоматичними, типовими ознаками можуть бути: скарги на втому, задишку, серцебиття, непритомність (синкопе) та біль у грудях [5–8]. Прояви з боку опорно-рухового апарату

включають артралгію й артрит. Артрит, як правило, проявляється рецидивуючими короткими нападами набряку в одному або кількох суглобах, як правило, за участі колін [12]. Клінічними проявами дисемінованої форми захворювання можуть бути множинні вторинні ЕМ, артрит великих суглобів, неврологічне ураження [13] й ураження серця з боку атріовентрикулярної одиниці [14].

Через який час після зараження *Borrelia* можуть виникати симптоми Лайм-кардиту?

Пізня стадія поширення триває протягом місяців або років після укусу кліща і зустрічається у 60 % па-

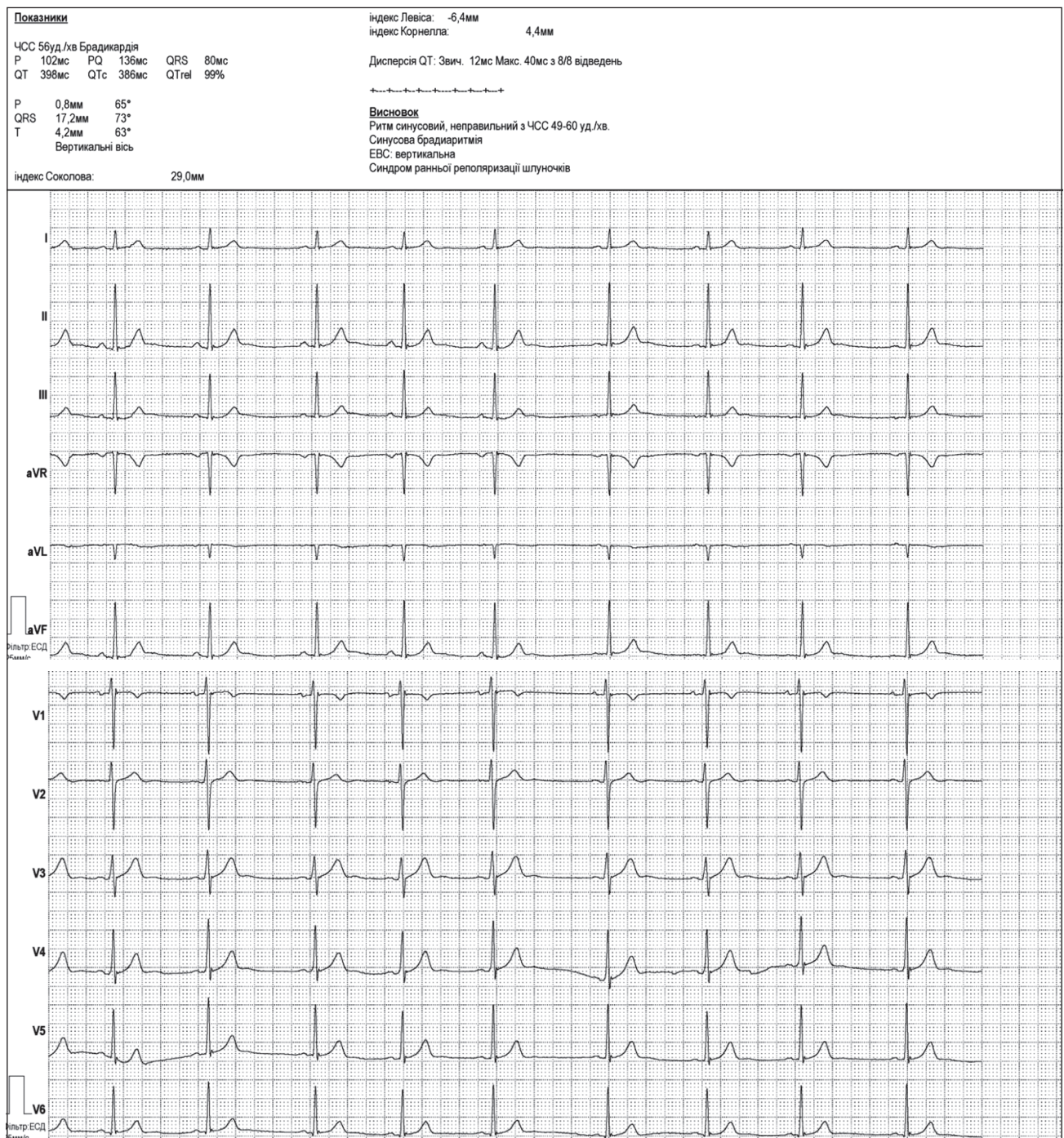


Рисунок 1. ЕКГ хворого

цієнтів, які не отримували лікування [2]. У таких пацієнтів можуть періодично виникати напади артриту [9].

Борелії швидко поширюються зі шкіри в інші органи. Збудник розмножується, вбиває клітини-хазяї та виходить через мембрану цих клітин. Протягом кількох днів або тижнів після інфікування борелії виділяються з крові, спинномозкової рідини, міокарда [12, 15].

Дослідження G.P. Wormser, R.J. Dattwyler, E.D. Shapiro та ін. мало на меті виявити зміни в білках сироватки крові у людей, інфікованих *B. burgdorferi*, на найбільш ранній стадії [16]. У нашому випадку виявлені ознаки запальної активності (лейкоцитоз з нейтрофільним зсувом вліво, підвищення ШОЕ, підвищення С-реактивного білка, сіалових кислот).

Аналіз нашого дослідження показав:

1. Збільшення рівня білків гострої фази (С-реактивного білка, СРБ) для виявлення біомаркерів хазяїна, пов'язаних із бактеріальною лихоманкою, таких як СРБ, які використовуються в лікарнях Європи для диференціації бактеріальних і небактеріальних інфекцій [17] (табл. 1). Білки гострої фази (С-реактивний білок), як біомаркери запалення, можуть реагувати протягом годин після проникнення бореліозу в шкіру [14].

2. ІФА на антитіла до борелій, а також підтверджуючі IgG та IgM методом вестерн-блоту були позитивними. Діагноз хвороби Лайма підтверджується лабораторними дослідженнями, призначеними згідно з рекомендаціями CDC [1].

У відповідь на інфекцію імунна відповідь хазяїна на *Borrelia* об'єднує як клітинопосередковані, так і гуморальні механізми [15].

Ось чому в діагностиці кардиту, етіологічно пов'язаного із хворобою Лайма, важливі двохетапні тести [14, 17]. При лабораторному дослідженні в сироватці виявлено антитіла до *B. burgdorferi* [15, 16]. Хоча серологічні дослідження можуть спочатку дати хибнонегативні результати, друге серологічне дослідження слід провести протягом двох-шести тижнів, особливо у пацієнтів з підозрою на Лайм-кардит [14]. Імуноблот — це високоспецифічний тест, який використовується для діагностики хвороби Лайма. У нашому випадку імуноблот-аналіз визначив наявність кількох антитіл, націлених на OspC Ba (*B. afzelii*), OspC Bb (*B. burgdorferi*), OspCBg (*B. garinii*), P39 IgM, VlsE *B. afzelii* (VlsE Ba) 34, VlsE *B. burgdorferi* (VlsE-Bb) 33, VlsE *B. garinii* (VlsE-Bg) 33. З іншого боку, існує припущення, що імуноблот-тест перевіряє наявність антитіл до специфічних антигенів *B. burgdorferi*, включно з антитілами IgM до 3 спірохетних антигенів (поліпептиди 23/24, 39 і 41 кДа) і антитілами класу IgG до 10 спірохетних антигенів (поліпептиди 18, 23/24, 28, 30, 39, 41, 45, 60, 66 і 93 кДа) [16]. За позитивними результатами серологічних досліджень підтверджено Лайм-бореліоз.

Діагноз Лайм-кардиту складний: його зазвичай встановлюють за наявності інших проявів хвороби Лайма — супутньої мігруючої еритеми, артриту, або неврологічного захворювання, або таких серцевих проявів, як зміни на ЕКГ і застійна серцева недостатність, — разом із позитивним серологічним тестом на інфекцію *B. burgdorferi*. Слід зазначити, що позитивний

серологічний тест сам по собі не є діагностичним, а також негативний серологічний тест не виключає діагнозу [16].

У нашому дослідженні ми оцінювали на ЕКГ синусову брадіаритмію, вертикальна вісь. Синдром ранньої реполяризації шлуночків.

За даними С.А. Nelson, S. Saha, ЕКГ у 12 відведеннях і моніторингу за Холтером можуть показати депресію сегмента ST, інверсію зубців Т у грудних відведеннях і порушення провідності [10, 16].

Критеріями діагностики міокардиту є стандартна ЕКГ/холтеровський добовий моніторинг [12, 16]:

- AV-блокада 1–3-го ступеня;
- блокування пучка Гіса;
- зміни ST/T (інверсія інтервалу ST);
- пароксизмальна тахікардія;

— низька напруга, якщо R у стандартних відведеннях менше ніж 5 мм або менше ніж 10 мм у грудних відведеннях;

- часті екстрасистоли.

У попередньому дослідженні Alida L.P. Saforio та ін. [8] ЕКГ зазвичай є ненормальною при міокардиті, хоча ЕКГ-ознаки не є ані специфічними, ані чутливими. Деякі зміни ЕКГ більше вказують на міокардит, ніж інші. Наприклад, підйом сегмента ST-T при міокардиті зазвичай увігнутий (а не конвексна ішемія міокарда) і дифузний без реципрокних змін. AV-блокада за наявності легкої дилатації лівого шлуночка може бути спричинена різними факторами, але вона також може вказувати на хворобу Лайма, кардіосаркоїдоз або гігантоклітинний міокардит.

В іншій нещодавній публікації [18] автор зазначив, що ураження провідної системи є різноманітними — можливо, включаючи (але не обмежуючись) блокаду ніжки пучка Гіса, затримку внутрішньошлуночкової провідності, подовжений інтервал QT, шлуночкову і фасцикулярну тахікардію та повну блокаду серця. Найчастіші результати ЕКГ у пацієнтів із ЛБ: порушення атріовентрикулярної провідності (блокада серця 1–3-го ступеня) [19], фібриляція передсердь та повна атріовентрикулярна блокада [20] 1–2-го ступеня I типу.

У цьому випадку камери серця не розширені. Структура і функції клапанів збережені. Скоротливість лівого шлуночка нормальна. За задньою стінкою лівого шлуночка невеликий вільний ехопростір товщиною 4 мм (невелика кількість рідини в перикарді).

Ехокардіографії достатньо у більшості випадків кардиту, але магнітно-резонансна діагностика може бути корисною у сумнівних випадках і за хронічних симптомів серцевої дисфункції та пошкодження ендокарда [11], а також при хворобі Лайма [21].

У літературі описано низку випадків Лайм-кардиту з порушеннями серцевого ритму або ізольованою блокадою нервових гілок чи іншими порушеннями провідності [22, 23].

Проведена диференціальна діагностика з іншими кардитами. При вірусному міокардиті найчастішою причиною є віруси Коксаки В з одноланцюговою РНК, зокрема плюс-ланцюгові РНК-віруси *Coxsackievirus* В3 і *Coxsackievirus* В5 [15]. Більшість досліджень повідо-

мляють про випадки залучення найпростіших, грибків, паразитів, алергії, автоімунних розладів, що також є причинами еозинофільного міокардиту [6]. Іншими причинами кардиту можуть бути хвороба Шагаса, хвороба Кавасаки [24]. Слід також виключити гострий ревмокардит при діагностичному пошуку у хворих із порушенням АВ-провідності внаслідок набутої вади серця, особливо в педіатричній практиці. У більшості випадків це оборотні АВ-блокади першого або другого ступеня [19]. Нещодавній інцидент, про який повідомляють Kannangara та ін. (2019) [25], описує прояви Лайм-кардиту, що варіюють від безсимптомних і симптоматичних електрокардіографічних змін і блокади серця, оборотної при лікуванні, до тахікардії і раптової смерті в педіатричному випадку Лайм-кардиту.

АВ-блокада при Лайм-кардиті зазвичай є оборотною і зникає після курсу антибіотиків [20, 22].

Для діагностики кардиту необхідно зробити лабораторні дослідження: КВС, СРБ, виконати ЕКГ, ЕхоКГ, а для етіологічної діагностики кардиту необхідно провести двохетапне серологічне дослідження крові.

Пероральні протимікробні препарати підходять і ефективні для більшості проявів дисемінованої хвороби Лайма, включно з множинною мігруючою еритемою, і для пацієнтів з Лайм-кардитом, які лікуються амбулаторно. Для пацієнтів, які потребують госпіталізації з приводу Лайм-кардиту (атріовентрикулярна блокада високого ступеня), початкова терапія зазвичай є парентеральною, але може бути завершена пероральним шляхом протягом загального курсу 14 днів (діапазон: від 14 до 21 дня) [26].

Ранні клінічні маркери РЦ та інші предиктори загрозливих для життя ускладнень бореліозної інфекції все ще перебувають на початку активного вивчення вченими. Таким чином, описаний випадок Лайм-бореліозу, що супроводжується синусовою брадіаритмією та накопиченням перикардальної рідини (що минуло після курсу антибактеріальної терапії), може бути корисним лікарям щодо раннього виявлення та адекватного лікування Лайм-кардиту у молодих людей з мінімальними відхиленнями показників кардіограми [27–29].

Клініцисти, включаючи ревматологів, патологів, імунологів і молекулярних кардіологів, повинні зробити свій внесок у нові критерії, які повинні включати клінічні прояви та результати візуалізації.

Висновки

1. Лайм-кардит слід запідозрити у дітей із хворобою Лайма в анамнезі та мінімальними відхиленнями на електрокардіографії, такими як синусова брадикардія.

2. Серцево-судинні ускладнення включають кардит з атріовентрикулярною блокадою (2-го або 3-го ступеня), яка зникає за кілька днів або тижнів, і, рідше, міо-перикардит.

3. Для диференціальної діагностики Лайм-кардиту необхідно провести двохетапне серологічне дослідження крові з використанням скринінгових тестів на антитіла методом ІФА та подальшим підтвердженням методом вестерн-блоту.

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

Список літератури

1. Centers for Disease Control and Prevention. Reported Cases of Lyme Disease by Year, United States, 2002–2011. 2012. URL: <http://www.cdc.gov/lyme/stats/chartstables/casesbyyear.html>.
2. Перелік особливо небезпечних, небезпечних інфекційних і паразитарних хвороб людини та збудників цих хвороб. Наказ МОЗ України № 133 від 19.07.95 р.
3. Stanek G. et al. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011. 17. 1. 69–79. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03175.x.
4. Волоха А.П. Хвороба Лайма (клісовий бореліоз). У кн.: *Інфекційні хвороби у дітей: національний підручник*. Л.А. Ходак та ін.; за ред. Л.І. Чернишової. Київ: Медицина, 2016. С. 703–712.
5. Torbey E., Nalluri N., Boutros K., et al. Conduction riddles of Lyme carditis: a case series. *J. Innov. Card. Rhythm. Manag.* 2015. 2004–2007. DOI: 10.7759/cureus.5554.
6. Gary P. Wormser, Dustin Brisson, Dionysios Liveris. *Borrelia burgdorferi. Genotype Predicts the Capacity for Hematogenous Dissemination during Early Lyme Disease. The Journal of Infectious Diseases.* 2008. 198. 9. 1. 1358–1364. <https://doi.org/10.1086/592279>.
7. Sigal L.H. Early disseminated Lyme disease: cardiac manifestations. *Am. J. Med.* 1995. 98. 25S–28S. [doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80041-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80041-2).
8. Alida L.P. Caforio. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Disease. *European Heart Journal.* 2013. 34. 2634–2648. doi.org/10.1093/eurheart/ehf210.
9. Yoon E.C., Vail E., Kleinman G., Lento P.A., Fallon J.T. Lyme disease: a case report of a 17-year-old male with fatal Lyme carditis. *Cardiovasc. Pathol.* 2015. 24. 5. 317–321.
10. Nelson C.A., Saha S., Kugeler K.J., et al. Incidence of Clinician-Diagnosed Lyme Disease, United States, 2005–2010. *Emerging Infect. Dis.* 2015. 21. 1625–1631.
11. Kenneth L. Baughman. Diagnosis of Myocarditis Death of Dallas Criteria. Originally published 31 Jan 2006. *Circulation.* 2006. 113. 593–59. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.589663>.
12. Boyarchuk O., Hariyan T., Kovalchuk T. Clinical features of rheumatic heart disease in children and adults in Western Ukraine. *Bangladesh J. Med. Sci.* 2019. 18. 87–93. DOI: 10.3329//bjms.v18i1.39556.
13. Gianfranco Sinagra, Marco Anzini, Naveen L. Pereira. Myocarditis in Clinical Practice. *Mayo Foundation for Medical Education and Research. Mayo Clin. Proc.* 2016. 91(9). 1256–1266. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.05.013>.
14. Mayer W., Kleber F.X., Wilske B., et al. Persistent atrioventricular block in Lyme borreliosis. *Klin. Wochenschr.* 1990. 68 (8). 431–435. [doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80041-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80041-2).
15. Burmester G.R., Rensing A. Cellular immune reactivity to recombinant OspA and flagellin from *Borrelia burgdorferi* in patients with Lyme borreliosis complexity of humoral and cellular immune responses. *J. Clin. Invest.* 1992. 90. 1077–84. Available at: <http://www.jci.org/articles/view/115923/files/pdf>.
16. American Academy of Pediatrics. In: Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S., eds. *Red Book: 2018. Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed.* Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018. Chapter Lyme borreliosis, p. 516.

17. Sabine Dittrich Birkneh Tilahum Tadesse, Francis Moussay Target Product Profile for a Diagnostic Assay to Differentiate between Bacterial and Non-Bacterial Infections and Reduce Antimicrobial Overuse in Resource-Limited Settings: An Expert Consensus. *PLOS ONE*. 11 (8). e0161721. Bibcode: 2016PLoSO.1161721D. doi PMID 27559728.
18. Muhammad Ali Chaudhry et al. Lyme carditis with complete heart block: management with an external pacemaker Lyme carditis: Management with an external pacemaker. *Clinical Case Reports*. 2017. 5 (6). 915-918. doi: 10.1002/ccr.3.934.
19. Grella B.A., Patel M., Tadepalli S., et al. Lyme carditis: a rare presentation of sinus bradycardia without any conduction defects. *Cureus*. 2019. 11 (9). e5554. doi: 10.7759/cureus.5554.
20. Wan D., Baranchuk A. Lyme carditis and atrioventricular block. *CMAJ*. 2018. 190 (20). E622. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.171452>.
21. Baruteau A.-E., Pass R.H., Thambo J.-B., et al. Congenital and childhood atrioventricular blocks: pathophysiology and contemporary management. *Eur. J. Pediatr*. 2016. 175 (9). 1235-1248. doi: 10.1007/s00431-016-2748-0.
22. Levytska L., Shved M., Korda M. Estimation of functional reserves of the body and risk of cardiovascular events in patients with myocardial infarction with comorbid pathology undergoing rehabilitation. *Health Prob. Civil*. 2019. 13 (3). 178-186. <https://doi.org/10.5114/hpc.2019.86209>.
23. Hidri N., Barraud O., de Martino S., et al. Lyme endocarditis. *Clin. Microbiol. Infect*. 2012. 18. E531-E532. doi: 10.1111/1469-0691.12016.
24. Kannangara et al. First case report of inducible heart block in Lyme disease and an update of Lyme carditis. *BMC Infectious Diseases*. 2019. 19. 428. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4025-0>.
25. Wormser G.P., Dattwyler R.J., Shapiro E.D., et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis*. 2006. 43(9). 1089-1134. doi: 10.1086/508667.
26. Kennel P.J., Parasram M., Lu D., et al. A case of Lyme carditis presenting with atrial fibrillation. *Case Rep. Cardiol*. 2018. 2018. 5265298.
27. Scheffold N., Herkommer B., Kandolf R., May A.E. Lyme carditis-diagnosis, treatment and prognosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2015. 112. 202-208.
28. Sheppard M. *Practical Cardiovascular Pathology*. 2nd edition. CRC Press, 2011. P. 197.
29. Cruickshank M., O'Flynn N., Faust S.N. Lyme disease: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2018. 361. k1261. DOI: 10.1136/bmj.k1261.

Отримано/Received 24.10.2022

Рецензовано/Revised 06.11.2022

Прийнято до друку/Accepted 16.11.2022 ■

Information about authors

Svitlana Nykytyuk, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 2, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; e-mail: androxx@tdmu.edu.ua

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

S.O. Nykytyuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Assessment of the functional state of the body and the risk of developing carditis in patients with Lyme disease

Abstract. Lyme disease is the most common disease transmitted by Ixodes ticks. We present a case of Lyme carditis in a 13-year-old boy. Clinical and immunological research methods (enzyme-linked immunosorbent assay, blot) were used. The child's condition is of medium severity due to skin and intoxication syndromes and carditis. During the examination, a child was diagnosed with Lyme carditis. A

feature of the presented case is the appearance of carditis associated with a tick bite in a child. We believe that educating healthcare professionals about Lyme disease should help practitioners differentiate it from other conditions and improve treatment outcomes.

Keywords: Lyme disease; Lyme carditis; child; enzyme-linked immunosorbent assay; Western blot; IgM; IgG



Механізми дії цитоплазматичних мікроРНК. Частина 6. МікроРНК-опосередкована активація трансляції

Резюме. У науковому огляді висвітлені механізми дії цитоплазматичних мікроРНК, зокрема мікроРНК-опосередкована активація трансляції. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library. Подані приклади безпосередньої активації трансляції мРНК, що здійснюється мікроРНК. Одним з них є мікроРНК-опосередкована активація трансляції, що асоційована з особливостями стану клітини (ефект спочиваючої клітини). Показано, що протеїн 1 синдрому фрагільної хромосоми X і затримки розумового розвитку (fragile X mental retardation 1 — FMR1) залежно від етапу клітинного циклу може брати участь як в інгібуванні, так і в посиленні трансляції. Відомо, що мікроРНК можуть впливати на активність RNP, зв'язуючись з РНК-зв'язуючими сайтами конкретних мРНК або безпосередньо з молекулами RBP, прямо пригнічуючи їх активність. Протеїн 2, що зв'язується з полі(рС) (poly(rC) binding protein 2 — PCBP2), є багатofункціональною адаптерною молекулою, яка зв'язується з РНК, ДНК, конкуруючи з іншими РНК-зв'язуючими факторами. Протеїн PCBP2 обмежує ініціацію трансляції, перешкоджаючи рекрутингу рибосом. Авторами надана інформація про miR-346-опосередковану активацію трансляції рецептор-взаємодіючого протеїну 140. Підкреслено, що деякі мікроРНК, запобігаючи деградації молекули мРНК, сприяють підвищенню рівня її стабільності, що супроводжується посиленням їх трансляції. МікроРНК стабілізують специфічні мРНК-мішені, запобігаючи асоціації фактора деградації елементів ARE — тристетрапроліну — з мРНК. Наведено дані про активацію трансляції мРНК-мішені факторами, що секвеструють мікроРНК або конкурують з мікроРНК. Різні внутрішньоклітинні фактори і протеїни можуть вступати в конкурентні відносини з мікроРНК і перешкоджати їй або усувати її від таргетної мРНК. Відомо, що активація трансляції може відбуватися за рахунок мікроРНК-інгібування репресорних протеїнів. Автори наводять відомості, що посилення експресії miR-145 супроводжується активацією трансляції міокардину, який індукує проліферацію і міграцію гладком'язових клітин.

Ключові слова: мікроРНК; мікроРНК-опосередкована активація трансляції; мРНК-мішені; репресорні протеїни; огляд

Вступ

МікроРНК можуть активувати трансляцію мРНК прямим способом за рахунок рекрутування різних факторів. МікроРНК-опосередкована активація трансляції може бути обумовлена особливостями: 1) стану клітини; 2) будови молекули мРНК; 3) структури молекули мікроРНК. Вплив факторів, які припиняють репресуючий вплив мікроРНК або

запобігають йому, також може привести до активації інгібованої трансляції мРНК-мішені [12, 14, 16, 24, 25, 33].

Пряма мікроРНК-опосередкована активація трансляції мРНК

Приклади безпосередньої активації трансляції мРНК, що здійснюється мікроРНК, подані в табл. 1.

МікроРНК-опосередкована активація трансляції, що асоційована з особливостями стану клітини (ефект спочиваючої клітини)

Протеїн 1 синдрому фрагільної хромосоми X і затримки розумового розвитку (fragile X mental retardation 1 — FMR1) залежно від етапу клітинного циклу може брати участь як в інгібуванні, так і в посиленні трансляції [1, 13]. Протеїни FMR свавців у процесі РНК-інтерференції безпосередньо взаємодіють з протеїнами AGO комплексу RISC [2, 3]. Показано, що протеїн FMR1 має здатність розпізнавати декілька кодуючих і некодуючих РНК, взаємодіяти з декількома цитоплазматичними і ядерними протеїнами, включно з AGO2, впливаючи на активність трансляції. Молекула протеїну FMR1 складається з трьох ділянок: N-термінальної, що містить два домени Тюдора (Tudor domains — TD), які зв'язуються з оцРНК і функціонують як NLS; центральної, що містить два домени К-гомології (K Homology), які характеризуються високим ступенем гомології з доменом К hnRNP і послідовністю сигналу ядерного експорту (nuclear export signal — NES); і С-кінцевої ділянки, що містить бокс RGG з консервативним Arg-Gly-Gly кодоном. Кожен з чотирьох доменів протеїну FMR1 здатний зв'язувати молекули РНК [6, 7, 9, 17].

Матричні РНК, що пов'язані з комплексом мікроРНК/AGO2/FXR1 у спочиваючих (G0) клітинах свавців, колокалізуються з полісомою, що сприяє трансляції [33, 36]. Зокрема, продемонстровано, що в спочиваючих лініях клітин свавців miR-369-3p і miR-206 зв'язуються з 3'UTR мРНК TNF- α і KLF4 відповідно, що призводить до посилення трансляції

мРНК TNF- α і KLF4 (Krüppel-like factor 4) відповідно (рис. 1) [18, 34].

У проліферуючих клітинах протеїн AGO2 утворює комплекс з TNRC6 і, асоціюючись з мРНК-мішенями, опосередковує репресію трансляції [33, 36]. Протеїни FMR, зв'язуючись з білком L5 субодиниці 80S рибосоми, блокують доступ тРНК і факторинговим компаніям елонгації до мРНК, що супроводжується пригніченням трансляції [4]. Альтернативним механізмом дії протеїнів FMR, за допомогою якого вони інгібують трансляцію мРНК, вважають модулювання РНК-протеїнових взаємодій, необхідних для ініціації трансляції. Так, цитоплазматичний протеїн, який взаємодіє з протеїнами FMR (cytoplasmic FMRP interaction protein — CYFIP1), разом з еукаріотичним фактором ініціації 4E (eIF4E), зв'язуючись безпосередньо з комплексом FMR/мРНК, секвеструє його і пригнічує трансляцію [22].

МікроРНК-опосередкована пастка для протеїну PCBP2

Відомо, що мікроРНК можуть впливати на активність RNP, зв'язуючись з РНК-зв'язуючими сайтами конкретних мРНК або безпосередньо з молекулами RBP, прямо пригнічуючи їх активність. Дослідження, проведене на епітеліальних клітинах A431, показало, що індукована генерація miR-328 супроводжується посиленням експресії численних протеїнів і 37 % транскриптів індукованих мРНК характеризуються наявністю складних 5'UTR (наявністю uORF або множинних ATG), що містять С-багаті елементи, які являють собою потенційні PCBP2-зв'язуючі сайти [35]. Так, встановлено, що miR-328 може активувати тран-

Таблиця 1. Безпосередня мікроРНК-асоційована активація трансляції мРНК [32]

| МікроРНК | Таргетна мРНК | Регуляція експресії |
|-------------|-----------------------|--|
| miR-10a | TOP | МікроРНК miR-10a взаємодіє з 5'UTR РНК рибосомних протеїнів і сприяє їх трансляції за рахунок пригнічення TOP-опосередкованої трансляційної репресії під час амінокислотної недостатності |
| miR-34a/b-5 | β -актин | МікроРНК miR-34, зв'язуючись з 3'UTR мРНК β -актину (Actb), підсилює експресію гена-мішені |
| miR-122 | РНК вірусу гепатиту С | МікроРНК miR-122 безпосередньо зв'язується з двома цільовими сайтами в 5'UTR РНК HCV і підсилює її взаємозв'язок з 40S рибосомою |
| miR-125b | B-Ras2 | МікроРНК запобігає зв'язуванню тристетрапроліну з сайтами ARE мРНК B-Ras2 і пригнічує деградацію даної молекули мРНК |
| miR-206 | KLF4 | У клітинах, що перебувають у стані спокою (G0), і нетрансформованих клітинах спостерігається обмеження взаємодії протеїнів AGO2 і TNRC6. Виникає зв'язування протеїнів AGO2 з FXR1, що сприяє трансляції |
| miR-328 | c/EBP α | МікроРНК miR-328 зв'язується з репресивним протеїном PCBP2, запобігаючи його інгібуючій дії на трансляцію |
| miR-346 | RIP140 | Взаємодія miR-346 з таргетною послідовністю 5'UTR мРНК протеїну RIP140 полегшує асоціацію його мРНК з полісомою |
| miR-360-3p | TNF- α | МікроРНК miR-360-3p рекрутує комплекс AGO2/FXR1, що індукує трансляцію |
| xlmiR-16 | Myt1 | У незрілих ооцитах Xenopus laevis протеїн dAGO пригнічує взаємодію TNRC6с miRNP, що призводить до втрати репресії трансляції |

сляцію протеїну альфа, що зв'язується з енхансерною послідовністю ССААТ (ССААТ enhancer binding protein alpha — с/ЕВР α). Показано, що miR-328 взаємодіє з протеїном 2, що зв'язується з полі(гС) (poly(rC) binding protein 2 — РСВР2). Протеїн РСВР2 є багатофункціональною адаптерною молекулою, яка зв'язується з РНК, ДНК, конкуруючи з іншими РНК-зв'язуючими факторами. Протеїн РСВР2 обмежує ініціацію трансляції, перешкоджаючи рекрутингу рибосом. Отже, протеїн РСВР2, маючи здатність взаємодіяти з мРНК протеїну с/ЕВР α , репресує її трансляцію. Зв'язування miR-328 з РСВР2 запобігає його взаємодії з мРНК с/ЕВР α і, як наслідок, справляє репресивний вплив на експресію с/ЕВР α [5, 20, 23]. Також встановлено, що miR-328, конкуруючи з мРНК с/ЕВР α у процесі зв'язування з протеїном РСВР2, сприяє вивільненню мРНК с/ЕВР α і подальшому його завантаженню на полісоми для здійснення трансляції (рис. 2).

М. J. Saul та співавтори [29] продемонстрували можливість miR-328 діяти як антагоніст протеїну РСВР2 під час його взаємодії з мРНК і тим самим запобігати репресії інших цільових генів, зокрема прозапального протеїну А9 сімейства S100 у диференційованих клітинах ММ6. Однак, оскільки протеїн РСВР2 безперервно переміщується між ядром і цитоплазмою клітини, місце розташування його зв'язування з miR-328 або с/ЕВР α залишається невідомим [8].

miR-346-опосередкована активація трансляції рецептор-взаємодіючого протеїну 140

Встановлено, що miR-346 активує трансляцію мРНК рецептор-взаємодіючого протеїну 140 (receptor-

interacting protein 140 — RIP140), що являє собою транскрипційний корепресор. До того ж комплементарна послідовність для miR-346 розташована в 5'UTR ділянці мРНК RIP140. МікроРНК miR-346 індукує підвищення рівня RIP140, сприяючи об'єднанню його мРНК з полісомою, без участі протеїну AGO2 [31].

Підвищення стабільності молекули мРНК

Деякі мікроРНК, запобігаючи деградації молекули мРНК, сприяють підвищенню рівня її стабільності, що супроводжується посиленням їх трансляції. МікроРНК стабілізують специфічні мРНК-мішені, запобігаючи асоціації фактора деградації елементів ARE — тристапроліну (ТТР) — з мРНК. МікроРНК miR-125b, що пов'язується з 3'UTR мРНК протеїну кВ-Ras2, який супресує фактор транскрипції NF-кВ, і miR-4661, що пов'язується з 3'UTR мРНК IL-10, підвищують стійкість даних мРНК у макрофагах людини (рис. 3) [19, 21, 26, 28].

Активация трансляції мРНК-мішені факторами, що секвеструють мікроРНК або конкурують з мікроРНК

Різні внутрішньоклітинні фактори і протеїни можуть вступати в конкурентні відносини з мікроРНК і перешкоджати їй або усувати її від таргетної мРНК [27]. Зокрема, мікроРНК miR-19, онкогенний компонент поліцистронної miR-17-92/OncomiR-1, разом з людським антигеном R (human antigen R — HuR) пригнічує експресію мРНК антиапоптозичного Ras-гомолога В (Ras homolog B — RhoB) у кератиноцитах при впливі ультрафіолетового випромінювання. Протеїн HuR

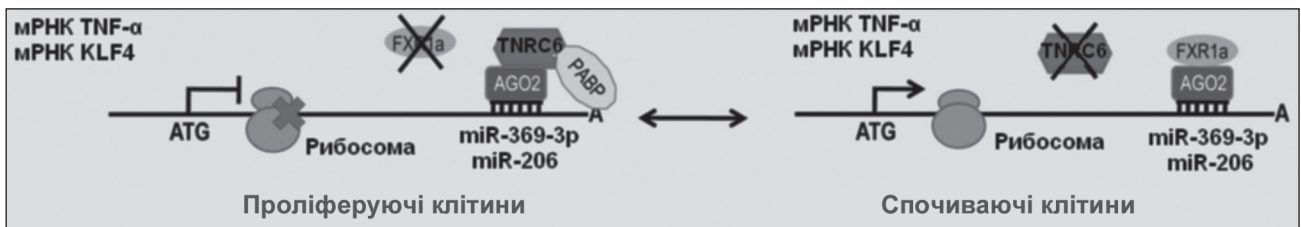


Рисунок 1. Активуючий вплив протеїну FMR1 на трансляцію [33]

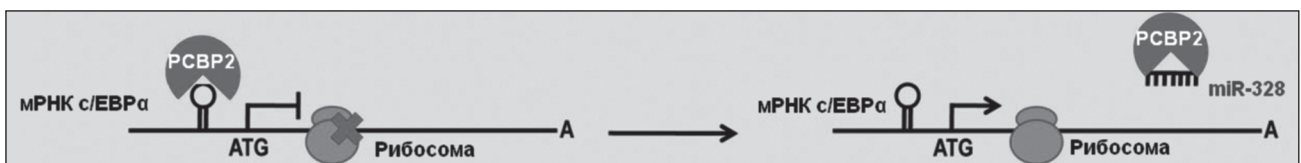


Рисунок 2. MiR-328-опосередкована секвестрація протеїну РСВР2 від мРНК [33]

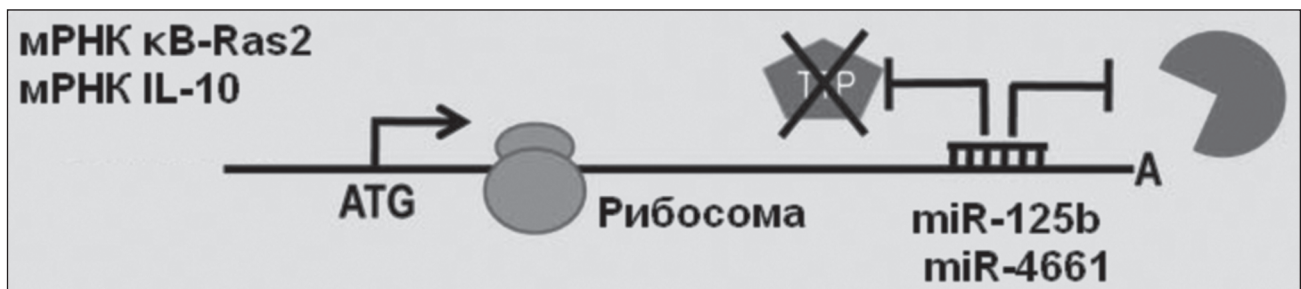


Рисунок 3. МікроРНК-опосередковане підвищення стабільності молекули мРНК [33]

зв'язується з елементами ARE 3'UTR ділянки мРНК гена RhoB. Автори вважають, що втрата взаємозв'язку між протеїном HuR і мікроРНК усуває miR-19-залежне інгібування трансляції мРНК rhoB при впливі ультрафіолетового випромінювання і сприяє апоптотичній відповіді [11]. Інші приклади подібної посередньої активації мікроРНК-інгібованої трансляції мРНК подані в табл. 2.

Активация трансляції за рахунок мікроРНК-інгібування репресорних протеїнів

МікроРНК, мішенями яких є мРНК природних репресорів, сприяють активації трансляції. Зокрема, miR-378f (5'-acuggacuuggagcagaag-3'), що кодує послідовність, яка локалізована на хромосомі 1 [15], сприяє експресії фактора транскрипції MyoD, що бере участь у трансформації фібробластів у клітини гладких м'язів. Встановлено, що підвищення експресії miR-378 індукуює транскрипційну активність MyoD шляхом сайленсингу його антагоніста MyoR, тому що 3'-нетрансльована ділянка мРНК MyoR містить сайт прямого зв'язування

для miR-378 [10]. МікроРНК miR-145 пригнічує експресію свого цільового гена Klf4 (Krüppel-like factor 4), який здатний пригнічувати експресію міокардину. Отже, посилення експресії miR-145 супроводжується активацією трансляції міокардину, що індукуює проліферацію і міграцію гладком'язових клітин [30].

Висновки

Отже, мікроРНК-опосередкована активація трансляції мРНК може бути прямою або опосередкованою. Прямими варіантами мікроРНК-опосередкованої активації трансляції мРНК є мікроРНК-опосередкована активація трансляції, що асоційована з особливостями стану клітини (ефект спочиваючої клітини); мікроРНК-опосередкована пастка для протеїну РСВР2; miR-346-опосередкована активація трансляції рецептор-взаємодіючого протеїну 140; підвищення стабільності молекули мРНК. Опосередкована мікроРНК-опосередкована активація трансляції мРНК відбувається через фактори, що секвеструють мікроРНК чи конкурують з мікроРНК, або за рахунок мікроРНК-інгібування репресорних протеїнів.

Таблиця 2. Опосередкована активація мікроРНК-інгібованої трансляції мРНК [32]

| МікроРНК | Таргетна мРНК | Регуляція експресії |
|---|-------------------|---|
| <i>Вплив людського антигену R</i> | | |
| miR-19 | RhoB | Порушення взаємозв'язку miR-19 з протеїном HuR усуває miR-19-залежне інгібування трансляції мРНК антиапоптотичного фактора RhoB |
| miR-122 | SLC7A1 | У відповідь на амінокислотне голодування відбувається зв'язування протеїну HuR з 3'UTR мРНК катіонного амінокислотного транспортера (CAT-1 або SLC7A1), що перешкоджає її асоціації з miR-122 і призводить до релокалізації мРНК SLC7A1 з Р-тілець до полісом |
| miR-134 | LIMK1 | У дендритних шипиках нейронів у відповідь на дію екстрацелюлярних подразників протеїн HuR зв'язується з мРНК кінази-1, що містить домен LIM (LIM domain kinase 1 — LIMK1) і просторово усуває молекулу miR-13, яка пригнічує трансляцію |
| miR-548c-3p | TOP2A | Протеїн HuR підсилює трансляцію мРНК TOP2A за рахунок прямої конкуренції з miR-548c-3p |
| <i>Вплив інгібітору мікроРНК-опосередкованої репресії</i> | | |
| miR-430 | Nanos1 та TDRD7 | У первинних зародкових клітинах інгібітор мікроРНК-опосередкованої репресії DND1 (DND microRNA-mediated repression inhibitor 1) запобігає мікроРНК-опосередкованому сайленсингу за рахунок блокування доступу miR-430 до 3'UTR таргетних мРНК |
| <i>Вплив транскриптів нкРНК</i> | | |
| miR-19b | PTEN | Транскрипт псевдогена PTEN1 сприяє деградації молекули miR-19b, метою якої є мРНК PTEN |
| miR-20a | KRAS | Транскрипт KRAS1P секвеструє miR-20a і сприяє експресії мРНК KRAS |
| miR-145 | OCT4, SOX2, NANOG | Довга нкРНК Linc-ROR зв'язується з miR-145 і перешкоджає її взаємодії з мРНК-мішенями |
| miR-485-5p | BACE1 | Довга нкРНК BACE1-AS (lncRNA) зв'язується з мРНК BACE1 і запобігає її зв'язуванню з miR-485-5p |
| <i>Редагування мікроРНК</i> | | |
| miR-26a/b | IL-6 | Уридинілювання 3'-кінця молекул miR-26a/b припиняє їх репресивну дію і сприяє експресії мРНК IL-6 |

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

Список літератури

- Bagni C., Oostra B.A. Fragile X syndrome: From protein function to therapy. *Am. J. Med. Genet A.* 2013 Nov. 161A(11). 2809-21. doi: 10.1002/ajmg.a.36241.
- Bukhari S., Vasudevan S. FXR1a-associated microRNP: A driver of specialized non-canonical translation in quiescent conditions. *RNA Biol.* 2017 Feb. 14(2). 137-145. doi: 10.1080/15476286.2016.1265197.
- Bukhari S.I.A., Truesdell S.S., Vasudevan S. Analysis of MicroRNA-Mediated Translation Activation of In Vitro Transcribed Reporters in Quiescent Cells. Lacorazza, H. (eds). *Cellular Quiescence. Methods in Molecular Biology.* 2018. 1686. Humana Press, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7371-2_18.
- Chen E., Sharma M.R., Shi X. et al. Fragile X mental retardation protein regulates translation by binding directly to the ribosome. *Mol. Cell.* 2014 May 8. 54(3). 407-417. doi: 10.1016/j.molcel.2014.03.023.
- Choi H.S., Hwang C.K., Song K.Y. et al. Poly(C)-binding proteins as transcriptional regulators of gene expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009 Mar 13. 380(3). 431-6. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.01.136.
- Davis J.K., Broadie K. Multifarious Functions of the Fragile X Mental Retardation Protein. *Trends Genet.* 2017 Oct. 33(10). 703-714. doi: 10.1016/j.tig.2017.07.008.
- Dockendorff T.C., Labrador M. The Fragile X Protein and Genome Function. *Mol. Neurobiol.* 2018 May 23. doi: 10.1007/s12035-018-1122-9.
- Eiring A.M., Harb J.G., Neviani P. et al. miR-328 functions as an RNA decoy to modulate hnRNP E2 regulation of mRNA translation in leukemic blasts. *Cell.* 2010 Mar 5. 140(5). 652-65. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.007.
- Fernández E., Rajan N., Bagni C. The FMRP regulon: from targets to disease convergence. *Front. Neurosci.* 2013 Oct 24. 7. 191. doi: 10.3389/fnins.2013.00191.
- Gagan J., Dey B.K., Layer R. et al. MicroRNA-378 targets the myogenic repressor MyoR during myoblast differentiation. *J. Biol. Chem.* 2011 Jun 3. 286(22). 19431-8. doi: 10.1074/jbc.M111.219006.
- Glorian V., Maillot G., Polès S. et al. HuR-dependent loading of miRNA RISC to the mRNA encoding the Ras-related small GTPase RhoB controls its translation during UV-induced apoptosis. *Cell. Death Differ.* 2011 Nov. 18(11). 1692-701. doi: 10.1038/cdd.2011.35.
- Kakumani P.K., Harvey L.-M., Houle F., Guitart T., Gebauer F., Simard M.J. CSDE1 regulates miRNA pathway. *Life Science Alliance.* 2020. 3(4). e201900632. DOI:10.26508/lsa.201900632.
- Kenny P., Ceman S. RNA Secondary Structure Modulates FMRP's Bi-Functional Role in the MicroRNA Pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 2016 Jun 22. 17(6). pii: E985. doi: 10.3390/ijms17060985.
- Kobayashi H., Singer R.H. Single-molecule imaging of microRNA-mediated gene silencing in cells. *Nat. Commun.* 2022. 13. 1435. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29046-5>.
- Krist B., Florczyk U., Pietraszek-Gremplewicz K. et al. The Role of miR-378a in Metabolism, Angiogenesis, and Muscle Biology. *Int. J. Endocrinol.* 2015. 2015. 281756. doi: 10.1155/2015/281756.
- Letonqueze O., Lee J., Vasudevan S. MicroRNA-mediated posttranscriptional mechanisms of gene expression in proliferating and quiescent cancer cells. *RNA Biol.* 2012 Jun. 9(6). 871-80. doi: 10.4161/rna.20806.
- Li E.H., Zhao X., Zhang C., Liu W. Fragile X mental retardation protein participates in non-coding RNA pathways. *Yi Chuan.* 2018 Feb 20. 40(2). 87-94. doi: 10.16288/j.ycz.17-255.
- Lin C.C., Liu L.Z., Addison J.B. et al. A KLF4-miRNA-206 autoregulatory feedback loop can promote or inhibit protein translation depending upon cell context. *Mol. Cell Biol.* 2011 Jun. 31(12). 2513-27. doi: 10.1128/MCB.01189-10.
- Ma F., Liu X., Li D. et al. MicroRNA-466l upregulates IL-10 expression in TLR-triggered macrophages by antagonizing RNA-binding protein tristetraprolin-mediated IL-10 mRNA degradation. *J. Immunol.* 2010 Jun 1. 184(11). 6053-9. doi: 10.4049/jimmunol.0902308.
- Makeyev A.V., Liebhaber S.A. The poly(C)-binding proteins: a multiplicity of functions and a search for mechanisms. *RNA.* 2002 Mar. 8(3). 265-78. Doi:10.1017/S1355838202024627.
- Murphy A.J., Guyre P.M., Pioli P.A. Estradiol suppresses NF-kappa B activation through coordinated regulation of let-7a and miR-125b in primary human macrophages. *J. Immunol.* 2010 May 1. 184(9). 5029-37. doi: 10.4049/jimmunol.0903463.
- Napoli I., Mercaldo V., Boyl P.P. et al. The fragile X syndrome protein represses activity-dependent translation through CYFIP1, a new 4E-BP. *Cell.* 2008 Sep 19. 134(6). 1042-54. doi: 10.1016/j.cell.2008.07.031.
- Napthine S., Treffers E.E., Bell S. et al. A novel role for poly(C) binding proteins in programmed ribosomal frameshifting. *Nucleic Acids Res.* 2016 Jul 8. 44(12). 5491-503. doi: 10.1093/nar/gkw480.
- Ni W.J., Leng X.M. miRNA-Dependent Activation of mRNA Translation. *MicroRNA.* 2016. 5(2). 83-86. PMID: 27568791.
- Padmavathi G., Ramkumar K.M. MicroRNA mediated regulation of the major redox homeostasis switch, Nrf2, and its impact on oxidative stress-induced ischemic/reperfusion injury. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 2021. 698. 108725. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108725>.
- Pérez-Cremades D., Mompeón A., Vidal-Gómez X. et al. miRNA as a New Regulatory Mechanism of Estrogen Vascular Action. *Int. J. Mol. Sci.* 2018 Feb 6. 19(2). pii: E473. doi: 10.3390/ijms19020473.
- Pu M., Chen J., Tao Z. et al. Regulatory network of miRNA on its target: coordination between transcriptional and post-transcriptional regulation of gene expression. *Cell. Mol. Life Sci.* 2019. 76. 441-451. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2940-7>.
- Quinn S.R., O'Neill L.A. The role of microRNAs in the control and mechanism of action of IL-10. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2014. 380. 145-55. doi: 10.1007/978-3-662-43492-5_7.
- Saul M.J., Stein S., Grez M. et al. UPF1 regulates myeloid cell functions and S100A9 expression by the hnRNP E2/miRNA-328 balance. *Sci Rep.* 2016 Aug 30. 6. 31995. doi: 10.1038/srep31995.
- Shyu K.G., Cheng W.P., Wang B.W. Angiotensin II Downregulates MicroRNA-145 to Regulate Kruppel-like Factor 4 and Myocardin Expression in Human Coronary Arterial Smooth Muscle Cells under High Glucose Conditions. *Mol. Med.* 2015 Jul 14. 21. 616-25. doi: 10.2119/molmed.2015.00041.
- Tsai N.P., Lin Y.L., Wei L.N. MicroRNA mir-346 targets the 5'-untranslated region of receptor-interacting protein 140 (RIP140) mRNA and up-regulates its protein expression. *Biochem J.* 2009 Dec 10. 424(3). 411-8. doi: 10.1042/BJ20090915.
- Valinezhad Orang A., Safaralizadeh R., Kazemzadeh-Bavili M. Mechanisms of miRNA-Mediated Gene Regulation from Common Downregulation to mRNA-Specific Upregulation. *Int. J. Genomics.* 2014. 2014. 970607. doi: 10.1155/2014/970607.

33. Vasudevan S. *Posttranscriptional upregulation by microRNAs*. Wiley Interdiscip. Rev. RNA. 2012 May-Jun. 3(3). 311-30. doi: 10.1002/wrna.121.
34. Vasudevan S., Tong Y., Steitz J.A. *Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation*. Science. 2007 Dec 21. 318(5858). 1931-4. Doi: 10.1126/science.1149460.
35. Wang C.H., Lee D.Y., Deng Z. et al. *MicroRNA miR-328 regulates zonation morphogenesis by targeting CD44 expression*. PLoS One. 2008 Jun 18. 3(6). e2420. doi: 10.1371/journal.pone.0002420.

36. Ye W., Qin F., Zhang J. et al. *Atomistic mechanism of microRNA translation upregulation via molecular dynamics simulations*. PLoS One. 2012. 7(8). e43788. doi: 10.1371/journal.pone.0043788.

Отримано/Received 29.09.2022

Рецензовано/Revised 10.10.2022

Прийнято до друку/Accepted 18.10.2022 ■

Information about authors

Aleksandr Abaturon, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>
Veronika Babych, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9261-9051>

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

A.E. Abaturon, V.L. Babych

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Mechanisms of action of cytoplasmic microRNAs. Part 6. MicroRNA-mediated translation activation

Abstract. In the scientific review, the mechanisms of action of cytoplasmic miRNAs, namely miRNA-mediated activation of translation, are given. To write the article, information was searched using Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library databases. Examples of direct activation of mRNA translation by miRNA are presented. One of them is miRNA-mediated activation of translation, which is associated with the peculiarities of the state of the cell (resting cell effect). It has been shown that protein 1 of the fragile X mental retardation (FMR1) syndrome, depending on the stage of the cell cycle, can participate in both inhibition and enhancement of translation. It is known that microRNAs can influence the activity of RNP by binding to the RNA-binding sites of specific mRNAs or directly to RBP molecules, directly inhibiting their activity. Poly (rC) binding protein 2 (PCBP2) is a multifunctional adapter molecule that binds to RNA and DNA, competing with other RNA-binding factors. The PCBP2 protein limits translation initiation by preventing ribosome recruitment.

The authors provided information on miR-346-mediated activation of the translation of receptor-interacting protein 140. It is emphasized that some miRNAs, preventing the degradation of the mRNA molecule, increase the level of its stability, which is accompanied by an enhancement in their translation. MicroRNAs stabilize specific mRNA targets, preventing the association of the ARE element degradation factor, tristetraprolin, with mRNA. Data are presented on the activation of mRNA target translation by factors that sequester miRNAs or compete with miRNAs. Various intracellular factors and proteins can enter into a competitive relationship with miRNA and interfere with or remove it from the target mRNA. It is known that activation of translation can occur due to microRNA inhibition of repressor proteins. The authors indicate that increased miR-145 expression is accompanied by activation of myocardin translation, which induces the proliferation and migration of smooth muscle cells.

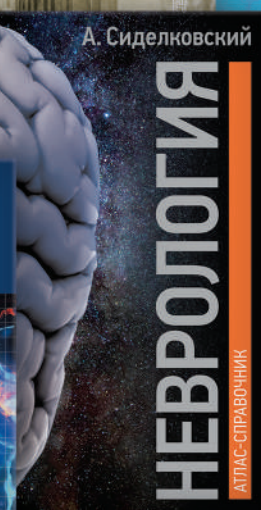
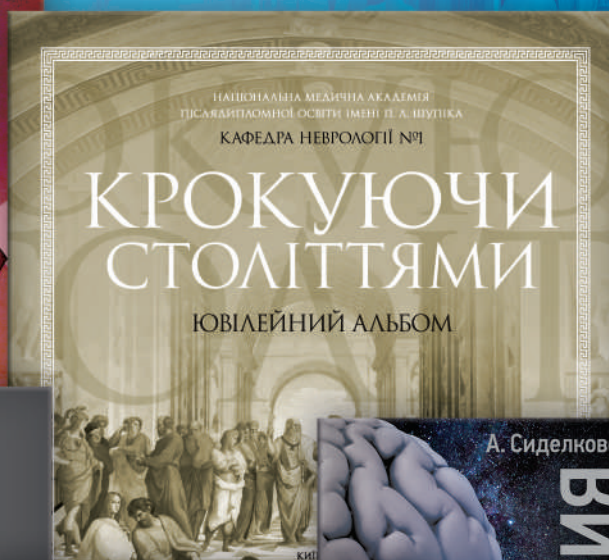
Keywords: microRNA; miRNA; miR; miRNA-mediated activation of translation; mRNA targets; repressor proteins; review



АКСІМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Ліцензія МОЗ України, серія АГ, № 599054, від 21.11.2011 р.



АКСІМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55