

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®] ДИТИНИ

Том 15, № 3, 2020

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

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС
95264
www.mif-ua.com

ЗАСЛАВСКИЙ[®]
Издательский дом

Том 15, № 3, 2020

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

MF XI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводяться у 2020 році», затвердженого НАМН та МОЗ України.

Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримають СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації



Комітету ВР України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування



За підтримки:
Міністерства охорони здоров'я України



Київської міської державної адміністрації

Організатори:



Генеральний партнер: Canon

Офіційний партнер:



**16–18 вересня
2020 року**



**Виставковий центр ACCO International
Україна, м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б,
ст. метро «Шулявська»**

НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ

**ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ
ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ**

КРАЇН



25

40



НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ



250



500



ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ



8 000

80



ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:

+380 (44) 206-10-16

@ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99

@ info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
Донецький національний медичний університет



Здоров'я дитини
Здоровье ребенка
Child's Health
Zdorov'e rebenka

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

Том 15, № 3, 2020

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





Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 15, № 3, 2020

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

Передплатний індекс 95264



Співзасновники: ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Донецький національний медичний університет, Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією

Купріненко Н.В.

Адреси для звертань

3 питань передплати

info@mif-ua.com

тел. +38 (044) 223-27-42

+38 (067) 325-10-26

3 питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби

reclama@mif-ua.com

office@zaslavsky.kiev.ua

pavel89karpinskiy@gmail.com

v_ilijna@ukr.net

На обкладинці: Леонов Микита, 1 рік 10 міс.

Фото: Нагаєць В.В.

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 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» від 15.05.2020 р., протокол № 8

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

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 12,78
Зам. 2020-childshealth-105. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:

Україна, 04107, м. Київ, а/с 74

E-mail: medredactor@i.ua

yulish.yevgeniy@gmail.com

alexabaturov@i.ua

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

www.mif-ua.com

http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107

Свідчення суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор
Абатуров О.Є.

Редакційна колегія

Бекетова Г.В. (Київ)

Больбот Ю.К. (Дніпро)

Волосовець О.П. — заступник головного
редактора (Київ)

Гнатейко О.З. (Львів)

Дегтяр В.А. (Дніпро)

Іванов Д.Д. (Київ)

Крамарьов С.О. (Київ)

Кривопустов С.П. (Київ)

Крючко Т.О. (Полтава)

Леженко Г.О. (Запоріжжя)

Овчаренко Л.С. (Запоріжжя)

Омельченко Л.І. (Київ)

Сукало О.В. (Республіка Білорусь)

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)

Майданник В.Г. (Київ)

Відповідальний секретар

Борисова Т.П. (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.

© ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», 2020

© Донецький національний медичний університет, 2020

© Заславський О.Ю., 2020



Zdorov'e rebenka

Child's Health

Specialized Reviewed Practical Scientific Journal

Volume 15, № 3, 2020

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

Subscription index 95264 (in Ukraine)



Co-founder: SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine», Donetsk National Medical University, Zaslavsky O.Yu.

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses

Subscription department

info@mif-ua.com

Tel. +38 (044) 223-27-42

+38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department

reclama@mif-ua.com

office@zaslavsky.kiev.ua

pavel89karpinskiy@gmail.com

v_iliyna@ukr.net

Cover: Leonov Mykyta, 1 y.o., 10 m.o.

Photographer: V. Nagaets

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 SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine» dated 15/05/2020, Protocol № 8

In Ukrainian, Russian and English

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

Folio 60x84/8. Printer's sheet 12.78.

Order 2020-childshealth-105. Circulation 12 000 copies.

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv Ukraine, 04107

E-mail: medredactor@i.ua

yulish.yevgeniy@gmail.com

alexabaturv@i.ua

(Subject: Child's Health Journal)

www.mif-ua.com

http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107

Publishing entity certificate

ДК № 2128 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

Alchevskykh st., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief
Aleksandr Abaturv

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)

Kramarov S.O. (Kyiv)

Krivopustov S.P. (Kyiv)

Kryuchko T.A. (Poltava)

Lezhenko G.O. (Zaporizhzhia)

Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia)

Omelchenko L.I. (Kyiv)

Sukalo O.V. (the Republic of Belarus)

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)

Maidannyk V.H. (Kyiv)

Executive Secretary

Borysova T.P. (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.

© SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of MoH of Ukraine», 2020

© Donetsk National Medical University, 2020

© Zaslavsky O.Yu., 2020

Від мрії до надії

*Перша в Україні клініка сучасної діагностики
та лікування нейроімунологічних захворювань*

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- ✿ Хронічних нейроінфекцій
- ✿ Епілепсій
- ✿ Розсіяного склерозу
- ✿ Панічних атак і депресій
- ✿ Енцефалітів та енцефаломієлітів
- ✿ Невритів та невралгій
- ✿ Міастеній
- ✿ Імунодефіцитів
- ✿ Демієлінізуючих полінейропатій
- ✿ Аутистичного спектру у дітей



+38 067 689 88 33
+38 066 689 88 33
+38 063 689 88 33



www.vivereclinic.com



м. Київ, вул. Ломоносова, 71-Б

При інфекціях ЛОР-органів
та дихальних шляхів

Оптимальний¹

Безпечний²

Зручний³

Цефодокс

Вибір педіатрів
України
у 2019 році⁴

Увага, ціну знижено!

на Цефодокс суспензію 50 мг/5 мл, 50 мл.



Рекомендована ціна в аптеках:

125 грн*

* – акційна пропозиція діє в період
з 1.03.20 по 31.08.20

¹ Кривошустов С.П. Цефодокс: 10 років успіху. Здоров'я України, тематичний номер «Педіатрія» № 3 (38), вересень 2016 р.
² Боярская Л.Я., Котлова Ю.В., Крыгина А.Н. и др. (2009) Микробиологическая безопасность цефалоспоринов проксетилла (Цефодокс) при лечении детей с острыми респираторными заболеваниями. Совр. педиатр., 2(24): 72-75.
³ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Цефодокс.
⁴ Серед пероральних цефалоспоринів 3-ї генерації за даними аналітичної системи pharmanalyst.com.ua, 2019 року.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: діюча речовина: сефодоксим; 1 таблетка містить цефодоксиму (у формі проксетилу) 100 мг або 200 мг; 5 мл суспензії містять цефодоксиму (у формі проксетилу) 50 мг або 100 мг. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою; порошок для оральної суспензії. Показання. Інфекції, спричинені чутливими до цефалоспоринової групи бактеріями: ЛОР-органів (включючи синусит, тонзиліт, фарингіт), для лікування тонзиліту і фарингіту. Цефодокс призначено у разі хронічної або рецидивної інфекції, а також у випадках вірої або підозрюваної неутливості збудника до широкого застосування антибіотиків: дихальних шляхів (включючи гострий бронхіт, рецидив або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію), неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (включючи гострий пієлонефрит і цистит), шкіри та м'яких тканин (абсцес, целюліт, інфекційні рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки), неускладнені інфекції уретри. Протипоказання. Південна чутливість до препаратів групи цефалоспоринової, пеніцилінів. Дітям віком до 12 років (таблетки). Складова непереносимість фруктози або недостатність сахароз-ізомальтази. Спосіб застосування та дози. Суспензія Цефодокс призначена для застосування у педіатрії. Готову суспензію слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Немає необхідності змінювати дози для дітей з печінковою недостатністю. Порушення функції нирок: немає необхідності змінювати дозу лікарського засобу Цефодокс, якщо кліренс креатиніну >40 мл/хв, якщо концентрація креатиніну нижче 40 мл/хв, фармакокінетичні дослідження вказують на збільшення періоду напіввиведення та максимальної концентрації у плазмі крові, тому дозу препарату повинна бути відкоригована, хворим, які перебувають на гемодіалізі, призначають розріджену залежно від маси тіла разову дозу після кожного сеансу діалізу. Дітям віком від 5 років до 12 років препарат призначають у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (максимальна разова доза – 400 мг), яку слід застосовувати у 2 прийми з інтервалом 12 годин (максимальна разова доза – 200 мг). Для дорослих і дітей віком від 12 років з нормальною функцією нирок рекомендовані такі дози: синусит – 200 мг двічі на добу, інші інфекції ЛОР-органів (у т.ч. тонзиліт, фарингіт) – 100 мг двічі на добу; інфекції дихальних шляхів (включючи гострий бронхіт, рецидив або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію) – 100-200 мг двічі на добу; неускладнені інфекції верхніх сечовивідних шляхів (гострий пієлонефрит) – 200 мг двічі на добу, неускладнені інфекції нижніх сечовивідних шляхів (цистит) – 100 мг двічі на добу; інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцес, целюліт, інфекційні рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки) – 200 мг двічі на добу; неускладнені інфекції уретри – 200 мг одноразово. Термін лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається індивідуально. Пацієнти літнього віку: немає необхідності змінювати дозу пацієнтам літнього віку з нормальною функцією нирок. Побічні реакції. Застосовується така класифікація частоти виникнення побічних ефектів: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), рідко (≥1/10 000, <1/1000), дуже рідко (<1/10 000). Інфекції та інвазії: рідко – суперінфекція, спричинена деякими грибами роду Candida, нечутливими до цефалоспоринової групи рідко – кандидоз. Дуже часто – нудота, блювання, діарея, запор, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, заплесканий стоматит, анорексія, відрижка, гастрит, виразки у роті, псевдомембранозний коліт. З боку гепатобіліарної системи: рідко – холестатичне ураження печінки. З боку шкіри та підшкірних тканин: рідко – висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, макулопапульозні висипання, грибовий дерматит, згущування, сухість шкіри, випадання волосся, везикулярні висипання, сонячна еритема, гурпула, бульозні реакції (включаючи синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроз, мультиформна еритема. З боку серцево-судинної системи: рідко – тахікардія, інфекції сечових шляхів, метрит, дисурія, часті сечовиділення, протечка, вальвулярний кандидоз. З боку серцево-судинної системи: рідко – застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцевиття, вазодилатація, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія. З боку органів чуття: рідко – порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шум у вухах. Загальні розлади: рідко – дискомфорт, втомированість, астения, медіастиніт, гарячка, біль у грудях (біль може віддавати у попереку), гарячка, генералізований біль, мікробіологічне дослідження, кандидоз, абсцес, алергічна реакція, набряк обличчя, бактеріальні інфекції, паразитарні інфекції. Лабораторні показники: рідко – підвищення показників функціональних печінкових тестів АСАТ, АлаТ, рівня лужної фосфатази, білірубину, сечовини і креатиніну, позитивна реакція Кумбса. Передозування. Симптоми: нудота, блювання, абдомінальний біль, діарея. У разі передозування, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю, можливе виникнення енцефалопатії. Випадки енцефалопатії, як правило, оборотні при низьких рівнях цефодоксиму у плазмі крові. Лікування. Гемодіаліз, перитонеальний діаліз. Терapieя симптоматична.

Р.л.: UA41520101, UA41520201, UA41520102, UA41520202

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

Проблеми вищої школи

Аряєв М.Л., Капліна Л.Є., Сеньківська Л.І.,
Павлова В.В.

Перший досвід дистанційного навчання
в медичних вузах України в умовах
COVID-19-карантину 60

Абатуров О.Є., Агафонова О.О.

Досвід дистанційного викладання
педіатрії студентам четвертого курсу
у медичних вишах України в умовах
пандемії COVID-19 65

Problems of High School

N.L. Aryayev, L.E. Kaplina, L.I. Senkivska,
V.V. Pavlova

The first experience of distance learning
in medical universities of Ukraine under
the conditions of COVID-19 quarantine 60

O.E. Abaturov, O.O. Agafonova

Experience of distance teaching of pediatrics
to the fourth year students in medical higher
education institutions of Ukraine
in the conditions of the COVID-19 pandemic ... 65

Офіційна інформація

XI Міжнародний медичний форум
«Інновації в медицині — здоров'я нації» 69

Вимоги до оформлення статей 71

Медична книга 73

Official Information

XI International Medical Forum "Innovations
in Medicine — the Health of the Nation" 69

Guidelines for submitting articles 71

Medical Book 73



Нова парадигма порушення росту у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит

Резюме. Актуальність. Фізичний розвиток може порушуватися при ювенільному ідіопатичному артриті (ЮІА). Причини порушення росту при ЮІА залежать від комплексу чинників, що пов'язані як з конституційно-генетичними особливостями дитячого організму, так і з патогенетичними механізмами захворювання та отримуваною терапією. **Мета дослідження:** оцінити показники фізичного розвитку хворих на ЮІА залежно від різних лікувальних режимів для визначення факторів, що впливають на його порушення, з метою розробки рекомендацій, спрямованих на профілактику порушення росту у даної категорії дітей. **Матеріали та методи.** Оцінено дані антропометрії (ріст за коефіцієнтом стандартного відхилення (Standart Deviation Score — SDS)), показник швидкості росту за попередній рік у 142 хворих на ЮІА, у частини дітей — дані динамометрії. Порівняння отриманих результатів проведено з використанням як параметричних (t-критерій Стьюдента), так і непараметричних (U-критерій Манна — Уїтні) методів, а кореляційний зв'язок між показниками вивчено з використанням множинного регресійного аналізу. **Результати.** Під час дослідження в жодної дитини з oligoартикулярним варіантом перебігу ЮІА відхилень у рості не виявлено. У 12 пацієнтів (8,5 %) з обох груп виявлено порушення фізичного розвитку (показник росту менше за -1 SD): у 1/2 випадків — при системній формі хвороби (6), в іншій половині — при поліартикулярній (6). При використанні в схемі лікування імунобіологічних препаратів відносна швидкість росту є вірогідно вищою в пацієнтів як з oligoартикулярною ($U = 225,5, p = 0,009$), так і з поліартикулярною ($U = 222,5, p = 0,0001$) формами хвороби. Згідно з множинним регресійним аналізом, чим більший сумарний показник активності хвороби, тим більшою є затримка у швидкості зростання та рості. Діти з поліартикулярним (49,0 %) та системним (54,5 %) варіантами перебігу ЮІА мають порушення м'язової сили. **Висновки.** Виявлення порушення росту є основою для поглибленого обстеження та перегляду терапії хворих на ЮІА. Ступінь активності хвороби впливає на показники росту.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит; фізичний розвиток

Вступ

Зростання дитини (фізичний розвиток) є складним, генетично обумовленим процесом збільшення лінійних, об'ємних розмірів організму не лише при оптимальному надходженні поживних речовин, а й при сприятливих умовах як зовнішнього, так і внутрішнього середовища [1]. Саме фізичний розвиток водночас є як досить стабільним, так і найбільш чутливим показником здоров'я, що відображає загальний стан дитячого організму.

Ріст може порушуватися при хронічних захворюваннях, особливо при їх погано контрольованому пе-

ребігу або неправильно підібраній лікувальній тактиці. Серед групи таких тяжких соматичних хвороб дитячого віку виділяються ревматологічні, серед яких найбільш поширеним є ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА, M08.0). Останній визначається як дебютуюче у віці до 16 років тяжке деструктивно-запальне хронічне захворювання опорно-рухового апарату з можливим ураженням інших органів і систем, в основі якого лежить автоагресія, що потенційно може призводити до інвалідизації хворих. Дані характеристики відносять ЮІА до соціально значущих хвороб дитячого віку, оскільки прогресуючі порушення функції суглобів, викликані

деструктивними змінами в кістках, атрофічними — у м'язах, відставання як у зрості, так і в масі тіла призводять до зниження якості життя, соціальної та психологічної дезадаптації, а при відсутності адекватного лікування — до втрати працездатності в дорослому віці [2, 3]. У вітчизняній літературі традиційно ще використовується термін «ювенільний ревматоїдний артрит» (ЮРА) із значенням, тотожним ЮІА.

Причини порушення росту при ЮІА залежать від комплексу чинників, що пов'язані як з конституційно-генетичними особливостями дитячого організму, так і з патогенетичними механізмами захворювання та отримуваною терапією. Останні наведені у табл. 1 [4] (з доповненнями).

Ретроспективні та проспективні дослідження попередніх років (1994–2009) демонстрували наявність порушення росту у 25,7–87,0 % хворих на ЮІА; переважна більшість цих дітей мали поліартикулярну або системну форму хвороби, а затримка росту корелювала з запальною активністю та використанням глюкокортикоїдів (ГК) [3, 5, 6], проте з використанням новітніх схем лікування (блокатори цитокінових рецепторів або прозапальних цитокінів) ці показники зменшилися приблизно до 10 % у хворих, які мають тяжкі, резистентні форми хвороби [3]. Впровадження в терапію ревматичних захворювань генно-інженерних біологічних препаратів, що через вибіркового вплив на імунну систему мають прямий патогенетичний вплив на процес запалення, дозволяє знизити частоту та тривалість застосування ГК, що сприяє відновленню швидкості лінійного росту [7], тому що саме системне застосування ГК перешкоджає продукції й активації гормону росту та інсуліноподібного фактору росту 1 (ІФР-1) на різних рівнях [8]. В масштабних (кількість учасників — 500–1500) британських і канадських сучасних оглядах було показано, що більшість дітей з ЮІА не мають відхилень у показниках фізичного розвитку, проте 1 із 10 дітей з системною формою має ризик порушення росту та в середньому показники зросту зменшуються з $-0,02$ SDS до $-0,47$ SD, тобто наявним є зменшення темпів росту [9, 10].

Щодо вітчизняних даних, то в попередні роки було показано, що порушення росту виявлялося у 40,7–68,3 % пацієнтів з ЮІА [11, 12], а сьогодні ці показники знизилися до 10,44–15,0 % [1, 13], однак дослідження були проведені на невеликій кількості осіб (близько 60).

Білково-енергетична недостатність зустрічається у дітей з ЮІА [14], тому що апатія, млявість, втрата апетиту, спричинені впливом прозапальних цитокінів на центральну нервову систему, поглиблюють метаболічні порушення. При системному застосуванні ГК, навпаки, спостерігається збільшення маси тіла [15]. Також при активації ядерного фактора транскрипції κB відбувається пригнічення синтезу білка в м'язах, що може призводити до зниження м'язової сили хворих порівняно з однолітками та додатково ускладнювати перебіг хвороби [16, 17].

Виходячи з вищенаведеного, **метою** нашого дослідження стала оцінка показників фізичного розвитку хворих на ЮІА залежно від різних лікувальних режимів для визначення факторів, що впливають на його порушення, з метою розробки рекомендацій, спрямованих на профілактику порушення росту у даній категорії дітей.

Матеріали та методи

Були обстежені 142 хворі на ЮІА (91 дівчинка і 51 хлопчик) віком від 3 до 17 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіоревматологічному відділенні КМДКЛ № 1 або на амбулаторному прийомі у ревматолога консультативної поліклініки КМДКЛ № 1 з жовтня 2017 року по вересень 2019 року. Дослідження було схвалене експертами комісії з питань етики НМАПО імені П.Л. Шупика. Діагноз і варіант ЮІА відповідали критеріям ILAR, 2001 [18]. Всі діти були розподілені на 2 групи залежно від виду терапії, що проводиться: I група — хворі, які отримують стандартну базисну протиревматичну терапію (СБПРТ) у вигляді метотрексату ($n = 70$), II група — хворі, у комплексне лікування яких були включені імунобіологічні препарати (ІБП) ($n = 72$), а саме тоцилізумаб (23), адалімумаб (47) та етанерцепт (2). На момент дослідження 32 дитини II групи отримували виключно ІБП, 34 — знаходилися в стадії неактивної хвороби (29 медикаментозної ремісії), на противагу 9 з I групи.

Клінічна характеристика хворих на ЮІА наведена в табл. 2.

Таким чином, як ІФН за CHAQ, так і показники активності хвороби за sJADAS-27 на момент огляду були вірогідно нижчими у пацієнтів II групи, що свідчить про кращий менеджмент хвороби при використанні імунобіологічних препаратів у комплексному лікуванні хворих на ЮІА.

Таблиця 1. Причини розвитку затримки росту у дітей з ЮІА

Фактори хвороби	Дебют захворювання у віці до 7 років (варіант системного або поліартикулярного ЮІА) Високий ступінь клініко-лабораторної активності Часті та тривалі загострення захворювання Тривалість захворювання більше 5 років без адекватної протиревматичної терапії
Фактори терапії	Призначення глюкокортикоїдів (ГК) в середніх та високих дозах дітям до 5 років Неадекватно тривале застосування ГК Повторне призначення пероральних ГК або підвищення їх дози Часті внутрішньосуглобові пункції з введенням ГК Пізнє призначення адекватної негормональної протиревматичної терапії (пізніше ніж через 3 роки від дебюту) Порушення апетиту внаслідок побічного ефекту ліків з шлунково-кишковою токсичністю, таких як метотрексат

Для оцінки впливу активності хвороби на фізичний розвиток нами використовувався сумарний показник активності (СПА) sJADAS-27 за останні 12 місяців для більш точного відображення процесів взаємозв'язку хронічного запалення та швидкості росту.

Дані отримані шляхом збирання анамнезу, медичного огляду, анкетування (СНАQ). Усім пацієнтам проведено антропометрію (виміряно зріст, масу тіла), розраховано індекс маси тіла (ІМТ), в частини дітей виконано динамометрію та рентгенографію кистей для встановлення кісткового віку, у невеликої кількості дітей (переважно тих, які мають затримку росту) проаналізували вміст в сироватці крові ІФР-1.

Зріст визначали за допомогою ростоміру, у кожного пацієнта проводили 3 послідовні заміри з наступним розрахунком середнього арифметичного показника. Для визначення відповідності показника росту дитини у нормі або оцінки ступеня відхилення вираховувався коефіцієнт стандартного відхилення зростання (Standart Deviation Score — SDS), де SD — стандартне відхилення для даної статі та паспортного віку. Показники росту в межах -1 та $+1$ SD відповідають нормі, більше $+1$ та менше $+2$ SD становлять високорослість, більше $+2$ та менше $+3$ SD — субгігантизм, більше $+3$ SD — гігантизм, менше -1 та більше -2 SD — низькорослість, менше -2 та більше -3 SD — субнанізм, менше -3 SD — нанізм. Статуру оцінюють за визначенням ІМТ в $\text{кг}/\text{м}^2$. Нормальна маса тіла — від 5-го до

85-го перцентилію, дефіцит маси тіла — < 5-го перцентилію, ризик ожиріння — > 85-го та < 95 перцентилію, ожиріння — ≥ 95-го перцентилію. Показник швидкості росту (см/рік) з інтервалом між проведенням вимірів 1 рік [19]. Динамометрія проводилася з використанням ручного динамометру починаючи з 8 років при відсутності ознак активного артриту у робочій верхній кінцівці та з фіксацією найбільшого за значенням (в кг) виміру з 3 послідовних.

Кількісні та якісні дані оброблені з застосуванням загальноновизнаних статистичних методів із використанням пакету Microsoft Excel 2010 та програми Statistica 10.0. Порівняння отриманих результатів проведено з використанням як параметричних (t-критерій Стьюдента), так і непараметричних (U-критерій Манна — Уїтні) методів залежно від нормальності їх розподілення.

Результати та обговорення

Під час дослідження у жодної дитини з олігоартикулярним варіантом перебігу ЮІА відхилень у рості не виявлено. У 12 пацієнтів (8,5 %) з обох груп виявлено порушення фізичного розвитку (показник росту менше -1 SD), у 1/2 випадків — при системній формі хвороби (6), в іншій половині — при поліартикулярній (6). Більш детальні дані щодо росту залежно від використання різних комплексів лікування наведені у табл. 3.

Таблиця 2. Клінічна характеристика хворих на ЮІА

Клінічна характеристика хворих на ЮІА			Групи та їх показники			
			І		ІІ	
Кількість хворих, n (%)			70 (49,3)		72 (50,7)	
Розподіл хворих за варіантами перебігу хвороби	Системний, n (%)		7 (10)		17 (23,6), із них 2 з увеїтом	
	Олігоартикулярний, n (%), з урахуванням		29 (41,4)		26 (36,1)	
	олігоартикулярного поширеного	увеїту	4	0	10	11
	Поліартикулярний, n (%), з урахуванням		34 (48,6)		29 (40,3)	
	РФ+	увеїту	4	0	5	6
Середнє значення віку, роки			10,4 ± 0,5		11,4 ± 0,4	
Середнє значення віку дебюту хвороби, роки			6,3 ± 0,5		6,3 ± 0,5	
Середнє значення тривалості захворювання, роки			4,2 ± 0,4		5,1 ± 0,4	
Кількість хворих, які приймали ГК в анамнезі та на момент дослідження, n (%)			23 (33) 9 (13)		57 (79) 9 (12,5)	
Середнє значення ІФН за СНАQ^			0,45 ± 0,07		0,21 ± 0,05*	
Середнє значення показника активності сJADAS-27 на момент огляду^^			4,3 ± 0,6		1,8 ± 0,2**	
Середнє значення тривалості прийому базисної терапії, роки			СБПРТ — 3,4 ± 0,3		СБПРТ — 3,7 ± 0,3 ІБП — 2,3 ± 0,2	

Примітки: ^ – індекс функціональної недостатності за опитувальником Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ); ^^ – показник активності JОIA за 4 компонентами шкали JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) з урахуванням 27 суглобів; * – $p < 0,01$ – вірогідність різниці між показниками I та II групи; ** – $p < 0,001$ – вірогідність різниці між показниками I та II групи.

Було виявлено, що відносна швидкість росту за попередній рік є вірогідно вищою у пацієнтів як з олігоартикулярною ($U = 225,5$, $p = 0,009$), так і з поліартикулярною ($U = 222,5$, $p = 0,0001$) формами хвороби при використанні в схемі лікування імунобіологічних препаратів. А саме в даній групі хворих з використанням імунобіологічної терапії (ІБТ) відносна швидкість росту вища на 2 % при олігоартриті та на 30 % при поліартриті порівняно з використанням лише метотрексату.

Як видно із даних, наведених у табл. 3, переважно пацієнти з системним варіантом перебігу ЮІА з II групи мають порушення росту. Всі ці діти мали ранній дебют хвороби (до 5-річного віку), персистуючу запальну активність, навіть при застосуванні ГК, тривалу неефективність стандартної базисної терапії до призначення ІБП, а на початок прийому ІБП вже мали затримку росту та випередження кісткового віку порівняно з паспортним. Так, 4 дитини з субнанізмом та 1 з нанізмом мали випередження кісткового віку приблизно на 4 роки, що асоційоване з передчасним закриттям зон росту. Можливо, під впливом активного запального процесу відбувається прискорене закриття зон росту, що потенційно може провокувати або поглиблювати вже існуючий дефіцит зросту та негативно впливати на кінцевий зріст кожної окремої дитини з даним явищем. У 7 дітей з низькорослістю кістковий вік лише на 1–2 роки випереджав паспортний, а у 35 дітей без відхилень у рості при рентгенографії кистей кістковий вік відповідав паспортному, у 3 було виявлено затримку окостеніння на 1–2 роки, що не впливала на показники фізичного розвитку.

В 17 дітей (10 з них мали порушення росту) було визначено інсуліноподібний фактор росту 1 в сироватці крові. В усіх пацієнтів показники ІФР-1 відповідали нормам для даного віку.

Необхідно зазначити, що жодна дитина з дебютом системного варіанта ЮІА (5), якій своєчасно була призначена ІБТ, не мала відставання у фізичному розвитку.

Відзначено тенденцію, що діти, які приймали ІБП в комплексному лікуванні, досягли вірогідно вищих відносних показників кінцевого зросту ($U = 1$, $p = 0,005$). Так, у даній групі хворих відносний показник кінцевого зросту є на 6,6 % більшим порівняно з I групою, де застосовувався лише метотрексат.

Дітям з обох груп, які після досягнення 18-річчя переходили під спостереження дорослих ревматологів, було розраховано відносний показник кінцевого зросту щодо величини належного згідно із статтю, виражений у відсотках. Для обчислення орієнтовного кінцевого зросту використовувалися такі формули:

— для хлопчиків: (зріст батька + зріст матері) : 2 + 6,5 см;

— для дівчаток: (зріст батька + зріст матері) : 2 – 6,5 см [19].

У I групі показник кінцевого зросту було оцінено в 5 дітей (–3,6 [–5,8; 1,0] %), у II – в 7 (3,0 [–1,0; 4,5] %); показники наведені у вигляді медіани [5-й, 95-й процентиля].

Отож, своєчасне призначення ІБП (блокатори ІЛ-6 та ФНП- α) асоціюється з покращенням показників росту, що підтверджується й роботами іноземних авторів [20, 21]. Як наслідок, дослідження, проведені до широкого використання метотрексату або біологічних препаратів, можуть більше не бути актуальними для сьогоденної популяції хворих на ЮІА.

При оцінці статури за ІМТ у 19 хворих (13,4 %) виявлено дефіцит ваги (11 дітей з I та 8 з II групи), у 8 (5,6 %) — надлишок ваги (3 — з I, 5 — з II групи), у 7 (4,9 %) — ожиріння (3 — з I, 4 — з II групи). Більшість дітей з надлишком ваги або ожирінням не мали в анамнезі тривалого прийому ГК, а демонстрували

Таблиця 3. Характеристика відхилень у зрості та темпів росту хворих на ЮІА при використанні різних комплексів лікування

Групи з кількістю обстежених (n)	Розподіл за варіантом хвороби	Кількість дітей з відхиленнями у рості, абсолютна кількість (n)				Відносна швидкість росту за рік [^] , медіана (5-й; 95-й процентилі), %
		Загальна кількість дітей з показником зросту нижче –1 SD	Показники з поділом за ступенем відхилень			
			від –1 до –2 SD	від –2 до –3 SD	менше –3 SD	
I, 70	Олігоартикулярний	0	0	0	0	10 (–41; 32)
	Поліартикулярний	5	4	1	0	–10 (–91; 133)
	Системний	1	0	1	0	–42 (–103; 138)
II, 72	Олігоартикулярний	0	0	0	0	12 (–10; 62)*
	Поліартикулярний	1	0	1	0	20 (–23; 240)**
	Системний	5	3	1	1	–11 (–98; 65)

Примітки: [^] — показник швидкості росту за попередній рік щодо належної величини згідно з віком та статтю (%); * — $p < 0,01$ — вірогідність різниці між показниками I та II групи; ** — $p < 0,001$ — вірогідність різниці між показниками I та II групи.

Таблиця 4. Дані динамометрії хворих на ЮІА залежно від лікувальної схеми та форми хвороби

Група, кількість обстежених (n)	Розподіл за формами хвороби (n)	Кількість дітей з показником динамометрії нижче –1 SD	
		Абсолютна кількість (n)	Відносна кількість (%)
I, 46	Олігоарткулярна (17)	1 з олігоарткулярною поширеною формою	5,9 ± 5,7
	Поліарткулярна (24)	16	66,7 ± 9,6*
	Системна (5)	2	40,0 ± 21,9
II, 63	Олігоарткулярна (21)	2, із них 1 з олігоарткулярною поширеною формою	9,5 ± 6,4
	Поліарткулярна (25)	8	32,0 ± 9,3*
	Системна (17)	10	58,8 ± 11,9

Примітка: * — $p < 0,01$ — вірогідність різниці між показниками I та II групи з поліартикулярною формою хвороби.

дисбаланс споживання і витрат енергії на тлі спадкової схильності або без неї.

Динамометрію проведено 109 дітям (46 — з I групи, 63 — з II групи), детальні відомості відображені в табл. 4.

Як видно із даних, наведених в табл. 4, спостерігається вірогідна різниця у кількості пацієнтів зі зниженою м'язовою силою за даними ручної динамометрії між групами хворих з поліартикулярною формою хвороби на стандартній та імунобіологічній терапії відповідно.

Загалом при олігоартикулярній формі хвороби 3 пацієнти (7,9 %) з 38 мали показник динамометрії нижче -1 SD, при поліартикулярній — 24 (49,0 %) з 49, при системній — 12 (54,5 %) з 22. При оцінці цих даних виявлено, що вірогідно більша кількість дітей як з поліартикулярною, так і з системною формами хвороби ($p < 0,001$) мають порушення м'язової сили порівняно з хворими на олігоартрит. У останніх в анамнезі або при зверненні наявне ураження переважно суглобів нижніх кінцівок. Усі діти з поліартикулярною формою захворювання в анамнезі мали артрита кистьового суглобу та/або дрібних суглобів кистей. Це твердження збігається з даними, отриманими нами в попередній роботі на меншій кількості осіб, які брали участь у дослідженні [1].

Згідно з множинним регресійним аналізом, СПА сJADAS-27 вірогідно має обернений кореляційний зв'язок з показником зросту, вираженим в SD ($\beta = -0,4$, $p = 0,005$), та показником відносної швидкості росту за рік ($\beta = -0,62$, $p = 0,000009$); таким чином, чим більший сумарний показник активності хвороби, тим більшою є затримка швидкості зростання та зросту. Залежності між даними показниками та тривалістю хвороби, її дебюту, сумарною дозою прийому ГК, показником запальної активності хвороби на момент звернення сJADAS-27 не виявлено.

Хронічне запалення може призводити не лише до зниження показників росту, але й до затримки фізичного розвитку, що потребує агресивно-активного контролю перебігу хвороби. Надмірно консервативно-обережна лікувальна тактика при ЮІА може бути небезпечною. Спочатку процес є оборотним, та при довготривалому неконтрольованому перебігу хвороби

виникають необоротні зміни — низькорослість, а іноді субнанізм і нанізм, що значно погіршують соціальну адаптацію пацієнтів.

Висновки

1. Необхідним є активний контроль над перебігом хвороби, оскільки хронічне запалення призводить до порушення росту (згідно з множинним регресійним аналізом, СПА сJADAS-27 вірогідно обернено корелює як з показником зросту, так і з відносною швидкістю росту за рік).

2. Порушення росту є важливим ускладненням ЮІА, особливо при резистентних формах хвороби або неадекватному її менеджменті, з істотними залученнями як соматичного, так і психосоціального здоров'я, проте у даний час лише у 8,5 % пацієнтів виявлено показник зросту менше -1 SD порівняно з 40,7–68,3 % у попередні роки.

3. При використанні в схемі лікування ІБП відносна швидкість росту є вірогідно вищою у пацієнтів як з олігоартикулярною ($p = 0,009$, $U = 225,5$), так і з поліартикулярною ($p = 0,0001$, $U = 222,5$) формами хвороби, що пов'язане з більш ефективним контролем активності хвороби при застосуванні блокаторів прозапальних цитокінів.

4. Діти з поліартикулярним (49,0 %) та системним (54,5 %) варіантами перебігу ЮІА мають порушення м'язової сили, що необхідно враховувати при призначенні реабілітаційних заходів.

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

Список літератури

1. Марушко Г.В., Голубовська Ю.Є. Особливості фізичного розвитку та стану кістково-м'язової системи у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2018. № 30. С. 282-296. <http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpnsmapo> 2018 30 29.

2. Zuber Z. Oligoarticular onset juvenile idiopathic arthritis as the most common cause of disability of children and young adults. *Reumatologia*. 2019. 57(4). P. 189-191. doi: 10.5114/reum.2019.87607.

3. Minden K. Adult outcomes of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Horm. Res.* 2009. 72 (Suppl. 1). P. 20–25. doi: 10.1159/000229759.
4. Серая В.А. Динамика роста у детей с ювенильным идиопатическим артритом на фоне различных режимов терапии: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.01.08. Москва. 2018. 155 с.
5. Umlawska W., Prusek-Dudkiewicz A. Growth retardation and delayed puberty in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Arch. Med. Sci.* 2010. 6(1). P. 19–23. doi: 10.5114/aoms.2010.13501.
6. Woo P.M. Growth retardation and osteoporosis in juvenile chronic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1994. 12 (Suppl. 10). P. 87–90. PMID: 7955635.
7. Widrowska J., Zygmunt A., Biernacka-Zielinska M., Stanczyk J., Smolewska E. Influence of biologic therapy on growth in children with chronic inflammatory connective tissue diseases. *Reumatologia.* 2015. 53(1). P. 14–20. doi: 10.5114/reum.2015.50552.
8. Mehls O., Himmele R., Homme M., Kiepe D., Klaus G. The interaction of glucocorticoids with the growth hormone-insulin-like growth factor axis and its effects on growth plate chondrocytes and bone cells. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2001. 14 (Suppl. 6). P. 1475–1482. PubMed PMID: 11837502.
9. McErlane F., Carrasco R., Kearsley-Fleet L. et al. Growth patterns in early juvenile idiopathic arthritis: Results from the Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS). *Semin. Arthritis. Rheum.* 2018. 48(1). P. 53–60. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.11.002.
10. Guzman J., Kerr T., Ward L.M. et al. Growth and weight gain in children with juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2017. 15(1). P. 68. doi: 10.1186/s12969-017-0196-7.
11. Бойко Я.Є., Грицюк І.І., Бурак Т.В. Аналіз причин затримки росту у дітей, хворих на ювенільний ідіопатичний артрит. *Український ревматологічний журнал.* 2006. 24(2). С. 70–73.
12. Бережной В.В., Марушко Т.В., Гяделова Н.П., Герман А.Б., Лисовец Т.В. Нарушение роста у детей с ювенильным ревматоидным артритом. *Педиатрия. Восточная Европа.* 2015. 3(11). С. 90–102. eLIBRARY ID: 24858897.
13. Ошлянська О.А., Меланчук Н.А. Особливості фізичного розвитку у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. *Український ревматологічний журнал.* 2019. 76(2). С. 52–57.
14. Simon D. Inflammation and growth. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010. 51 (Suppl. 3). P. 133–134. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181f7feef.
15. Shiff N.J., Brant R., Guzman J. et al. Glucocorticoid-related changes in body mass index among children and adolescents with rheumatic diseases. *Arthritis Care & Research.* 2013. 65(1). P. 113–121. doi: 10.1002/acr.21785.
16. Elkan A.C., Engvall I.L., Cederholm T., Hafstrom I. Rheumatoid cachexia, central obesity and malnutrition in patients with low-active rheumatoid arthritis: feasibility of anthropometry, Mini Nutritional Assessment and body composition techniques. *Eur. J. Nutr.* 2009. 48(5). P. 315–322. doi: 10.1007/s00394-009-0017-y.
17. Sandstedt E., Fasth A., Eek M.N., Beckung E. Muscle strength, physical fitness and well-being in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and the effect of an exercise programme: a randomized controlled trial. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2013. 11(1). P. 7. doi: 10.1186/1546-0096-11-7.
18. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P. et al. International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol.* 2004. 31(2). P. 390–392. PubMed PMID: 14760812.
19. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» (№ 254 від 27.04.2006) зі змінами (№ 55 від 03.02.2009 та № 864 від 07.10.2013). https://zakononline.com.ua/documents/show/89079_535333.
20. Uettwiller F., Perlberg J., Pinto G. et al. Effect of biologic treatments on growth in children with juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.* 2014. 41(1). P. 128–135. doi: 10.3899/jrheum.130311.
21. Akioka S. Interleukin-6 in juvenile idiopathic arthritis. *Mod. Rheumatol.* 2019. 29(2). P. 275–286. doi: 10.1080/14397595.2019.1574697.

Отримано/Received 24.03.2020

Рецензовано/Revised 04.04.2020

Прийнято до друку/Accepted 23.04.2020 ■

Information about authors

T.V. Marushko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 2, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0442-2695>
 Yu.Ye. Holubovska, Post-graduate student at the Department of pediatrics 2, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0199-1902>

Information about funding

The work is carried out in accordance with the scientific research plan of the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine. The research funding institution is the MH of Ukraine.

All patients and their parents signed the informed agreement for participating in this study.

Марушко Т.В., Голубовская Ю.Е.

Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Новая парадигма нарушения роста у больных ювенильным идиопатическим артритом

Резюме. Актуальность. Физическое развитие может нарушаться при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА). Причины нарушения роста при ЮИА зависят от комплекса факторов, связанных как с конституционно-генетическими особенностями детского организма, так и с патогенетическими механизмами заболевания и получаемой терапией. **Цель исследования:** оценить показатели физического развития больных ЮИА в зависимости от различных лечебных режимов для определения факторов, влияющих на его нарушение, с целью разработки рекомендаций, направленных на профилактику нарушения роста у данной категории детей. **Мате-**

риалы и методы. Оценены данные антропометрии (рост по коэффициенту стандартного отклонения (Standard Deviation Score — SDS)), показатель скорости роста за предыдущий год у 142 больных ЮИА, у части детей — данные динамометрии. Сравнение полученных результатов проведено с использованием как параметрических (t-критерий Стьюдента), так и непараметрических (U-критерий Манна — Уитни) методов, а корреляционная связь между показателями изучена с использованием множественного регрессионного анализа. **Результаты.** В ходе исследования ни у одного ребенка с олигоартрикулярным вариантом течения ЮИА отклонений в росте

не было обнаружено. У 12 пациентов (8,5 %) из обеих групп выявлены нарушения физического развития (показатель роста меньше -1 SD): в 1/2 случаев — при системной форме болезни (6), у другой половины — при полиартрикулярной (6). При использовании в схеме лечения иммунобиологических препаратов относительная скорость роста достоверно выше у пациентов как с олигоартрикулярной ($U = 225,5$, $p = 0,009$), так и с полиартрикулярной ($U = 222,5$, $p = 0,0001$) формами болезни. Согласно результатам множественного регрессион-

ного анализа, чем выше суммарный показатель активности болезни, тем больше задержка в скорости роста. Дети с полиартрикулярным (49,0 %) и системным (54,5 %) вариантами течения ЮИА имели нарушения мышечной силы. **Выводы.** Выявление нарушения роста является основой углубленного обследования и пересмотра терапии больных ЮИА. Степень активности болезни влияет на показатели роста.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит; физическое развитие

T.V. Marushko, Yu.Ye. Holubovska

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

A new paradigm of physical development disorder in patients with juvenile idiopathic arthritis

Abstract. Background. The natural processes of the physical development in a pediatric patient are disturbed by juvenile idiopathic arthritis (JIA). The causes for this are found to originate from the disease pathogenesis, the developmental characteristics of the child's body, and the chosen JIA therapy. The objective was to evaluate the physical development indices in our JIA patients depending on various treatment regimens in order to synthesize optimal recommendations aimed at preventing growth impairments in this category of patients. **Materials and methods.** Anthropometry data (growth by Standard Deviation Score), the growth rate for the previous year in 142 patients with JIA, and hand dynamometry in some children were evaluated. The results were compared using both parametric (Student's t -test) and non-parametric (Mann-Whitney U test) methods, and the correlation was studied by multiple regression analysis. **Results.** There was no child with oligoarticular form of the disease diagnosed with

growth delay during the study. Physical development disorders (height less than -1 SD) were detected in 12 patients (8.5 %) from both groups: in 6 — with the systemic form and in another 6 individuals — with the polyarticular form. When using immunobiological agents (disease-modifying anti-rheumatic drugs), the relative growth velocity was significantly higher in patients with both oligoarticular ($U = 225.5$, $p = 0.009$) and polyarticular ($U = 222.5$, $p = 0.0001$) forms of the disease. According to the results of multiple regression analysis, the higher was the total disease activity score, the greater was the growth delay. Children with polyarticular (49.0 %) and systemic (54.5 %) forms of JIA had impaired muscle strength. **Conclusions.** The identification of growth disorders is the basis of an in-depth examination and treatment arrangements in patients with JIA. The degree of disease activity affects growth rates.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis; physical development

ГЕПАЗАК

КОМПЛЕКС БЕТАЇНУ ТА L-АРГІНІНУ



Допомога при **ацетоанемічному синдромі¹**
та **підтримка нормальної функції**
гепатобіліарної системи



20 пакетів по 10 мл

Гепазак. Дієтична добавка.

Склад: очищена вода, сахароза, бетаїн, регулятори кислотності (яблучна кислота, лимонна кислота), L-аргінін, ароматизатор виноградовий, консервант – сорбат калію. **Рекомендації до споживання:** ГЕПАЗАК® може бути рекомендований в якості дієтичної добавки до раціону харчування осіб, що знаходяться під впливом шкідливої дії факторів навколишнього середовища, при станах, пов'язаних з порушенням білкового метаболізму (стреси, астения, травми, голодування, ацетоанемічний стан та ін.), як додаткове джерело аргініну та бетаїну, з метою підтримки нормального функціонального стану гепатобіліарної системи, загального зміцнення організму. **Поєднання аргініну та бетаїну сприяє:** підвищенню синтезу білків та фосфоліпідів мембран гепатоцитів, покращенню детоксикаційних можливостей печінки шляхом дезактивації аміаку, підтримки нормального кровообігу та процесів мікроциркуляції у печінці, зменшенню гіпоксії печінки. Бетаїн сприяє підтримці нормального рівня гомоцистеїну.

Застереження до споживання: індивідуальна чутливість. Вагітні жінки або жінки, які годують груддю, люди похилого віку або будь-яка особа з будь-яким захворюванням перед вживанням цього продукту повинні радитися з лікарями. Цей продукт не призначений для діагностики, лікування або попередження будь-яких хвороб, не повинен використовуватися як заміна повноцінному раціону харчування. Не перевищувати рекомендовану

добову дозу. Не використовувати розчин із зіпсованої упаковки. Не вживайте після строку придатності, зазначеного на упаковці. Перед застосуванням обов'язкова консультація лікаря. **Не є лікарським засобом. Спосіб споживання та рекомендована добова доза:** дорослим по 1-3 саше на добу після прийому їжі. Вміст одного саше можна розчинити у невеликій кількості води або приймати без води дітям в віці від 3 років тільки за рекомендацією лікаря. Якщо лікар не рекомендує інакше, то вживати по 1-2 саше на добу (зранку та ввечері). Вміст одного саше розвести в половині склянки (100 мл) питної води та приймати по 1 чайній ложці кожні 10-15 хвилин.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на конференціях та симпозиумах.

Найменування виробника: ERBOZETA S.p.A., Strada delle Seriole 41/43, loc. Galavotto – 47894 Chiesanuova (SMR), Республіка Сан Маріно, на замовлення Pharmunion LLC, 3524 Silverside Road, Suite 35B, Wilmington, Delaware, 19810, США.

Найменування та місцезнаходження імпортера (прийняття претензій від споживачів): ТОВ «Асіно Україна», компанія Acino Group, бул. І. Лєнсе, 8, м. Київ, 03124, Україна, тел.: +38 (044) 281-23-33.

1. Інформація з листка-вкладишу дієтичної добавки Гепазак®.

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua



UA-GEPA-IMI-072019-003

НАРЕШТІ!

Смачний комплекс Омега-3

з вітамінами та мікроелементами



Рекомендована добова доза (5 мл) містить:

Риб'ячий жир у т. ч. поліненасичені жирні кислоти	1750 мг
Омега-3	455,0 мг
- ейкозапентаєнова кислота (ЕПК)	175,0 мг
- докозагексаєнова кислота (ДГК)	280,0 мг
Цинк	1,88 мг
Вітамін С	7,5 мг
Вітамін В6	1,0 мг
Вітамін D	5,0 мкг (200 МО)

Склад: риб'ячий жир, цукор, вода очищена, емульгатор (моно- та дигліцериди жирних кислот), ароматизатор лимонний, антиоксидант (ацетилтокоферол), азушувач (карбіонметилцелюлоза натрію), сульфат цинку (цинк), консервант (сорбат калию), L-аскорбінова кислота (вітамін С), ароматизатор натуральний, природний гідролізат ферментів (вітаміни В6, колекальциферол (вітамін D)).

Виробник: «Berko Ilac Ve Kimya Sanayi A.Ş.» Yenisehir Mah. Ozgur Sok. No: 16-18 Atasehir / Istanbul, Turkey.

Імпортер (приняття претензій від споживачів): ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», компанія Acino Group, бул. І. Лєнсе, 8, м. Київ, 03124, Україна, тел.: +38 (044) 281-23-33.

acino Switzerland

ІННОВАЦІЙНА ТЕХНОЛОГІЯ! зручність використання

Скорочена інструкція для медичного застосування дієтичної добавки ОмегаБаланс Zn ПЛЮС®

1 ложка (5 мл) містить: риб'ячий жир — 1750 мг, у т. ч. поліненасичені жирні кислоти Омега-3 — 455 мг (ейкозапентаєнова кислота (ЕПК) — 175 мг, докозагексаєнова кислота (ДГК) — 280 мг), цинк — 1,88 мг, вітамін С — 7,5 мг, вітамін В6 — 1 мг, вітамін D — 5 мкг (200 МО). Витяг про науково-дослідну роботу з аналізу наданих замовником документів та дослідження № 3/8-A-5462-17-65203E від 14.12.2017.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ, ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАВАННЯХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ І ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

Категорія відпуску: без рецепта. Перед застосуванням слід ознайомитися з листком-вкладішем всередині. Найменування та місцезнаходження виробника: «Berko Ilac Ve Kimya Sanayi A.Ş.», Yenisehir Mah. Ozgur Sok. No:16-18 Atasehir/Istanbul, Turkey. Найменування та місцезнаходження імпортера (приняття претензій від споживачів): ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», компанія Acino Group, бул. І. Лєнсе, 8, м. Київ, 03124, Україна, тел.: +38 (044) 281 -23-33.

Скорочена інструкція для медичного застосування дієтичної добавки ОмегаБаланс Zn

1 ложка (5 мл) містить: риб'ячий жир — 1750 мг, у т. ч. поліненасичені жирні кислоти Омега-3 — 455 мг (ейкозапентаєнова кислота (ЕПК) — 175 мг, докозагексаєнова кислота (ДГК) — 280 мг), цинк — 1,88 мг, вітамін D — 5 мкг (200 МО). Витяг про науково-дослідну роботу з аналізу наданих замовником документів та дослідження № 3/8-A-2155-18-66053E від 22.05.2018.



Визначення індексів ураження печінки APRI та FIB-4 score у підлітків з ювенільним ідіопатичним артритом

Резюме. Актуальність. Пошкодження печінки на ранніх етапах лікування ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА) не має чіткої клінічної картини. Для визначення когорти дітей, які потребують подальшого обстеження печінки, актуальним є використання неінвазивних індексів діагностики. **Мета дослідження:** вивчити можливість використання неінвазивних індексів ураження печінки у підлітків з ювенільним ідіопатичним артритом. **Матеріали та методи.** Було обстежено 68 підлітків — 25 хлопчиків (36,8 %) та 43 дівчинки (63,2 %). Середній вік пацієнтів становив $13,3 \pm 0,3$ року. Всім підліткам проводились лабораторно-інструментальні дослідження: клінічний аналіз крові та клінічний аналіз сечі, печінкові проби (загальний білірубін та його фракції, холестерин, β -ліпопротеїди, АСТ, АЛТ), гемореальні проби, гострофазові показники (С-реактивний білок, антистрептолізин О, ревматоїдний фактор, ANA), УЗД органів черевної порожнини, УЗД суглобів, електрокардіографія та індекси ураження печінки APRI та FIB-4 score (у підлітків з ювенільним ідіопатичним артритом). **Результати.** Дослідження функції печінки визначили, що середні рівні показників загального білірубину, АСТ, АЛТ не перевищували лабораторну норму. Середні рівні холестерину були в межах нормальних в усіх групах. Середні значення β -ліпопротеїдів були підвищеними в усіх групах підлітків. Згідно з нашими дослідженнями, 44 % підлітків з ЮІА мають ознаки ураження печінки за результатами УЗД ще до лікування метотрексатом. **Висновки.** Отримані результати підтверджують значущість вивчених індексів для виявлення когорти дітей, які перебувають в зоні ризику та потребують ретельного моніторингу стану печінки при лікуванні ЮІА метотрексатом. Виявлено, що найбільш доцільним є використання індексів у комплексі та порівняння їх у динаміці.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит; метотрексат; печінка; індекс APRI; FIB-4 score

Вступ

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) — гетерогенна група захворювань одного і більше суглобів тривалістю понад шість тижнів у дітей до 16 років нез'ясованої етіології [1]. ЮІА є діагнозом виключення та залишається найпоширенішим ревматичним захворюванням дитинства, етіологія якого невідома [2, 3]. Існували різні класифікаційні критерії для визначення певних клінічних підгруп ЮІА, та на сьогодні актуальною є класифікація Міжнародної ліги асоціацій ревматологів ILAR [4]. Для лікування ЮІА використовують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), антиметаболіти (метотрексат (MTX)) та імунобіоло-

гічну терапію. Незважаючи на активне обговорення в сучасній літературі використання імунобіологічної терапії, ефективність традиційної схеми лікування ЮІА з використанням НПЗП та метотрексату не втрачає актуальності. Це було також підтверджено нещодавнім масштабним дослідженням, що було проведене в Канаді, в якому проаналізовані дані за останні 5 років [5].

Відповідь пацієнтів на терапію метотрексатом неодноразово вивчалась в наукових дослідженнях. Та ще досі чітко не встановлені механізми і фактори ризику розвитку побічних ефектів при лікуванні МТХ. В деяких випадках це погіршує якість лікування та життя пацієнта, що може призвести до припинення

використання препарату. Проте визначення кількості метаболітів МТХ в організмі не є легким завданням. Концентрації МТХ в плазмі швидко падають нижче фармакологічно ефективних рівнів, тому вони є ненадійними для прогнозування ефективності або токсичності МТХ у пацієнтів з ЮІА [6–9]. Метаболізм МТХ відбувається та впливає на функцію печінки та нирок. Тому саме вивчення функціонального стану цих органів є дуже важливим.

Актуальним є посилення уваги до використання неінвазивних біомаркерів дослідження стану печінки [10]. За наявності клініко-анамнестичних і лабораторно-інструментальних порушень після виключення гепатиту доцільним є пошук новітніх біомаркерів і можливостей інструментальних досліджень для верифікації діагнозу. В сучасній науковій літературі підкреслюється інформативність використання як клінічних або біохімічних маркерів, що були вивчені в якомога більшій кількості досліджень, та створених на їх основі математичних індексів, так і новітніх маркерів фіброзу, апоптозу та запалення; а також використання найсучасніших технологій, таких як методи мікрочипів, протеоміка та глікоміка [11].

Критерії та важливість підвищення рівня АЛТ при терапії ЮІА метотрексатом не мають чіткого висвітлення в сучасній літературі. Існують дослідження, в яких показано, що підвищення АЛТ до лікування було найсильнішим предиктором ранніх і повторних підвищень АЛТ під час подальшої терапії. Рекомендований індивідуальний підхід до моніторингу підвищень АЛТ під час терапії ЮІА [12]. Пацієнти з ЮІА з високою кумулятивною дозою МТХ повинні ретельно контролюватися щодо розвитку фіброзу печінки [13]. Але для визначення групи дітей, яким необхідно ретельно моніторувати стан печінки для запобігання розвитку патологічних порушень, є доречним використання математичних індексів, критерії використання яких при ЮІА ще підлягають вивченню [14–18]. В науковій літературі неодноразово доведено ефективність використання математичних індексів фіброзу порівняно з еластографією печінки та морфологічним дослідженням печінки при лікуванні вірусних гепатитів [24, 25]. Застосування тих самих індексів фіброзу печінки при лікуванні пацієнтів з ЮІА ще недостатньо вивчено. Використання морфологічних досліджень печінки у підлітків з ЮІА є небезпечним та не може бути застосовано як скринінговий метод всім пацієнтам. Використання еластографії печінки у пацієнтів з ЮІА при лікуванні метотрексатом [26] досліджувалось як порівняно з морфологічним дослідженням печінки [27], так і згідно з кумулятивною дозою метотрексату [28, 29] і також порівнювалось з математичними індексами [30]. Тобто доцільним є визначення когорти пацієнтів, які потребують більш ретельного обстеження за допомогою неінвазивних, доступних у щоденній практиці математичних індексів ураження печінки.

Мета дослідження: вивчити можливість використання неінвазивних індексів ураження печінки у підлітків з ювенільним ідіопатичним артритом.

Матеріали та методи

Було проведено проспективне контрольоване дослідження 68 підлітків, які у 2017–2019 рр. перебували на лікуванні у відділенні кардіоревматології державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України» з діагнозом «ювенільний ідіопатичний артрит» (ЮІА; M08 за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду).

Критерії включення: підлітки, хворі на ЮІА (з олігоартритом та поліартритом).

Критерії виключення: вік молодше 10 років, прийом сульфасалазину.

Діагноз «ювенільний ідіопатичний артрит» встановлювався згідно з Наказом МОЗ України від 22.10.2012 р. № 832 «Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит». Лікування усім дітям проводилось відповідно до цього ж наказу.

Всім підліткам проводились лабораторно-інструментальні дослідження: клінічний аналіз крові та клінічний аналіз сечі, печінкові проби (загальний білірубін та його фракції, холестерин, β -ліпопротеїди, АСТ, АЛТ), геморенальні проби, гострофазові показники (С-реактивний білок, антистрептолізин О, ревматоїдний фактор, ANA), УЗД органів черевної порожнини, УЗД суглобів, електрокардіографія та інші.

Розрахунок індексів проводився за допомогою програми Microsoft Excel за загальноновизнаними формулами:

APRI — індекс співвідношення рівня АСТ та тромбоцитів (AST to Platelet Ratio Index): $[(AST/ULN\ AST) \times 100] / [Platelets\ (10^9/L)]$ [19];

FIB-4 score — (Fibrosis 4 Score): $(Age \times AST) / (Plts \times \sqrt{ALT})$ [20].

Для оцінки результатів дослідження діти були розподілені на чотири групи відповідно до отриманої кумулятивної дози (КД) під час лікування метотрексатом. До 1-ї групи увійшли діти з ЮІА, яким тільки було призначено МТХ, але вони ще його не отримували ($n = 18$), до 2-ї групи — діти, які отримували кумулятивну дозу МТХ менше ніж один грам ($n = 15$), до 3-ї групи — діти, які отримали від 1 до 3 грамів препарату ($n = 18$), та до 4-ї — діти, які отримали більше 3 грамів МТХ ($n = 17$).

Статистичну обробку матеріалів дослідження було проведено з використанням пакета програмного забезпечення Statistica 6.0 відповідно до загальноприйнятих стандартів математичної статистики. Перед статистичною обробкою всі дані були перевірені на нормальність розподілу. Для статистичного порівняння значень досліджуваних груп використовували one-way ANOVA, для розрахунку статистичної значущості — тест LSD. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати

Було обстежено 68 підлітків — 25 хлопчиків (36,8 %) та 43 дівчинки (63,2 %). Середній вік пацієнтів становив $13,3 \pm 0,3$ року. До дослідження увійшли діти, які хворіють на ЮІА як менше одного року, так і до десяти років. При аналізі даних виявлено, що в клі-

нічній симптоматиці у переважної більшості хворих відзначались такі скарги з боку системи травлення: нудота — 42,1 %, відрижка — 3,2 %, біль в епігастрії — 51,0 %, у пілородуоденальній зоні — 41,4 %, у правому підребер'ї — 37,7 %, біль в животі, пов'язаний із прийомом метотрексату, — 21,7 %. При пальпації живота біль у правому підребер'ї встановлено у 39,2 % обстежених, в епігастрії — у 31,9 %. Збільшення розмірів печінки при пальпації виявлено в 73,8 % підлітків. У всіх обстежених було виключено вірусний гепатит.

Дослідження функції печінки визначили, що середні рівні показників загального білірубину, АСТ, АЛТ не перевищували лабораторну норму. Середні рівні холестерину були в межах нормальних у всіх групах. Середні значення β -ліпопротеїдів були підвищені в усіх групах підлітків.

Результати біохімічних досліджень крові відповідно до кумулятивної дози подані в табл. 1.

У табл. 2 надані показники УЗД печінки відповідно до кумулятивної дози. Згідно з проаналізованими даними УЗД, саме в групі дітей, які не отримували МТХ, визначено найбільшу кількість хворих зі збільшенням печінки та підвищеною ехогенністю.

За даними УЗД печінки, в групі дітей, які не отримували МТХ, відзначається 44 % хворих зі збільшеними розмірами печінки та 16,7 % хворих з підвищеною

ехогенністю. Тобто, за показниками УЗД, найчастіше збільшення печінки та зміни її ехогенності відзначались ще до початку прийому МТХ. Після отримання препарату частота цих проявів зменшується вдвічі. Так, в групі дітей, які отримують до 1 г МТХ, відзначається 21,4 % хворих зі збільшенням печінки та 6,7 % з підвищенням ехогенності. В групі дітей, які отримують від 1 до 3 г МТХ, суттєвих змін не відзначається: збільшення печінки — в 22,2 % та підвищення ехогенності — в 5,6 %. В групі дітей, які отримують більше 3 г МТХ, — 20,4 % дітей зі збільшенням печінки та 11,8 % з підвищеною ехогенністю, що вдвічі більше порівняно з попередньою групою. Це може опосередковано свідчити про початкові ознаки фіброзування.

Для визначення когорти дітей, яким необхідно більш ретельно моніторувати стан печінки, актуальним є використання індексів ураження печінки відповідно до кумулятивної дози препарату. Значення індексів відповідно до кумулятивної дози метотрексату наведено в табл. 3.

Наведені у табл. 3 дані демонструють вірогідно більш високі показники індексу APRI при отриманні як 1 г ($p = 0,01$), так і 3 г ($p = 0,04$) метотрексату в досліджуваних групах підлітків з ЮІА порівняно з групою хворих, які не отримували препарат. Таким чином, цей індекс підвищується вже при досягненні курсової дози

Таблиця 1. Результати біохімічних досліджень у хворих з ЮІА

Групи хворих за кумулятивною дозою МТХ		Загальний білірубін (мкмоль/л)	Холестерин (ммоль/л)	β -ліпопротеїди (г/л)	АСТ (Од/л)	АЛТ (Од/л)
1	Не отримували МТХ (n = 18)	15,60 $\pm$ 1,09	5,02 $\pm$ 0,15	8,48 $\pm$ 0,36*	25,10 $\pm$ 2,25	20,90 $\pm$ 1,97
2	КД МТХ менше 1 г (n = 15)	14,90 $\pm$ 0,92	5,27 $\pm$ 0,28	8,14 $\pm$ 0,58*	34,90 $\pm$ 2,65	30,10 $\pm$ 2,75
3	КД МТХ 1–3 г (n = 18)	15,40 $\pm$ 1,27	5,06 $\pm$ 0,20	7,67 $\pm$ 0,37*	30,50 $\pm$ 2,84	30,90 $\pm$ 4,22
4	КД МТХ більше 3 г (n = 17)	17,80 $\pm$ 1,71	5,23 $\pm$ 0,26	8,46 $\pm$ 0,71*	27,90 $\pm$ 1,94	28,40 $\pm$ 3,89
Норми показників		До 20,5	3,1–5,2	3,5–6,6	До 37	До 42

Примітка: * — $p \leq 0,05$.

Таблиця 2. Показники УЗД печінки відповідно до кумулятивної дози метотрексату, %

Показники УЗД печінки	Групи хворих за КД МТХ			
	Не отримували МТХ (n = 18)	Менше 1 г (n = 15)	1–3 г (n = 18)	Більше 3 г (n = 17)
Збільшення печінки	44,4	21,4	22,2	20,4
Підвищення ехогенності	16,7	6,7	5,6	11,8

Примітка: $p \leq 0,05$ — різниця між групою хворих, які не отримували МТХ, і тими, які отримували препарат у різних дозах.

Таблиця 3. Показники відповідно до кумулятивної дози метотрексату

Індекс	Групи хворих за КД МТХ			
	Не отримували МТХ (n = 18)	Менше 1 г (n = 15)	1–3 г (n = 18)	Більше 3 г (n = 17)
APRI	0,296 $\pm$ 0,031	0,431 $\pm$ 0,029 $p = 0,009$	0,354 $\pm$ 0,041	0,325 $\pm$ 0,033 $p = 0,042$
FiB-4 score	0,244 $\pm$ 0,028	0,288 $\pm$ 0,017	0,281 $\pm$ 0,024	0,323 $\pm$ 0,022 $p = 0,023$

Примітка: p — різниця між групою хворих, які не отримували МТХ, і тими, які отримували препарат в різних дозах.

метотрексату в 1 г та знову починає знижуватись після перевищення межі в 3 г. Тобто він може використовуватися для моніторингу стану печінки.

Аналіз даних у табл. 3 продемонстрував відсутність вірогідних відмінностей індексу FiB-4 score як серед підлітків, які отримували до 1 г метотрексату, так і в групі хворих, які не отримували метотрексат ($p = 0,218$). Крім того, на фоні прийому метотрексату не знайдено вірогідної різниці щодо FiB-4 score при прийомі менше 1 г та від 1 до 3 г препарату ($p = 0,263$). Проте при подальшому аналізі виявлено статистично значущу відмінність FiB-4 score саме між третьою та четвертою групами підлітків, які отримують метотрексат у дозі менше 3 та більше 3 г ($p = 0,023$). Тобто підвищення FiB-4 score спостерігається тільки при перевищенні курсової дози в 3 г.

Таким чином, за нашими даними, при дослідженні динаміки неінвазивних індексів визначається їх неоднорідний характер та залежність від кумулятивної дози. Нами виявлено статистично значущу вірогідність зміни показників індексів при досягненні підлітками кумулятивної дози метотрексату 1 та 3 г.

Обговорення

Отримані результати підтверджують значущість вивчених індексів для виявлення когорти дітей, які перебувають в зоні ризику та потребують ретельного моніторингу стану печінки при лікуванні ЮІА метотрексатом. Виявлено, що найбільш доцільним є використання індексів у комплексі та порівняння їх у динаміці. В педіатричній практиці при лікуванні метотрексатом ЮІА не було виявлено тенденції до необоротних патологічних змін в печінці, особливо на ранніх етапах лікування. Але скринінгове обстеження печінки всім пацієнтам при кожному візиті є досить обґрунтованим. Для виявлення можливих фібротичних змін більш зручним, доступним та неінвазивним методом є використання саме індексів. Завдяки цим індексам можливо відстежувати стан печінки та лише за необхідності проводити більш поглиблене обстеження. За нашими даними виявлено, що найбільш показовим є індекс APRI — індекс співвідношення рівня АСТ та кількості тромбоцитів (AST to Platelet Ratio Index) [19]: $[(AST/ULN \text{ AST}) \times 100] / \text{Platelets} (109/L)$. Інформативність цього індексу підтверджена в літературі порівняно з еластографією та у різних вікових груп при лікуванні як ЮІА, так і інших захворювань.

Висновки

1. Згідно з нашими дослідженнями, 44 % підлітків з ЮІА мають ознаки ураження печінки за результатами УЗД ще до лікування MTX.

2. Визначення неінвазивних індексів ураження печінки APRI та FIB-4 Score свідчить про патологічні зміни в печінці.

3. Одночасне використання неінвазивних індексів є доцільним щодо раннього прогнозування патології печінки у підлітків з ЮІА, які отримують в терапії MTX, та їх спостереження в динаміці.

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

Внесок авторів в написання статті: Страшок Л.А. — концепція та дизайн дослідження, написання тексту; Павлова О.С. — збір та обробка матеріалу, аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. Adriano L.S., de França Fonteles M.M., Azevedo M.D.F.M., Besserra M.P.P., Romero N.R. Medication adherence in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Revista Brasileira de Reumatologia (English edition)*. 2017. № 57(1). P. 23–29. DOI: 10.1016/j.rbre.2016.05.004.
2. Akioka S. A better understanding of juvenile idiopathic arthritis with classification criteria. *Nihon Rinsho Men'eki Gakkai kaishi (Japanese journal of clinical immunology)*. 2016. № 39(6). P. 513–521. DOI: 10.2177/jsci.39.513.
3. Thierry S., Fautrel B., Lemelle I., Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine*. 2014. № 81(2). P. 112–117. DOI: 10.1016/j.jbspin.2013.09.003.
4. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P., Baum J., Glass D.N., Goldenberg J. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of rheumatology*. 2004. № 31(2). P. 390. PMID: 14760812.
5. Chhabra A., Oen K., Huber A.M., Shiff N.J., Boire G., Bessler S.M. et al. Real-World Effectiveness of Common Treatment Strategies for Juvenile Idiopathic Arthritis: Results from a Canadian Cohort. *Arthritis care & research*. 2019. DOI: 10.1002/acr.23922.
6. Hiraga Y., Yuhki Y., Itoh K., Tadano K., Takahashi Y., Mukai M. Pharmacokinetics and efficacy of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Modern rheumatology*. 2004. № 14(2). P. 135–142. DOI: 10.3109/s10165-004-0280-y.
7. Ravelli A., Di G.F., Molinaro M., Ramenghi B., Zonta L., Regazzi M.B., Martini A. Plasma levels after oral methotrexate in children with juvenile rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 1993. № 20(9). P. 1573–1577. PMID: 8164218.
8. Hornung N., Ellingsen T., Attermann J., Stengaard-Pedersen K., Poulsen J.H. Patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate (MTX): concentrations of steady-state erythrocyte MTX correlate to plasma concentrations and clinical efficacy. *The Journal of rheumatology*. 2008. № 35(9). P. 1709–1715. PMID: 18634162.
9. Dalrymple J.M., Stamp L.K., O'Donnell J.L., Chapman P.T., Zhang M., Barclay M.L. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2008. № 58(11). P. 3299–3308. DOI: 10.1002/art.24034.
10. Ratzju V., Bellentani S., Cortez-Pinto H., Day C., Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *Journal of hepatology*. 2010. № 53(2). P. 372–384. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.04.008.
11. Miller M.H., Ferguson M.A., Dillon J.F. Systematic review of performance of non-invasive biomarkers in the evaluation of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2011. № 31(4). P. 461–473. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02451.x.
12. Karlsson J.S., Eriksson N., Hallberg P., Lehto N., Wadelius M., Baecklund E. Methotrexate treatment in rheumatoid arthritis and elevated liver enzymes: A long-term follow-up of predictors, surveillance, and

outcome in clinical practice. *International journal of rheumatic diseases*. 2019. DOI: 10.1111/1756-185X.13576.

13. Lertnawapan R., Chonprasertsuk S., Siramolpiwat S. Association between cumulative methotrexate dose, non-invasive scoring system and hepatic fibrosis detected by Fibroscan in rheumatoid arthritis patients receiving methotrexate. *International journal of rheumatic diseases*. 2019. № 22(2). P. 214-221. DOI: 10.1111/1756-185X.13442.

14. Mushtaq S., Ghani E., Azam K., Hussain T. Comparison of chitinase-3-like protein 1, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, and fibrosis-4 index with shear-wave elastography. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2019. № 31(3). P. 357-362. DOI: 10.1097/meg.0000000000001291.

15. Golabi P., Paik J., Hwang J. P., Wang S., Lee H.M., Younossi Z.M. Prevalence and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) among Asian American adults in the United States. *Liver International*. 2019. DOI: 10.1111/liv.14038.

16. Kumar A., Vasdev V., Manrai M., Bhayana A., Hegde A., Arjun M.N., Kishore K. Assessment of hepatic fibrosis in patients with rheumatoid arthritis on long-term methotrexate therapy using transient elastography. *Indian Journal of Rheumatology*. 2018. № 13(4). P. 246. DOI: 10.4103/injr.injr_92_18.

17. Kim S.U., Kim B.K., Park J.Y., Kim D.Y., Ahn S.H., Park Y.B. et al. Fibrosis-4 index at diagnosis can predict all-cause mortality in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective monocentric study. *Modern rheumatology*. 2019. 1–8. DOI: 10.1080/14397595.2018.1558760.

18. Kim S.U., Kim B.K., Park J.Y., Ahn S.H., Han K.H., Park Y.B., Lee S.W. O-024: Fibrotic Burden Assessed Using FIB-4 Is Significantly Associated with the Risk of All-Cause Mortality in Patients with Newly Diagnosed Rheumatoid Arthritis. *Modern rheumatology*. 2018. № 2018(1). P. 22-22. DOI: 10.1080/14397595.2018.1558760.

19. Wai C.T., Greenon J.K., Fontana R.J., Kalbfleisch J.D., Marrero J.A., Conjeevaram H.S., Lok A.S.F. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003. № 38(2). P. 518-526. DOI: 10.1053/jhep.2003.50346.

20. Kim B.K., Kim D.Y., Park J.Y., Ahn S.H., Chon C.Y., Kim J.K. et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver International*. 2010. № 30(4). P. 546-553. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02192.x.

21. Sheth S.G., Flamm S.L., Gordon F.D., Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *The American journal of gastroenterology*. 1998. № 93(1). P. 44. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1998.044_c.x.

22. Miyata M., Kuroda M., Unakami M., Tasaki K., Migita K., Ohira H. Validation of the Fibrosis-4 (FIB-4) index in the diagnosis of liver disease of rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Modern rheumatology*. 2019. 1–7. DOI: 10.1080/14397595.2018.1542962.

23. Lertnawapan R., Chonprasertsuk S., Siramolpiwat S. Association between cumulative methotrexate dose, non-invasive scoring system and hepatic fibrosis detected by Fibroscan in rheumatoid arthritis patients receiving methotrexate. *International journal of rheumatic diseases*. 2019. № 22(2). P. 214-221. DOI: 10.1111/1756-185X.13442.

24. Castéra L., Vergniol J., Foucher J., Le Bail B., Chanteloup E., Haaser M. et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005. № 128(2). P. 343-350. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.11.018.

25. Ferraioli G., Tinelli C., Malfitano A., Bello B.D., Filice G., Filice C. et al. Performance of real-time strain elastography, transient elastography, and aspartate-to-platelet ratio index in the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *American Journal of Roentgenology*. 2012. № 199(1). P. 19-25. DOI: 10.2214/AJR.11.7517.

26. Barbero-Villares A., Mendoza J., Trapero-Marugan M., Gonzalez-Alvaro I., Dauden E., Gisbert J.P., Moreno-Otero R. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography in methotrexate treated patients. *Medicina clinica*. 2011. № 137(14). P. 637-639. DOI: 10.1016/j.medcli.2010.12.024.

27. Shomuradova S.S., Alimov A.V. Condition of hepatobiliary system in juvenile rheumatoid arthritis. *Eksperimental'nai i klinicheskaia gastroenterologiya (Experimental & clinical gastroenterology)*. 2016. № 7. P. 38-42. PMID: 30284420.

28. Arena U., Stasi C., Mannoni A., Benucci M., Maddali-Bongi S., Cammelli D. et al. Liver stiffness correlates with methotrexate cumulative dose in patients with rheumatoid arthritis. *Digestive and Liver Disease*. 2012. № 44(2). P. 149-153. DOI: 10.1016/j.dld.2011.08.013.

29. Kumar A., Vasdev V., Manrai M., Bhayana A., Hegde A., Arjun M.N., Kishore K. Assessment of hepatic fibrosis in patients with rheumatoid arthritis on long-term methotrexate therapy using transient elastography. *Indian Journal of Rheumatology*. 2018. № 13(4). P. 246. DOI: 10.4103/injr.injr_92_18.

30. Park S.H., Choe J.Y., Kim S.K. Assessment of liver fibrosis by transient elastography in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Joint Bone Spine*. 2010. № 77(6). P. 588-592. DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.02.024.

Отримано/Received 23.04.2020

Рецензовано/Revised 03.05.2020

Прийнято до друку/Accepted 14.05.2020 ■

Information about authors

Larysa Strashok, MD, PhD, Professor at the Department of adolescent medicine, Kharkiv medical academy of postgraduate education, Kharkiv, Ukraine; Department of pediatrics, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: laspediatr1984@gmail.com

Olga Pavlova, PhD Student at the Department of adolescent medicine, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ospavlova@mail.ua; contact phone: +38 (067) 688 72 02

Страшок Л.А.^{1,2}, Павлова О.С.¹

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

²Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина

Определение индексов поражения печени APRI и FIB-4 score у подростков с ювенильным идиопатическим артритом

Резюме. Актуальность. Поражение печени на ранних этапах лечения ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) не имеет четкой клинической картины. Для определения когорты детей, нуждающихся в дальнейшем обследовании

печени, актуально использование неинвазивных индексов диагностики. **Цель исследования** — изучить возможность использования неинвазивных индексов поражения печени у подростков с ювенильным идиопатическим артритом.

Матеріали і методи. Обстежено 68 підлітків — 25 мальчиків (36,8 %) і 43 дівочки (63,2 %). Середній вік пацієнтів склав $13,3 \pm 0,3$ років. Всім підліткам проводились лабораторно-інструментальні дослідження: клінічний аналіз крові і клінічний аналіз сечі, печеночні проби (загальний білірубін і його фракції, холестерин, β -ліпопротеїди, АСТ, АЛТ), гемореональні проби, острофазові показники (С-реактивний білок, антистрептолізин О, ревматоїдний фактор, ANA), УЗІ органів брюшної порожнини, УЗІ суглобів, електрокардіографія і індекси ураження печінки APRI і FIB-4 score (у підлітків з ювенільним ідіопатичним артритом). **Результати.** Дослідження функції печінки визначило, що середні рівні показників загального білірубину, АСТ, АЛТ не пере-

вишали лабораторну норму. Середні рівні холестерину були в межах нормальних у всіх групах. Середні значення β -ліпопротеїдів були підвищені у всіх групах підлітків. Згідно з нашими дослідженнями, 44 % підлітків з ЮІА мають ознаки ураження печінки за результатами УЗІ ще до лікування метотрексатом. **Висновки.** Отримані результати підтверджують значимість вивчених індексів для виявлення когорти дітей, які знаходяться в зоні ризику і потребують ретельного моніторингу стану печінки при лікуванні ЮІА метотрексатом. Виявлено, що найбільш доцільним є використання індексів в комплексі і порівняння їх в динаміці.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит; метотрексат; печінка; індекс APRI; FIB-4 score

L.A. Strashok^{1,2}, O.S. Pavlova¹

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

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

Determination of liver damage indices APRI and FIB-4 score in adolescents with juvenile idiopathic arthritis

Abstract. Background. Liver damage at the early stages of juvenile idiopathic arthritis treatment does not have a clear clinical picture. To identify children who need further liver examination, non-invasive diagnostic indexes can be used. The purpose was to study the possibility of using non-invasive liver damage indexes in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. **Materials and methods.** Sixty-eight adolescents were examined: 25 boys (36.8 %) and 43 girls (63.2 %). The average age of the patients was 13.3 ± 0.3 years. All adolescents underwent laboratory and instrumental studies: clinical blood test and clinical analysis of urine, liver tests (total bilirubin and its fractions, cholesterol, β -lipoproteins, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT)), hemorenal tests, acute phase indicators (C-reactive protein, antistreptolysin O, rheumatoid factor, antinuclear antibodies), abdominal ultrasound, joint ultrasound, electrocardiography and liver

damage indexes — APRI and FIB-4 score. **Results.** We have found that the average levels of total bilirubin, AST, ALT did not exceed the laboratory norm. Average cholesterol levels were within normal limits in all groups. The average values of β -lipoproteins were increased in all groups of adolescents. According to our studies, 44 % of adolescents with juvenile idiopathic arthritis have signs of liver damage according to the results of an ultrasound even before methotrexate treatment. **Conclusions.** The obtained results confirm the significance of the studied indexes for identifying children who require careful liver monitoring during juvenile idiopathic arthritis treatment with methotrexate. It was found that the most appropriate is the comprehensive use of indexes and comparing them in dynamics.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis; methotrexate; liver; APRI; FIB-4 score

Борисова Т.П.¹, Федько Т.В.², Николаенко Т.А.², Бойко М.В.², Островская О.А.²,
Обертинский А.В.², Шевченко К.В.²

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

²КП «Областная детская клиническая больница» Днепропетровского областного совета,
г. Днепр, Украина

Фармакологическая коррекция нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей у детей

Резюме. *Цель:* оценить эффективность и безопасность фармакологической коррекции нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей у детей препаратом ноофен (фенибут) в сочетании с профилактической дозой препарата фурамаг. *Материалы и методы.* Под наблюдением находились 24 ребенка в возрасте от 5 до 8 лет с жалобами на учащенное мочеиспускание в дневное время. Всем больным проводилось уронефрологическое и неврологическое обследование. Оценивались данные анамнеза заболевания, соматического статуса, общий анализ мочи, бактериологический посев мочи на флору. Для оценки уродинамики нижних мочевых путей изучались дневник мочеиспусканий, ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря, урофлоуметрия. Проводилась оценка психоневрологического статуса, а именно: симптомов нарушения внимания, гиперактивности и импульсивности. Детям в течение 28 дней назначались стандартная уротерапия и препарат ноофен, профилактическая доза препарата фурамаг, витамины группы В. *Результаты.* После обследования были диагностированы гиперактивный мочевой пузырь у 15 (62,5 %), дисфункциональное мочеиспускание у 9 (37,5 %) детей. По окончании лечения положительная динамика клинической картины отмечена у 21 (87 %) пациента, из них полное выздоровление наблюдалось у 9 (38 %), частичное улучшение — у 12 (49 %) детей. Отсутствие эффекта от проводимой терапии отмечено у 3 (13 %) детей. Изменение частоты мочеиспусканий на фоне терапии характеризовалось значительным снижением в первые две недели лечения с $16,00 \pm 1,35$ до $11,10 \pm 0,57$ ($p < 0,001$). По окончании терапии частота мочеиспусканий составила $8,90 \pm 0,35$ ($p < 0,001$). Ургентные позывы к мочеиспусканию практически ликвидировались, недержание мочи не отмечалось к завершению наблюдения. После курса лечения эффективный объем мочевого пузыря увеличился на 38,9 % ($p < 0,001$). Показано положительное влияние на уродинамические показатели: увеличение объема мочеиспускания (на 35,1 %, $p < 0,001$), максимальной (на 28,8 %, $p < 0,002$) и средней объемной скорости потока мочи (на 53,3 %, $p < 0,001$). За время наблюдения у обследованных детей не отмечено ни одного случая инфекции мочевых путей. Доказаны корригирующее влияние препарата ноофен на симптомы невнимательности и в большей степени гиперактивности/импульсивности, а также значимость связи эффективности лечения дисфункции нижних мочевых путей и психоневрологической положительной динамики ($p < 0,004$). Показан благоприятный профиль безопасности препаратов ноофен и фурамаг. *Выводы.* Установлена терапевтическая эффективность и безопасность препарата ноофен в сочетании с профилактической дозой препарата фурамаг при нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей у детей, что подтверждалось положительной клинической динамикой, улучшением уродинамических показателей, снижением симптомов невнимательности, гиперактивности и импульсивности.

Ключевые слова: нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей; дети; лечение; ноофен

Введение

Актуальность проблемы функциональных нарушений нижних мочевых путей определяется распространенностью данной патологии, нарушением качества жизни детей и их семей, рецидивированием инфекции мочевой системы, развитием пузырно-мочеточникового рефлюкса.

Распространенность функциональных расстройств мочеиспускания у детей колеблется от 3 до 20 % [1], а по данным зарубежных авторов — от 10 до 30 % [2, 3].

На протяжении длительного времени в отношении этой патологии использовались термины «нейрогенный мочевой пузырь», «нейрогенная дисфункция мочеиспускания» и т.д. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря рассматривалась как расстройство его резервуарной и эвакуаторной функций в результате нарушения нервной регуляции мочеиспускания на различных уровнях — от коры головного мозга до интрамурального аппарата мочевого пузыря [4]. Данной междисциплинарной патологией занимаются детские урологи, неврологи и нефрологи.

Эксперты Международного общества по проблемам недержания мочи у детей (International Children's Continence Society — ICCS) в 2014 году представили обновленные рекомендации, касающиеся стандартизации терминологии дисфункции нижних мочевых путей у детей и подростков [5]. Был определен возраст ребенка для диагностики данного заболевания, а именно старше 5 лет. Симптомы разделены по отношению к фазе наполнения мочевого пузыря и фазе мочеиспускания. К симптомам, связанным с нарушением фазы наполнения мочевого пузыря, относятся увеличение (8 и более раз в день) или уменьшение (3 раза в день) частоты мочеиспусканий, недержание мочи, urgenность мочеиспускания, никтурия. Недержание мочи может быть постоянным или интермиттирующим и включает такие симптомы, как дневное недержание и энурез. Термин «энурез» не следует использовать для обозначения дневного недержания мочи. Ургентность означает внезапный и неожиданный позыв к мочеиспусканию. Никтурия — это жалоба на то, что ребенок просыпается ночью для опорожнения мочевого пузыря. Следует обратить внимание, что никтурия распространена среди школьников и не обязательно свидетельствует о патологическом состоянии.

Симптомы, связанные с нарушением фазы мочеиспускания, — это нерешительность и напряжение при мочеиспускании, слабый поток мочи, прерывистая струя мочи, дизурия. Нерешительность при мочеиспускании означает трудность в начале мочеиспускания, когда ребенок готов от него отказаться. Напряжение при мочеиспускании — необходимость ребенку приложить интенсивные усилия для повышения внутрибрюшного давления, чтобы инициировать и поддерживать опорожнение мочевого пузыря. Дизурия — это жалоба на боль или дискомфорт во время мочеиспускания. Дизурия в начале мочеиспускания указывает на патологию уретры, в конце мочеиспускания — патологию мочевого пузыря.

В соответствии с обновленными рекомендациями ICCS, в детском возрасте выделяют следующие

виды нарушений мочеиспускания, проявляющиеся в дневное время: дисфункция мочевого пузыря и кишечника, гиперактивный мочевой пузырь, задержка мочеиспускания, гипоактивный мочевой пузырь, дисфункциональное мочеиспускание, инфравезикальная обструкция, стрессовое недержание мочи, вагинальный рефлюкс, недержание при смехе, чрезвычайно частое мочеиспускание только в дневное время, дисфункция шейки мочевого пузыря [5].

Наиболее распространенными нарушениями мочеиспускания в дневное время у детей, заставляющими родителей обратиться за медицинской помощью, являются гиперактивный мочевой пузырь и дисфункциональное мочеиспускание.

Гиперактивный мочевой пузырь — это синдром, включающий urgenность мочеиспускания в сочетании с поллакиурией (частое мочеиспускание) и никтурией, с недержанием мочи или без такового. При этом отсутствуют признаки инфекции мочевых путей или другой очевидной патологии. Перечисленные признаки до уточнения диагноза рассматривают как проявление синдрома императивного мочеиспускания [6, 7]. Термин «гиперактивный мочевой пузырь» заменил такие применяемые прежде термины, как «гиперрефлекторный мочевой пузырь», «нестабильный мочевой пузырь» и др.

Дисфункциональное мочеиспускание вызвано дискоординацией между детрузором и наружным уретральным сфинктером/мышцами тазового дна у неврологически нормального ребенка [5]. Ребенок с дисфункциональным мочеиспусканием обычно сжимает наружный уретральный сфинктер или мышцы тазового дна во время мочеиспускания (удерживающие позы) с наличием или без прерывистого мочеиспускания, и демонстрирует паттерн «стаккато» на урофлоуметрической кривой [8, 9]. Термин «дисфункциональное мочеиспускание» применяется вместо ранее используемого термина «детрузорно-сфинктерная диссинергия».

В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации детских урологов и ICCS, при первичном обследовании детей с нейрогенной дисфункцией нижних мочевых путей используются неинвазивные методы, а именно: ведение дневника мочеиспусканий, проведение ультразвукового исследования (УЗИ) почек и мочевого пузыря с определением остаточной мочи, урофлоуметрии [5, 10]. Проведение инвазивного уродинамического исследования рекомендуется в случае неэффективности традиционной эмпирической терапии в течение 3–6 мес. [11, 12].

Терапевтическая тактика при нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей определяется патогенетическими механизмами развития заболевания. Известно, что более 60 % расстройств мочеиспускания имеют функциональный характер [8]. Основная роль в патогенезе принадлежит расстройству регуляции гипоталамо-гипофизарной системы, вегетативной нервной системы на любом из ее уровней, несинхронному развитию и задержке созревания систем регуляции акта мочеиспускания, а именно высших центров и проводящих путей [4, 8, 13–15].

Лечение дневной дисфункции нижних мочевых путей, согласно рекомендациям ICCS и Европейской ассоциации детских урологов, начинают с наименее инвазивных методов. Прежде всего это касается стандартной уротерапии, к которой относится система когнитивных методов, направленных на помощь семье в соблюдении индивидуально подобранного графика потребления жидкости и мочеиспусканий, режима дня, правильности ведения дневника регистрации частоты мочеиспусканий и стула. Первым шагом в достижении полного опорожнения мочевого пузыря при дисфункциональном мочеиспускании является обучение детей правильному положению на унитазе и позе во время мочеиспускания. Вне зависимости от пола ребенку предлагается мочиться сидя на унитазе, который должен иметь детский стульчак и скамеечку для опоры ног. Спина ребенка должна быть прямой с небольшим наклоном кпереди, ноги — разведены для обеспечения большей релаксации мышц тазового дна. Ребенка следует приучать считать во время и после мочеиспускания или петь, так как эти действия предотвращают напряжение мышц тазового дна при мочеиспускании [5, 10].

Дополнительно к уротерапии назначают нейромодуляцию. Это лечение, которое уменьшает симптомы дисфункции нижних мочевых путей или восстанавливает их функцию посредством центральной и/или периферической стимуляции нервной деятельности [5]. В мочевом пузыре, шейке мочевого пузыря, уретре обнаружено много рецепторов для различных трансмисмиттеров и нейромодуляторов: АТФ, субстанция Р, ГАМК-рецепторы, нейропептид Y и др., которые оказывают стимулирующее действие на гладкую мускулатуру мочевого пузыря [4]. Имеется несколько исследований, показавших эффективность назначения при нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей у детей ноотропных препаратов (пикамилон, пантогам), улучшающих деятельность центральной нервной системы и снижающих активность детрузора путем воздействия на ГАМК-рецепторы мочевого пузыря [16–18].

У 30–40 % детей с дисфункцией нижних мочевых путей имеют место различные коморбидные состояния, в том числе поведенческие расстройства (психоневрологические состояния): синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), депрессивные и тревожные расстройства [5, 19]. Лечение сопутствующих поведенческих и эмоциональных расстройств у детей с нейрогенной дисфункцией нижних мочевых путей может повысить приверженность к терапии дисфункции нижних мочевых путей и улучшить ее результаты [19].

В связи с вышеизложенным обращает на себя внимание препарат ноофен (фенибут), который является производным ГАМК (γ-аминомасляная кислота) и фенилэтиламина. Особенностью ноофена является комбинация свойств ноотропного и транквилизирующего препарата. Активация ГАМКергических процессов в коре головного мозга обуславливает ноотропный и антигипоксический эффекты. Воздействием на нейроны гипоталамуса, координирующего деятельность веге-

тативной нервной системы, объясняется вегетостабилизирующее действие. Транквилизирующий эффект обусловлен влиянием на лимбико-ретикулярный комплекс. Бета-фенилэтиламин способствует высвобождению и торможению обратного захвата дофамина, что определяет антиастеническое и психостимулирующее действие препарата [20].

Ряд исследователей доказали высокую клиническую эффективность препарата ноофен при СДВГ у детей [21, 22], что объяснялось транквилизирующим действием препарата, связанным с его способностью усиливать контролирующую функцию корковых структур над подкорковыми за счет улучшения ГАМКергической нейромедиаторной передачи. Другие исследователи показали эффективность препарата ноофен у детей с психовегетативным синдромом и вегетативной дисфункцией [23–25], первичным энурезом [26]. Можно предположить, что стимуляция препаратом ноофен ГАМК-рецепторов в коре головного мозга, гипоталамусе, а также в мочевом пузыре, шейке мочевого пузыря, уретре приведет к положительному влиянию при нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей у детей. Принимая во внимание высокий риск развития инфекции мочевой системы в связи с нарушением уродинамики при нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей, обоснована низкодозовая профилактическая терапия антимикробным препаратом фурамаг, который имеет широкий спектр действия в отношении многих уропатогенных микроорганизмов.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность фармакологической коррекции нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей у детей препаратом ноофен в сочетании с профилактической дозой препарата фурамаг.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические и уродинамические особенности проявлений нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей у детей на фоне лечения препаратом ноофен в сочетании с профилактической дозой препарата фурамаг.
2. Установить состояние психоневрологического статуса у детей с нейрогенной дисфункцией нижних мочевых путей и динамику на фоне лечения препаратом ноофен.
3. Оценить эффективность и безопасность лечения детей с нейрогенной дисфункцией нижних мочевых путей препаратом ноофен в сочетании с профилактической дозой препарата фурамаг.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 24 ребенка (18 девочек и 6 мальчиков) в возрасте от 5 до 8 лет с жалобами на учащенное мочеиспускание в дневное время. Средний возраст составил $6,33 \pm 0,21$ года. Наличие подписанной родителями пациента формы информированного согласия до проведения процедур исследования и назначения терапии было обязательным. Критерии исключения: наличие инфекции мочевых путей, врожденной патологии мочевой системы, органического поражения центральной нервной системы.

Всем больным проводилось уронефрологическое и психоневрологическое обследование, которое выполняли детский нефролог, детский уролог, детский невролог. Оценивались данные анамнеза заболевания, соматического статуса, лабораторные методы (общий анализ мочи, бактериологический посев мочи на флору). Для оценки уродинамики нижних мочевых путей изучались дневник мочеиспусканий (регистрация ритма спонтанных мочеиспусканий — время и количество выделенной мочи, эпизоды недержания мочи, императивных позывов, энуреза), ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря, урофлоуметрия (УФМ).

Оценку дневника мочеиспусканий проводили по квалиметрической таблице Е.Л. Вишневого, отражающей в баллах частоту мочеиспусканий, императивных позывов, императивного недержания мочи, энуреза [27]. Балльная оценка предусматривала три степени тяжести расстройств мочеиспускания — легкую (2–7 баллов), среднюю (8–19 баллов) и тяжелую (20–32 балла) [27]. Нормальный объем мочевого пузыря рассчитывали по формуле $V = 30 + 30n$, где V — функциональная емкость пузыря, n — возраст в годах.

При проведении УЗИ мочевого пузыря оценивались толщина и эхогенность стенки мочевого пузыря, объем остаточной мочи после микции.

Уродинамическое исследование выполнялось на урофлоуметре «Поток К» (Украина) с программным обеспечением, позволяющим проводить автоматическое вычисление урофлоуметрических параметров и построение урофлоуметрических номограмм. В связи с наличием небольших объемов мочевого пузыря у обследованных детей оценивались только объем мочеиспускания, максимальная и средняя скорость потока мочи ($Q_{\max}$ — максимальной, Q_{mid} — средней), тип урофлоуметрической кривой. Тип урофлуорограммы определялся в соответствии с рекомендациями ICCS [5].

С учетом значимости психоневрологических расстройств у обследованных пациентов изучался неврологический статус, проводилась оценка симптомов СДВГ в соответствии с критериями классификации DSM-IV-TR, а именно — нарушение внимания, гиперактивность и импульсивность [28].

Исследования проводили до лечения, спустя 2 недели и по окончании курса лечения, длительность которого составила 4 недели.

После всех исследований и установления диагноза детям назначалось лечение, которое включало стандартную уротерапию и фармакотерапию: препараты ноофен и фурамаг, витамины группы В. Доза препарата ноофен детям в возрасте 5–7 лет составила 1 порошок (100 мг) или 1/2 табл. (250 мг) 3 раза в день, 8 лет — 1 табл. (250 мг) 3 раза в день (с последним приемом не позднее 17–18 ч). Профилактическая доза препарата фурамаг (капс. 0,25) 1–2 мг/кг принималась 1 раз на ночь. При наличии запоров назначали препарат лактулозы, при необходимости — глицериновые суппозитории.

Эффективность лечения оценивали по динамике клинических симптомов заболевания согласно рекомендациям ICCS [5]. Чувствительность к терапии

рассматривалась как уменьшение выраженности признаков дисфункции нижних мочевых путей более чем на 50 %: полный ответ — на 90–100 %, частичный ответ — на 50–89 %. Отсутствие ответа определялось как уменьшение выраженности симптомов болезни на 0–49 %. Кроме того, оценивалась динамика уродинамических параметров и психоневрологического статуса. Проведена также оценка переносимости и безопасности препаратов ноофен и фурамаг.

Обработка полученных данных осуществлялась на базе статистического пакета программ IBM SPSS Statistics v. 23. Методы описательной статистики количественных переменных включали арифметическое среднее (M), медиану (Me), стандартную ошибку среднего значения (m) и интерквартильный размах (Q_1 – Q_3). Проверка нормальности распределения количественных выборок проводилась с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. Наличие зависимости между порядковыми показателями определялась при помощи таблиц сопряженности (χ^2 -критерия). Для оценки значимости динамики показателей в процессе лечения использовался критерий знаковых рангов Вилкоксона (в случае количественной шкалы) и критерий Мак-Немара (в случае номинальной шкалы).

Результаты и обсуждение

Основным клиническим проявлением у всех обследованных детей было учащенное мочеиспускание в дневное время. Частота мочеиспусканий достигала в среднем 16,2 раза в сутки. Кроме того, императивные позывы наблюдались у 18 (75,0 %) из 24 обследуемых, императивное недержание мочи — у 6 (25,0 %), энурез — у 10 (41,6 %) больных. Дисфункция нижних мочевых путей отмечалась у большинства детей (18 — 75,0 %) в среднем 4,6 мес., у остальных (6 — 25,0 %) — давностью от 6 мес. и более.

На основании клинических данных 15 (62,5 %) детям поставлен диагноз «гиперактивный мочевой пузырь» [29], хотя у них по результатам УФМ не выявлено характерных изменений для гипертонуса детрузора, а именно увеличения максимальной и средней скоростей потока мочи, что, скорее всего, связано с небольшим объемом мочеиспускания. Это подтверждают и другие исследователи [12]. У остальных 9 (37,5 %) детей получена урофлоуметрическая кривая в виде стакката.

В результате клинического и уродинамического обследования до лечения были диагностированы следующие виды дисфункций нижних мочевых путей: гиперактивный мочевой пузырь — у 15 (62,5 %), дисфункциональное мочеиспускание — у 9 (37,5 %) детей.

По окончании лечения нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей положительная динамика клинической картины отмечена у 21 (87 %) пациента, из них полное выздоровление наблюдалось у 9 (38 %), частичное улучшение — у 12 (49 %) детей (рис. 1).

Отсутствие эффекта от проводимой терапии отмечено у 3 (13 %) детей. Анализ анамнестических данных этих пациентов показал, что они родились недоношенными в сроке 28–30 недель гестации с низкой массой тела, в асфиксии тяжелой степени. В течение первого

года жизни наблюдались по поводу перинатальной энцефалопатии, что позволяет предположить задержку созревания систем регуляции акта мочеиспускания. Возраст детей в период обследования составлял 5 лет. Они имели снижение нутритивного статуса и запоры. Степень расстройств мочеиспускания по шкале Вишневого соответствовала тяжелой степени у 2 детей, средней степени — у 1 ребенка. При УЗИ выявлено неполное опорожнение мочевого пузыря с большим остаточным объемом мочи (90–120 мл). По данным урофлоуметрии диагностировано дисфункциональное мочеиспускание. Таким образом, учитывая особенности клинической и уродинамической картины, а также отсутствие эффекта от стартовой терапии, этим детям показано специальное инвазивное урологическое обследование для уточнения вида дисфункции нижних мочевых путей [30].

Нами проведена оценка динамики клинических и уродинамических признаков дисфункции нижних мочевых путей на фоне терапии у 21 ребенка с полной или частичной эффективностью (табл. 1). Изменение частоты мочеиспусканий характеризовалось значительным снижением уже в первые две недели лечения: количество дневных мочеиспусканий уменьшилось с $16,00 \pm 1,35$ до $11,10 \pm 0,57$ ($p < 0,001$). По окончании терапии частота мочеиспусканий составляла $8,90 \pm 0,35$ ($p < 0,001$). Значительная положительная динамика наблюдалась в частоте ургентных позывов к мочеиспусканию, которые практически ликвидировались к завершению курса лечения. Частота ургентного недержания мочи уменьшалась на фоне терапии и к 28-му дню лечения не зафиксирована ни у одного пациента. Отмечена положительная динамика изменения частоты эпизодов энуреза: до начала лечения он отмечался у 7 (33,3 %) детей, через

14–28 дней терапии — у 3 (57 %) больных (табл. 2). Интегральный показатель клинических признаков нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей, оцененный квалитетической шкалой Вишневого, показал уменьшение тяжести расстройств мочеиспускания на 9,6 балла ($p < 0,001$) к окончанию терапии (табл. 1).

Отмечена положительная динамика изменения эффективного объема мочевого пузыря (это объем утренней порции мочи в дневнике мочеиспусканий). Как видно из табл. 1, прирост эффективного объема отмечался в течение всего срока наблюдения. После курса терапии эффективный объем мочевого пузыря увеличился на 38,9 % ($p < 0,001$), по отношению к возрастным нормативам — с $48,30 \pm 3,46$ % до $67,20 \pm 3,79$ % ($p < 0,001$). Подобная положительная динамика отмечена также касательно среднего эффективного объема мочевого пузыря (табл. 1).

Анализ данных УФМ показал положительную динамику на фоне терапии уродинамических показателей у обследованных пациентов (табл. 3). Отмечено существенное увеличение объема мочеиспускания (на 35,1 %, $p < 0,001$), максимальной объемной скорости потока (на 28,8 %, $p < 0,002$) и средней объемной скорости потока мочи (на 53,3 %, $p < 0,001$).

На фоне терапии положительным образом изменилась урофлоуметрическая кривая. У 9 детей, имевших кривую потока в виде стакката с количеством пиков до лечения в среднем $2,00 \pm 0,79$, после лечения ликвидировалась прерывистость мочеиспускания и не регистрировались пики ($p < 0,03$). Еще у 9 из 15 детей с платообразной или прерывистой урофлоуметрической кривой через 28 дней терапии последняя приобрела вид колокола.

При УЗИ внутренний контур мочевого пузыря у всех обследованных был ровным и четким. Толщина стенки мочевого пузыря была не изменена и не превышала 4 мм. Количество остаточной мочи у детей до лечения в среднем составило $27,40 \pm 6,74$ (25; 0–40), после лечения стало существенно меньше — $9,30 \pm 2,47$ (0; 0–20) ($p < 0,003$) и соответствовало нормальным значениям.

Общий анализ мочи у обследованных детей был в норме. Бактериологический посев мочи оказался положительным у 3 пациентов, выделен *Enterococcus faecalis* 10^5 , что было расценено как асимптоматическая бактериурия. После завершения терапии бактериологический посев мочи у всех пациентов был отрицательным. За время наблюдения не отмечено ни одного случая инфекции мочевых путей.

Следующим этапом исследования была оценка динамики психоневрологического статуса у обследованных детей с полной и частичной эффективностью терапии нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей. Проведенная индивидуальная оценка симптомов нарушения внимания и гиперактивности/импульсивности не выявила 6 из 9 симптомов невнимательности и/или импульсивности/гиперактивности, необходимых для диагностики СДВГ [28]. При этом отдельные признаки СДВГ выявлялись у большинства детей.

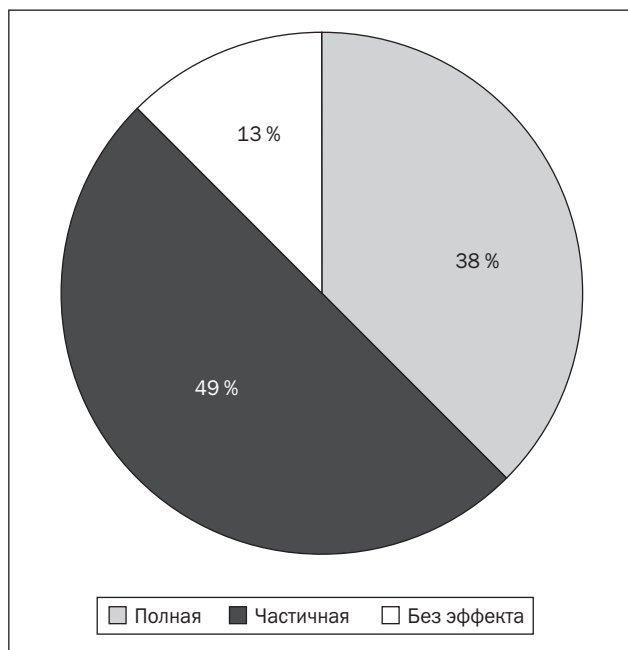


Рисунок 1. Эффективность лечения детей с нейрогенной дисфункцией нижних мочевых путей

Динамика частоты симптомов нарушения внимания у обследованных детей на фоне терапии представлена в табл. 4.

Как видно из табл. 4, до лечения преобладающими являлись такие симптомы, как «часто теряет различные предметы», «отвлекается от начатого занятия». Через 2 недели терапии препаратом ноофен число детей с симптомом «часто теряет различные предметы» достоверно уменьшилось ($p < 0,03$), а к окончанию терапии такой признак наблюдался лишь у трети пациентов ($p < 0,004$). Такая же положительная динамика, однако более выраженная после 4 недель терапии, отмечена и у показателя «отвлекается от начатого занятия». Более чем у половины детей до лечения наблюдался симптом «ребенок не слушает обращенную к нему речь». По-

сле лечения данный симптом наблюдался значительно реже, отмечаясь лишь у 3 пациентов ($p < 0,004$). Таким образом, после терапии препаратом ноофен в течение 4 недель три из девяти признаков нарушения внимания стали отмечаться достоверно реже.

Согласно полученным результатам, значительное улучшение по сравнению с исходным состоянием на фоне терапии препаратом ноофен наблюдалось в отношении синдрома гиперактивности и импульсивности (табл. 5). У пяти из девяти признаков данного синдрома отмечена положительная динамика к завершению терапии, наиболее выраженная в проявлениях гиперактивности. Так, если до начала терапии у 2/3 детей наблюдался такой признак, как «не может сидеть спокойно», то к 28-му дню лечения таких детей было

Таблица 1. Динамика клинических признаков нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей у детей на фоне терапии, $M \pm m$ (Me; Q_1-Q_3)

Показатель	1-й день, n = 21	14-й день, n = 21	p_{1-14}	28-й день, n = 21	p_{1-28}	p_{14-28}
Частота дневных мочеиспусканий	16,00 $\pm$ 1,35 (13; 11,5–19)	11,10 $\pm$ 0,57 (10; 9–14)	< 0,001	8,90 $\pm$ 0,35 (8; 8–10,5)	< 0,001	< 0,001
Ургентные позывы	3,60 $\pm$ 0,62 (3; 2–5)	1,60 $\pm$ 0,42 (1; 0–2,5)	< 0,001	0,20 $\pm$ 0,14 (0; 0)	< 0,001	< 0,005
Недержание мочи, раз в сутки	0,70 $\pm$ 0,39 (0; 0)	0,50 $\pm$ 0,36 (0; 0)	Нзд	0,0 $\pm$ 0,0 (0; 0)	Нзд	Нзд
Шкала Вишневского	13,60 $\pm$ 0,54 (14; 11–15)	10,10 $\pm$ 0,67 (10; 8–12)	< 0,001	4,00 $\pm$ 0,63 (4; 2–8)	< 0,001	< 0,001
Эффективный объем мочевого пузыря, мл	107,10 $\pm$ 6,69 (110; 82,5–130)	119,10 $\pm$ 8,03 (120; 85–150)	< 0,02	148,80 $\pm$ 7,17 (140; 125–185)	< 0,001	< 0,001
Эффективный объем мочевого пузыря, процент к норме	48,30 $\pm$ 3,46 (45,8; 36,46–65,48)	53,60 $\pm$ 3,93 (50; 37,8–71,83)	< 0,009	67,20 $\pm$ 3,79 (66,7; 50–83,33)	< 0,001	< 0,001
Средний эффективный объем мочевого пузыря	46,190 $\pm$ 4,565 (50,4; 22,9–59,6)	58,990 $\pm$ 4,987 (45,8; 41,33–81,5)	< 0,002	86,510 $\pm$ 2,943 (86,5; 80,2–93,1)	< 0,001	< 0,001

Примечания: использовали критерий знаковых рангов Вилкоксона; Нзд — значимая динамика не выявлена.

Таблица 2. Динамика частоты энуреза у обследованных детей на фоне терапии, n (%), P

Показатель	1-й день, n = 21	7-й день, n = 21	p_{1-7}	14-й день, n = 21	p_{1-14}, p_{7-14}	28-й день, n = 21	$p_{1-28}, p_{7-28}, p_{14-28}$
Наличие энуреза	7 (33,3)	5 (23,8)	Нзд	3 (14,3)	Нзд	3 (14,3)	Нзд

Примечания: значимость динамики оценивали при помощи критерия Мак-Немара; Нзд — значимая динамика не выявлена.

Таблица 3. Динамика показателей урофлоуметрии у пациентов с полной и частичной эффективностью терапии, $M \pm m$ (Me; Q_1-Q_3)

Показатель	1-й день, n = 21	28-й день, n = 21	p_{1-28}
Объем мочеиспускания	121,20 $\pm$ 15,32 (102; 52,5–183,5)	178,60 $\pm$ 12,63 (162; 127–234,5)	< 0,001
Средняя объемная скорость потока (Qmid), мл/с	6,98 $\pm$ 0,63 (6; 5,2–8)	10,700 $\pm$ 0,502 (10,2; 9,3–12,6)	< 0,001
Максимальная объемная скорость потока, (Qmax), мл/с	11,570 $\pm$ 0,683 (12,2; 9,3–13,1)	14,900 $\pm$ 0,465 (14,9; 13,75–15,95)	< 0,002

Примечание: использовали критерий знаковых рангов Вилкоксона.

лишь 28,6 %. По завершении наблюдения практически в 2 раза уменьшилась частота следующих симптомов: «ребенок все время в движении, как заведенный», «избыточно общителен, болтлив», в 3 раза — «слишком много бегает». В синдроме импульсивности существенная положительная динамика отмечена у одного показателя — «мешает другим».

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о корригирующем влиянии препарата ноофен на симптомы невнимательности и в большей степени гиперактивности/импульсивности у детей с нейрогенной дисфункцией нижних мочевых путей. Очевидно,

для более значимого регресса симптомов СДВГ необходим более продолжительный курс терапии, включая психокоррекцию.

Детский невролог отметил эффективность терапии препаратом ноофен у 15 (62,5 %) из 24 больных. Проведено сравнение эффективности терапии дисфункции нижних мочевых путей и коррекции психоневрологического статуса (табл. 6). Выяснилось, что у детей с положительной динамикой симптомов невнимательности и гиперактивности/импульсивности наблюдалась частичная или полная эффективность терапии дисфункции нижних мочевых путей. Значимость связи

Таблица 4. Динамика частоты симптомов нарушения внимания у пациентов с полной и частичной эффективностью терапии, n (%), P

Показатель	1-й день, n = 21	14-й день, n = 21	P_{1-14}	28-й день, n = 21	P_{1-28}	P_{14-28}
Не может сосредоточить внимание на деталях	9 (42,9)	9 (42,9)	Нзд	6 (28,6)	Нзд	Нзд
Не может поддерживать внимание	9 (42,9)	9 (42,9)	Нзд	9 (42,9)	Нзд	Нзд
Ребенок не слушает обращенную к нему речь	12 (57,1)	12 (57,1)	Нзд	3 (14,3)	< 0,004	< 0,004
Не может довести до конца выполнение задания в школе и дома	6 (28,6)	6 (28,6)	Нзд	6 (28,6)	Нзд	Нзд
Не может самостоятельно организовать свои занятия	6 (28,6)	6 (28,6)	Нзд	6 (28,6)	Нзд	Нзд
Старается избегать занятий, связанных с длительной умственной нагрузкой	9 (42,9)	9 (42,9)	Нзд	9 (42,9)	Нзд	Нзд
Часто теряет различные предметы	15 (71,4)	9 (42,9)	< 0,03	6 (28,6)	< 0,004	Нзд
Отвлекается от начатого занятия	15 (71,4)	15 (71,4)	Нзд	3 (14,3)	< 0,001	< 0,001
Забывает выполнять регулярные требования	9 (42,9)	9 (42,9)	Нзд	6 (28,6)	Нзд	Нзд

Примечания: значимость динамики оценивали при помощи критерия Мак-Немара; Нзд — значимая динамика не выявлена.

Таблица 5. Динамика частоты проявлений гиперактивности и импульсивности у пациентов с полной и частичной эффективностью терапии, n (%), P

Показатель	1-й день, n = 21	14-й день, n = 21	P_{1-14}	28-й день, n = 21	P_{1-28}	P_{14-28}
Гиперактивность						
Не может сидеть спокойно	15 (71,4)	9 (42,9)	< 0,03	6 (28,6)	< 0,004	Нзд
Не может высидеть требуемое количество времени	9 (42,9)	9 (42,9)	Нзд	9 (42,9)	Нзд	Нзд
Слишком много бегает	9 (42,9)	9 (42,9)	Нзд	3 (14,3)	< 0,03	< 0,03
С трудом может играть самостоятельно	3 (14,3)	3 (14,3)	Нзд	3 (14,3)	Нзд	Нзд
Ребенок все время в движении, как заведенный	12 (57,1)	12 (57,1)	Нзд	6 (28,6)	< 0,03	< 0,03
Избыточно общителен, болтлив	18 (85,7)	18 (85,7)	Нзд	9 (42,9)	< 0,004	< 0,004
Импульсивность						
Отвечает на вопрос не задумываясь	6 (28,6)	3 (14,3)	Нзд	3 (14,3)	Нзд	Нзд
С трудом дожидается своей очереди	15 (71,4)	12 (57,1)	Нзд	15 (71,4)	Нзд	Нзд
Мешает другим	12 (57,1)	12 (57,1)	Нзд	6 (28,6)	< 0,03	< 0,03

Примечания: значимость динамики оценивали при помощи критерия Мак-Немара, Нзд — значимая динамика не выявлена.

Таблица 6. Динамика психоневрологического статуса и эффективность лечения дисфункции нижних мочевых путей на фоне терапии препаратом ноофен

			Эффективность лечения дисфункции нижних мочевых путей			Всего
			Полная	Частичная	Без динамики	
Положительная динамика психоневрологического статуса	Нет	Количество	0	6	3	9
		% в «эффективность лечения»	0,0	50,0	100,0	37,5
	Да	Количество	9	6	0	15
		% в «эффективность лечения»	100,0	50,0	0,0	62,5
Всего		Количество	9	12	3	24
		% в «эффективность лечения»	100,0	100,0	100,0	100,0

эффективности лечения дисфункции нижних мочевых путей и психоневрологической положительной динамики по χ^2 -критерию составила $p < 0,004$. Таким образом, учитывая определенную роль психогенного фактора в этиологии нейрогенной дисфункцией нижних мочевых путей, клиническое улучшение на фоне терапии препаратом ноофен можно объяснить не только коррекцией психоневрологического статуса, но и стимуляцией структур мозга, вегетативной нервной системы, отвечающих за регуляцию акта мочеиспускания.

В данном исследовании не зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления при приеме препаратов ноофен и фурамаг, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности данных лекарственных средств. Все пациенты и родители отметили хорошую переносимость лечения.

Выводы

1. Лечение нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей у детей препаратом ноофен в сочетании с профилактической дозой препарата фурамаг является достаточно эффективным методом. Положительная динамика клинических и уродинамических показателей отмечена у 21 (87 %) пациента, из них полное выздоровление наблюдалось у 9 (38 %), частичное улучшение — у 12 (49 %) детей.

2. Частота мочеиспусканий на фоне терапии уменьшилась в первые две недели лечения с $16,00 \pm 1,35$ до $11,10 \pm 0,57$ ($p < 0,001$), через 28 дней — до $8,90 \pm 0,35$ ($p < 0,001$). К завершению курса лечения urgentные позывы к мочеиспусканию практически ликвидировались, недержание мочи не отмечалось, частота энуреза уменьшилась, а эффективный объем мочевого пузыря увеличился на 38,9 % ($p < 0,001$). Показана положительная динамика уродинамических показателей: увеличение объема мочеиспускания (на 35,1 %, $p < 0,001$), максимальной (на 28,8 %, $p < 0,002$) и средней объемной скорости потока мочи (на 53,3 %, $p < 0,001$).

3. Показано корригирующее влияние препарата ноофен на сочетанные симптомы невнимательности и в большей степени гиперактивности/импульсивности у 15 (62,5 %) детей с нейрогенной дисфункцией нижних мочевых путей. При этом установлена значимость

связи эффективности лечения дисфункции нижних мочевых путей и психоневрологической положительной динамики ($p < 0.004$).

4. Отмечена высокая безопасность препаратов ноофен и фурамаг в виде хорошей переносимости и отсутствия побочных эффектов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Лабутина Н.В., Кольбе О.Б., Сазонов А.Н. и др. Современные подходы к диагностике и лечению функциональных нарушений опорожнения мочевого пузыря у детей и подростков. *Педиатрия*. 2007. № 86(6). С. 29-35. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-podhody-k-diyagnostike-i-lecheniyu-funktsionalnyh-narusheniy-oporozheniya-mochevogo-puzyrya-u-detey-i-podrostkov>.
2. De Sousa A., Kapoor H., Jagtap J., Sen M. Prevalence and factors affecting enuresis amongst primary school children. *Indian J. Urol*. 2007. № 23(4). P. 354-357. doi: 10.4103/0970-1591.36703.
3. Athanascopoulos A., Gyfiopoulos K., Giannitsas K., Fisis J., Perimenis P., Barbalias G. Combination treatment with an blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J. Urol*. 2003. № 169(6). P. 2253-2256. DOI: 10.1097/01.ju.0000067541.73285.eb.
4. Морозов С.Л. Современные представления о нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2013. № 4. P. 24-29. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-neyrogennoy-disfunktsii-mochevogo-puzyrya/viewer>.
5. Austin P.F., Bauer S.B., Bower W. et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *Neurourol. Urodyn*. 2016 Apr. № 35(4). P. 471-481. doi: 10.1002/nau.22751. Epub 2015 Mar 14.
6. Морозов С.Л., Длин В.В. Состояние клеточной биоэнергетики у детей с гиперактивным мочевым пузырем. Эффективность энерготропной терапии. *РМЖ*. 2016. № 18. С. 1217-1222. https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Sostoyanie_kletochnoy_bioenergetiki_u_detey_s_giperaktivnym_mochevym_puzyrem_Effektivnost_energotropnoy_terapii.

7. Вишневецький Е.Л. Синдром гіперактивного мочевого пузыря у дітей. *Вопр. соврем. педиатр.* 2007. № 6(2). С. 63-70. <https://vpspr-journal.ru/jour/article/view/1025>.
8. Божендаев Т.Л., Гусева Н.Б., Игнатьев Р.О., Никитин С.С. Дисфункциональное мочеиспускание как маркер нейрогенных расстройств мочевого пузыря у детей. *Педиатрия.* 2015. № 94(3). С. 158-162. https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/346/2015_3_4318.pdf.
9. Sinha S. Dysfunctional voiding: A review of the terminology, presentation, evaluation and management in children and adults. *Indian J. Urol.* 2011. № 27(4). P. 437-447. doi: 10.4103/0970-1591.91429.
10. Radmayr C., Bogaert G., Dogan H.S., Kočvara R., Nijman J.M., Stein R., Tekgül S. Day-time lower urinary tract conditions. *European Society for Paediatric Urology (ESPU) and the European Association of Urology (EAU).* 2018. P. 41-45. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Paediatric-Urology-2018-large-text.pdf>.
11. Зоркин С.Н., Гусарова Т.Н., Борисова С.А. Нейрогенный мочевого пузыря у детей. Возможности фармакотерапии. *Лечащий врач.* 2009. № 1. С. 37-39. <https://www.lvrach.ru/2009/01/5897707>.
12. Гельдт В.Г., Игнатьев Р.О., Никитин С.С., Гусева Н.Б. Значение клинических и инструментальных методов в диагностике гиперактивного мочевого пузыря у детей. *Детская хирургия.* 2014. № 3. С. 24-29. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_21591628_53515145.pdf.
13. Bauer S.B. Neurogenic bladder: etiology and assessment. *Pediatr. Nephrol.* 2008. № 23(4). P. 541-551. doi: 10.1007/s00467-008-0764-7. *Epub* 2008 Feb 13.
14. Морозов С.Л., Длин В.В. Характер нарушения вегетативного тонуса и его коррекция у детей с гиперактивным мочевым пузырем. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2014. № 59(6). С. 74-78. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2014-59-6-71-79>.
15. Отпущенникова Т.В., Дерюгина Л.А., Казанская И.В. Нарушения функции нижних мочевых путей нейрогенной природы у детей и коррекция их методом транскраниальной магнитотерапии. *Лечащий врач.* 2016. № 9. С. 22-25. <https://www.lvrach.ru/2016/09/15436546>.
16. Длин В.В., Морозов С.Л., Гусева Н.Б., Шабельникова Е.И. Патогенетическое обоснование применения ноотропных препаратов у детей с гиперактивным мочевым пузырем. *Эффективная фармакотерапия.* 2014. № 2. С. 6-10. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_22571294_47255685.pdf.
17. Маслова О.И., Борисова С.А., Артохина С.В., Зоркин С.Н. Влияние производных нейромедиаторных аминокислот на уродинамические показатели детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. *Лечащий врач.* 2011. № 1. С. 61-63. <https://www.lvrach.ru/2011/01/15435106>.
18. Алешин И.В., Зайцев Ю.Е. Эффективность гопантеновой кислоты в комплексной терапии больных с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. *Медицинский совет.* 2014. № 1. С. 58-61. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_21169869_36085336.pdf.
19. Von Gontard A., Baeyens D., Van Hoecke E., Warzak W.J., Bachmann C. Psychological and psychiatric issues in urinary and fecal incontinence. *J. Urol.* 2011. № 185(4). P. 1432-1436. doi: 10.1016/j.juro.2010.11.051. *Epub* 2011 Feb 23.
20. Хайтович М.В. ГАМКергічна нейропротекція: клінічне застосування. *Ліки України.* 2016. № 197-198(1-2). С. 22-26. http://www.health-medix.com/articles/liki_ukr/2016-02-25/7.pdf.
21. Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю. Результаты фармакотерапии синдрома дефицита внимания и гиперактивности: оценка с применением нейропсихологических методов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014. № 114(9). С. 19-24. PMID: 25403296.
22. Чутко Л.С., Сурушкіна Е.Ю., Яковенко Е.А., Кропотов Ю.Д., Анисимова Т.И., Сергеев А.В. Импульсивность у подростков с синдромом дефицита внимания и гиперактивности. 2016. № 116 (11, вып. 2). С. 13-17. doi: 10.17116/jnevro201611611213-17.
23. Нагорная Н.В., Дубовая А.В., Бордюгова Е.В. Психовегетативный синдром у детей и возможные пути его коррекции. *Таврический медико-биологический вестник.* 2013. № 16(3, ч. 1). С. 100-115. URI: <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/74720>.
24. Майданник В.Г., Мітюряєва І.О., Кухта Н.М., Матусова М.О., Борзенко І.О., Кулик Г.Д., Сидорчук І.О. Використання препарату «НООФЕН 100» у комплексному санаторно-курортному лікуванні вегетативних дисфункцій на тлі дихальної патології у дітей. *Современная педиатрия.* 2014. № 7(63). С. 72-79. Doi: 10.15574/SP.2014.63.72.
25. Возняк А.В. Ефективність препарату «Ноофен®» у комплексному лікуванні вегетативної дисфункції у дітей. *Современная педиатрия.* 2013. № 54(6). С. 81-87. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped_2013_6_17.
26. Митюряева И.А., Майданник В.Г., Демчук С.М. Оценка эффективности и безопасности использования нового комплексного подхода лечения различных клинических форм энуреза у детей. *Педиатрия. Восточная Европа.* 2018. № 6(2). С. 335-348. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_35325107_59131905.pdf.
27. Вишневецький Е.Л., Панин А.П., Игнатьев Р.О. Эффективность лечения гиперактивного мочевого пузыря у детей методом биологической обратной связи. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2010. № 55(2). С. 104-108. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_15264820_47478158.pdf.
28. Суворинова Н.Ю. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей и подростков: возможности современной терапии. *Педиатрия (прил. к журн. Consilium Medicum).* 2018. № 3. С. 99-106. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.3.99-106.
29. Игнатьев Р.О., Гельдт В.Г., Гусева Н.Б., Божендаев Т.Л. Диагностика нарушений мочеиспускания у детей: все ли мы делаем правильно? *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2014. № 4(3). С. 39-44. <https://www.rps-journal.ru/jour/article/view/57/58>.
30. Wenske S., Van Batavia J.P., Combs A.J., Glassberg K.I. Analysis of uroflow patterns in children with dysfunctional voiding. *J. Pediatr. Urol.* 2014 Apr. № 10(2). P. 250-254. doi: 10.1016/j.jpuro.2013.10.010. *Epub* 2013 Nov 7.

Получено/Received 04.04.2020

Рецензировано/Revised 20.04.2020

Принято в печать/Accepted 04.05.2020

Information about authors

Tamara Borysova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 2, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: toma.inform@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8347-4348?lang=en>

Tatyana Fedko, Doctor Pediatric Nephrologist, PC "Regional Children's Clinical Hospital of the Dnipropetrovsk Regional Council", Dnipro, Ukraine

Tetiana Nikolaienko, Doctor Pediatric Neurologist, PC "Regional Children's Clinical Hospital of the Dnipropetrovsk Regional Council", Dnipro, Ukraine; e-mail: tatyanashilenko76@gmail.com

Marina Boyko, Head of Department Pediatric Urology, PC "Regional Children's Clinical Hospital of the Dnipropetrovsk Regional Council", Dnipro, Ukraine

Oksana Ostrovskaya, Doctor Pediatric Urologist, PC "Regional Children's Clinical Hospital of the Dnipropetrovsk Regional Council", Dnipro, Ukraine

Anton Obertinsky, Doctor Pediatric Urologist, PC "Regional Children's Clinical Hospital of the Dnipropetrovsk Regional Council", Dnipro, Ukraine

Kristina Shevchenko, Doctor Pediatric Urologist, PC "Regional Children's Clinical Hospital of the Dnipropetrovsk Regional Council", Dnipro, Ukraine

Борисова Т.П.¹, Федько Т.В.², Ніколаєнко Т.О.², Бойко М.В.², Островська О.А.², Обертинський А.В.², Шевченко К.В.²

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

²КП «Обласна дитяча клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради», м. Дніпро, Україна

Фармакологічна корекція нейрогенної дисфункції нижніх сечових шляхів у дітей

Резюме. Мета: оцінити ефективність і безпеку фармакологічної корекції нейрогенної дисфункції нижніх сечових шляхів у дітей препаратом ноофен (фенібут) в поєднанні з профілактичною дозою препарату фурамаг. **Матеріали та методи.** Під наглядом перебували 24 дитини віком від 5 до 8 років зі скаргами на часте сечовипускання в денний час. Всім хворим проводилося уронефрологічне та неврологічне обстеження. Оцінювалися дані анамнезу захворювання, соматичного статусу, загальний аналіз сечі, бактеріологічний посів сечі на флору. Для оцінки уродинаміки нижніх сечових шляхів вивчалися щоденники сечовипускань, ультразвукове дослідження нирок і сечового міхура, урофлоуметрія. Проводилася оцінка психоневрологічного статусу, а саме: симптомів порушення уваги, гіперактивності й імпульсивності. Дітям протягом 28 днів призначались стандартна уротерапія і препарат ноофен, профілактична доза препарату фурамаг, вітаміни групи В. **Результати.** Після обстеження гіперактивний сечовий міхур діагностовано у 15 (62,5 %), дисфункціональне сечовипускання — у 9 (37,5 %) дітей. Після закінчення лікування позитивна динаміка клінічної картини відзначена у 21 (87 %) пацієнта, із них повне одужання спостерігалось у 9 (38 %), часткове поліпшення — у 12 (49 %) дітей. Відсутність ефекту від проведеної терапії відзначено у 3 (13 %) дітей. Зміна частоти сечовипускань на тлі терапії характеризувалася значним зниженням в перші два тижні

лікування з $16,00 \pm 1,35$ до $11,1 \pm 0,57$ ($p < 0,001$). Після закінчення терапії частота сечовипускань становила $8,90 \pm 0,35$ ($p < 0,001$). Ургентні позиви до сечовипускання практично ліквідувалися, нетримання сечі не відзначалося. Після курсу лікування ефективний обсяг сечового міхура збільшився на 38,9 % ($p < 0,001$). Показаний позитивний вплив на уродинамічні показники: збільшення об'єму сечовипускання (на 35,1 %, $p < 0,001$), максимальної (на 28,8 %, $p < 0,002$) і середньої об'ємної швидкості потоку сечі (на 53,3 %, $p < 0,001$). За час спостереження в обстежених дітей не відзначено жодного випадку інфекції сечових шляхів. Доведено коригуючий вплив препарату ноофен на симптоми неухважності і більшою мірою гіперактивності/імпульсивності, а також значущість зв'язку ефективності лікування дисфункції нижніх сечових шляхів і психоневрологічної позитивної динаміки ($p < 0,004$). Показаний сприятливий профіль безпеки препаратів ноофен і фурамаг. **Висновки.** Встановлена терапевтична ефективність і безпека препарату ноофен у поєднанні з профілактичною дозою препарату фурамаг у дітей з нейрогенною дисфункцією нижніх сечових шляхів, що підтверджено позитивною клінічною динамікою, покращенням уродинамічних показників, зниженням симптомів неухважності, гіперактивності та імпульсивності.

Ключові слова: нейрогенна дисфункція нижніх сечових шляхів; діти; лікування; ноофен

T.P. Borysova¹, T.V. Fedko², T.A. Nikolaenko², M.V. Boyko², O.A. Ostrovskaya², A.V. Obertinsky², K.V. Shevchenko²

¹State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

²Municipal Institution "Regional Children's Clinical Hospital" of the Dnipropetrovsk Regional Council", Dnipro, Ukraine

Pharmacological correction of neurogenic lower urinary tract dysfunction in children

Abstract. Background. The purpose was to evaluate the effectiveness and safety of pharmacological correction of neurogenic lower urinary tract dysfunction in children using noophen (phenibut) in combination with a prophylactic dose of furamag. **Materials and methods.** Twenty-four children aged 5 to 8 years with complaints of frequent urination in the daytime were under observation. All patients underwent neurological and urological examination. The history of the disease, somatic status, general urine analysis and bacteriological culture of urine were evaluated. To assess the urodynamics of the lower urinary tract, a diary of urination, ultrasound examination of the kidneys and bladder, and uroflowmetry were studied. An assessment of the neuropsychiatric status was carried out, namely: symptoms of impaired attention, hyperactivity and impulsivity. For 28 days, children were prescribed standard urotherapy and noophen, a prophylactic dose of furamag, and group B vitamins. **Results.** After examination, a hyperactive bladder was diagnosed in 15 (62.5 %) and dysfunctional urination — in 9 (37.5 %) children. At the end of treatment, a positive dynamics in the clinical picture was observed in 21 (87 %) patients, of which 9 (38 %) fully recovered, and partial improvement was observed in 12 (49 %) children. The lack of effect from the therapy was observed in 3 (13 %) children. The change in the frequency of urination during therapy was characterized by a significant decrease in the first two weeks of treat-

ment from 16.00 ± 1.35 to 11.10 ± 0.57 ($p < 0.001$). At the end of therapy, the frequency of urination was 8.90 ± 0.35 ($p < 0.001$). Urges to urinate were practically eliminated; urinary incontinence was not observed by the end of treatment course. After a course of treatment, the effective bladder volume increased by 38.9 % ($p < 0.001$). The positive impact on urodynamic indicators was shown: an increase in urination volume (by 35.1 %, $p < 0.001$), maximal (by 28.8 %, $p < 0.002$) and average urine flow rate (by 53.3 %, $p < 0.001$). During the observation, the examined children did not have a single case of urinary tract infection. We succeeded to prove the corrective effect of noophen drug on the symptoms of inattention and, to a greater extent, on hyperactivity-impulsivity; as well as the significance of the connection between the effectiveness of treatment for lower urinary tract dysfunction and neuropsychiatric positive dynamics ($p < 0.004$). A favorable safety profile of noophen and furamag preparations is shown. **Conclusions.** The therapeutic efficacy and safety of noophen in combination with the prophylactic dose of furamag for neurogenic lower urinary tract dysfunction in children was established, which was confirmed by a positive dynamics of clinical disease symptoms, urodynamic indicators, a decrease in the symptoms of inattention, hyperactivity and impulsivity.

Keywords: neurogenic lower urinary tract dysfunction; children; treatment; noophen



Харченко Ю.П.¹, Юрченко І.В.¹, Кашинцев С.В.¹, Буйко О.О.¹, Гайдей В.Р.¹, Савчук А.І.¹, Зарецька А.В.¹, Мовлянова Н.В.¹, Целух В.А.¹, Питель Г.О.¹, Лаврюкова С.Я.², Пастерначенко Н.С.²

¹Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

²КНП «Міська клінічна інфекційна лікарня» Одеської міської ради, м. Одеса, Україна

Особливості клініко-епідеміологічного перебігу кору в дітей першого року життя

Резюме. Актуальність. У 2017–2019 рр. в Україні відзначалось підвищення рівня захворюваності на кір. Майже третину захворілих становили діти першого року життя, в яких інфекція мала тяжкий перебіг. **Метою** роботи було вивчення клініко-епідеміологічних особливостей кору у дітей першого року життя. **Результати.** Кір у дітей першого року життя характеризувався типовими симптомами та супроводжувався появою плям Бельського — Філатова — Копліка (39,7 % випадків), характерною етапністю висипу (100 %), а також лихоманкою (100 %), симптомами інтоксикації (75,0 %). У катаральному періоді правильний діагноз встановлювався лише у 4,4 % випадків. Переважало пізнє надходження до стаціонару, що сприяло поширенню інфекції та більш тяжкому перебігу хвороби з ускладненнями (35,3 %). Серед ускладнень переважали пневмонія з дихальною недостатністю (95,6 %), гострий бронхіт (4,4 %), гострий середній отит (7,3 %). **Висновки.** Захворюваність на кір дітей першого року життя вказує на відсутність протикорового імунітету в жінок репродуктивного віку та диктує необхідність їх ревакцинації у віці 16 років.

Ключові слова: кір; діти першого року життя; особливості перебігу хвороби

Вступ

Кір — це гостре вірусне захворювання з повітряно-крапельним шляхом передачі та високою контагіозністю. Для типового перебігу класичного кору характерним є продромальний (катаральний) період протягом 3–5 діб із загальною інтоксикацією, гарячкою до 38–40 °С, кон'юнктивітом, світлобоязном, ринітом, ураженням органів дихання з грубим сухим кашлем, наявністю плям Бельського — Філатова — Копліка. Період висипань характеризується появою макулопапульозного висипу з 4–5-го дня від початку захворювання з етапністю його поширення та подальшою пігментацією.

Захворювання може виникнути у будь-якому віці. Вважалося, що єдиною віковою групою, яка мала тимчасовий природний захист проти кору, є діти перших 12 місяців життя. Цей захист був обумовлений уродже-

ним імунітетом, що діти отримували від матерів, які перехворіли на кір або були щеплені проти кору.

У 2017 році в Одеській області спостерігалось значне підвищення кількості захворілих з підозрою на кір — до 1016, із яких лабораторно підтверджені 703 випадки. Переважна більшість захворілих — діти 1–4 та 5–9 років, а також особи вікової групи понад 30 років [1]. Упродовж спалаху кору в Чернівецькій області в 2017–2018 рр. зареєстровані 194 випадки захворювання у немовлят, зокрема у 6 новонароджених [2].

Згідно з даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, за 40 тижнів з початку 2018 року на кір в країні захворіли 32 489 осіб, серед яких 13 013 (40,05 %) — дорослі і 19 476 (59,05 %) — діти [3]. Проте найбільш тяжкий та ускладнений перебіг кору спостерігається у дітей першого року життя.

Близько 30 % випадків захворювання на кір мають одно або декілька ускладнень. Серед них виділяють: пневмонію (1–6 %), середній отит (7–9 %), діарею (8 %), судоми (0,5 %), енцефаліт (0,1 %) [4].

Метою даного дослідження було виявлення особливостей епідеміологічної та клінічної картини кору у дітей першого року життя.

Матеріали та методи

Було проведено ретроспективне дослідження історій хвороби 68 дітей першого року життя, які були госпіталізовані до КНП «Міська клінічна інфекційна лікарня» Одеської міської ради впродовж епідемічного підйому кору у 2017–2018 рр.

Діагноз кору встановлювали на підставі клініко-епідеміологічних даних. Особливу увагу приділяли виявленню патогномонічних ознак кору: наявності плям Бельського — Філатова — Копліка, етапності висипу та пігментації. Підтвердження хвороби проводили лабораторним методом, а саме визначенням наявності IgM до вірусу кору в сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу. Дітям також проводились загальноклінічні аналізи: крові, сечі; за показаннями — біохімічний аналіз крові (АлТ, АсТ, загальний білірубін, його фракції, загальний білок, сечовина, креатинін). При підозрі на запалення легень виконували рентгенографічне обстеження органів грудної клітки.

Результати та обговорення

Було проаналізовано 68 історій хвороби дітей, які знаходились на стаціонарному лікуванні з діагнозом «кір». Вік захворілих дітей становив від 2 місяців до 1 року життя. Діагноз «кір» був підтверджений під час перебування дітей на стаціонарному лікуванні.

12 дітей (17,7 %) були віком до 3 місяців життя, 20 дітей (29,4 %) — до 6 місяців, 36 дітей (52,9 %) — від 6 місяців до 1 року (рис. 1).

Дітей, які мешкають у місті, було 38 (55,9 %), у селі — 30 (44,1 %).

Більшість дітей (70,6 %) були госпіталізовані за направленням педіатрів або лікарів швидкої допомоги. 29,4 % дітей були доставлені до лікарні батьками у зв'язку з погіршенням стану та/або появою висипу.

Наявність в анамнезі контакту з хворим на кір було встановлено лише у 60,3 %. Більшість дітей надійшли до стаціонару інфекційної лікарні на 4–5-ту добу від початку хворо-

би, а саме під час виникнення типового висипу (95,6 %). В катаральному періоді госпіталізовано 4,4 % дітей.

Загальний стан під час огляду дитини у стаціонарі був оцінений як тяжкий у 31 (45,6 %) дитини, середньої тяжкості — у 34 (50 %) та як задовільний — у 3 (4,4 %) дітей. Гострий початок хвороби з підвищенням температури тіла, кашлем, незитом був практично у всіх дітей першого року життя. 75 % дітей мали ознаки інтоксикації (млявість, плаксивість, зниження або відсутність апетиту, порушення сну). Кон'юнктивіт спостерігався у 45,6 % дітей, плями Бельського — Філатова — Копліка були описані у 39,7 % дітей. Лихоманка спостерігалась у всіх дітей та коливалась від 38,0 до 39,6 °С. Одутлість обличчя була у всіх дітей.

У 100 % дітей виявлялась помірна гіперемія слизових оболонок ротоглотки, у 12 % дітей — енантема на піднебінні. Висипання були наявні у 65 дітей під час госпіталізації. Характер висипу у всіх випадках був типовий — рясний, плямисто-папульозний, зі схильністю до злиття. У 100 % випадків спостерігалась характерна етапність висипу, що починався з голови та закінчувався на кінцівках. 23,1 % дітей були госпіталізовані на 1-шу добу висипання, 27,7 % — на 2-гу добу та 49,2 % — на 3-тю добу від початку висипань. Тривалість висипань коливалась від 2 до 4 діб.

Тривалість перебування в стаціонарі коливалась від 1 до 10 днів. 17,6 % дітей перебували на стаціонарному лікуванні до 3 діб, 23,6 % — до 5 діб, та більшість (58,8 %) дітей (пацієнти з ускладненим перебігом кору) перебували у відділенні до 10 діб (рис. 2).

54,4 % дітей мали неускладнений перебіг кору. Однак у 22 дітей (32,4 %) з кором розвинулась двобічна пневмонія (рис. 3). Пневмонію було підтверджено рентгенологічно. У 12 дітей (54,5 %) пневмонія супроводжувалась дихальною недостатністю. Бронхіт спостерігався у 3 дітей (4,4 %). У 5 випадках (7,3 %) діагностували середній отит, ще в одній дитини — стоматит. Строки розвитку ускладнень були в межах 3–6 днів. У всіх випадках ускладнення трактувалось як вторинне бактеріальне.

У 39 (57,3 %) дітей, хворих на кір, діагностовано типову середньотяжку форму хвороби. У 24 (35,3 %) дітей перебіг кору мав тяжку форму і в 5 (7,4 %) дітей — легку форму. Клінічна картина у всіх дітей мала типовий характер.

В загальному аналізі крові рівень лейкоцитів коливався від 1,8 до 16,5 Г/л. У 33,8 % дітей спостерігалось зниження рівня лейкоцитів, підвищений рівень лейко-

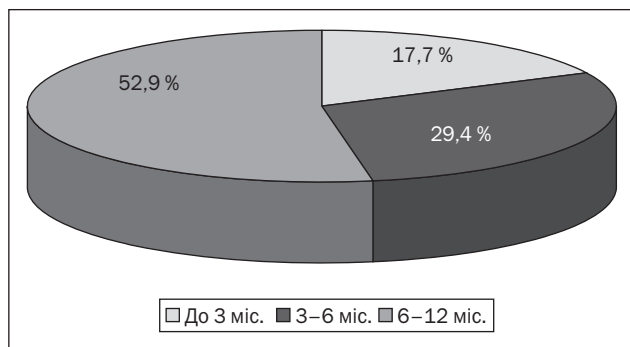


Рисунок 1. Вікова характеристика дітей

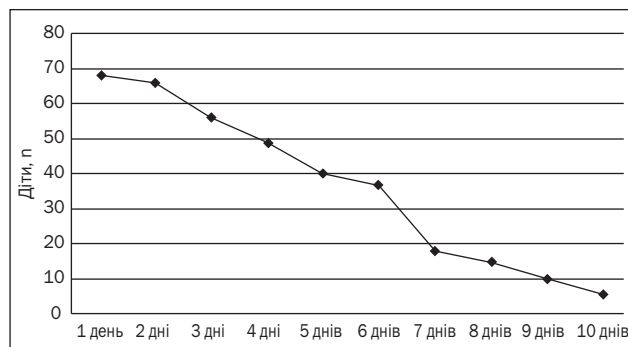


Рисунок 2. Тривалість госпіталізації дітей до одного року

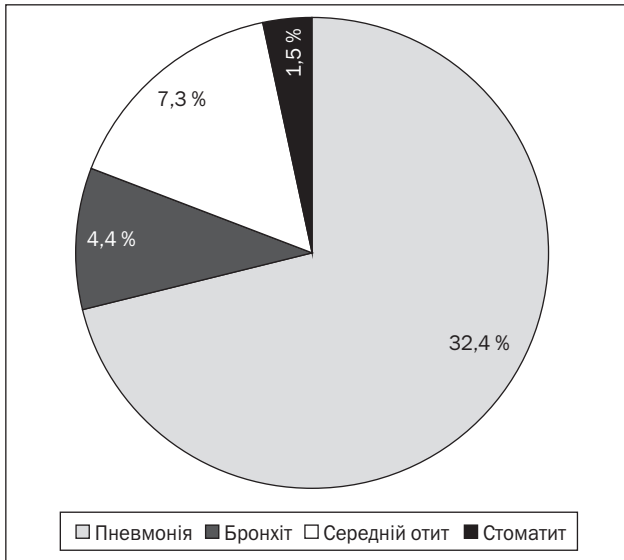


Рисунок 3. Структура ускладнень у дітей з кором

цитів був у 10,3 % дітей, які мали ускладнення. У 55,9 % дітей рівень лейкоцитів був у межах норми. У 70,6 % дітей спостерігався нейтрофіліоз, а у 29,4 % дітей він супроводжувався зсувом вліво (збільшення паличко-ядерних нейтрофілів).

Слід звернути увагу на те, що діти першого півріччя життя мали тяжку форму кору у 55,6 % випадків, у той час як діти другого півріччя життя у 54,5 % випадків переносили кір середньої тяжкості.

Висновки

Наявність значної кількості (47,1 %) випадків захворювання на кір у дітей перших 6 місяців життя серед всіх, які захворіли у віці до одного року, переконливо вказує на відсутність імунітету до кору серед жінок репродуктивного віку внаслідок відсутності в них щеплення або перенесеного захворювання.

Кожен третій випадок захворювання дітей (35,3 %) до одного року перебігає в тяжкій формі з наявністю типових клінічних симптомів: лихоманки (100 %), інтоксикації (75 %), кон'юнктивіту (45,6 %), плям Бельського — Філатова — Копліка (39,7 %), висипу (95,6 %). Водночас у 57,3 % дітей перебіг хвороби був середньої тяжкості та в 7,4 % — легкої.

Найбільша вірогідність тяжкого перебігу загрожує дітям перших 6 місяців життя (55,6 %).

У 32 % немовлят виникають ускладнення кору в вигляді двобічної пневмонії, що в 54,5 % випадків супроводжувалась дихальною недостатністю. Ускладнення в вигляді бронхіту спостерігалися в 4,4 %, гострого середнього отиту — в 7,3 % дітей.

Проведене дослідження дозволяє рекомендувати проведення обов'язкової ревакцинації проти кору для жінок репродуктивного віку, у віці 16 та 24 років.

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

Список літератури

1. Гончаров В.О., Котлик Л.С., Скопенко А.В., Грузевський О.А., Гридіна Т.Л. Епідемічні показники щодо кору в Одеській області. Актуальна інфектологія. 2019. Т. 7. № 2. С. 32-37.
2. Іванова Л.А., Гараз М.Н., Білейчук Р.Ю., Руда Т.Д. Варіанти перебігу вродженого кору: труднощі діагностики та оптимізація лікування. Актуальна інфектологія. 2019. Т. 7. № 1. С. 76.
3. Оперативні дані щодо захворюваності на кір: 40-й тиждень, 9 жовтня 2018. Режим доступу: <http://moz.gov.ua/article/news/operativni-dani-zahvorjivanosti-na-kir-40-tizhden>.
4. Кириченко В.Т., Зайцев І.А., Потий В.В., Грушкевич В.В. Профілактика кори. Актуальна інфектологія. 2019. Т. 7. № 2. С. 49-51.

Отримано/Received 30.03.2020

Рецензовано/Revised 15.04.2020

Прийнято до друку/Accepted 26.04.2020 ■

Information about authors

Yury Kharchenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Children's Infectious Diseases, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine
 Irina Yurchenko, PhD, Assistant professor at the Department of Children's Infectious Diseases, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine
 Serhii Kashyntsev, PhD, Assistant professor at the Department of Children's Infectious Diseases, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine
 Olena Buiko, PhD, Assistant professor at the Department of Children's Infectious Diseases, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine
 Viktor Haidei, MD, PhD, Professor at the Department of Children's Infectious Diseases, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine
 Antonina Savchuk, MD, PhD, Professor at the Department of Children's Infectious Diseases, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine
 Alina Zaretska, Postgraduate student at the Department of Children's Infectious Diseases, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6834-0771>
 Nataliia Movlianova, PhD, Assistant professor at the Department of Children's Infectious Diseases, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine
 Viktor Tselukh, PhD, Assistant at the Department of Children's Infectious Diseases, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine
 Hanna Pytel, PhD, Assistant at the Department of Children's Infectious Diseases, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine
 Svitlana Lavriukova, Director of the City Clinical Infectious Diseases Hospital, Odessa, Ukraine
 Nataliia Pasternachenko, Director of the City Clinical Infectious Diseases Hospital, Odessa, Ukraine

Харченко Ю.П.¹, Юрченко І.В.¹, Кашинцев С.В.¹, Буйко Е.А.¹, Гайдей В.Р.¹, Савчук А.І.¹, Зарецька А.В.¹, Мовлянова Н.В.¹, Целух В.А.¹, Питель А.А.¹, Лаврюкова С.Я.², Пастерначенко Н.С.²

¹Одеський національний медичний університет, г. Одеса, Україна

²КНП «Городская клиническая инфекционная больница» Одесского городского совета, г. Одеса, Україна

Клинико-економіологічні особливості течія кори у дітей першого року життя

Резюме. Актуальність. В 2017–2019 гг. в Украине отмечалось повышение уровня заболеваемости корью. Почти треть заболевших составляли дети первого года жизни, у которых инфекция имела тяжелое течение. Целью работы было изу-

чение клинико-эпидемиологических особенностей кори у детей первого года жизни. **Результаты.** Корь у детей первого года жизни имела типичные симптомы и сопровождалась появлением пятен Бельского — Филатова — Коплика (39,7 %

случаев), характерной этапностью высыпаний (100 %), а также лихорадкой (100 %), интоксикацией (75,0 %). В катаральном периоде правильный диагноз устанавливался лишь в 4,4 % случаев. Преобладало позднее поступление в стационар, что способствовало распространению инфекции и более тяжелому течению болезни с осложнениями (35,3 %). Среди осложнений преобладали пневмония с дыхательной недоста-

точностью (95,6 %), острый бронхит (4,4 %), острый средний отит (7,3 %). **Выводы.** Заболеваемость корью детей первого года жизни указывает на отсутствие иммунитета у женщин репродуктивного возраста и необходимость ревакцинации в возрасте 16 лет.

Ключевые слова: корь; дети первого года жизни; особенности течения заболевания

Yu.P. Kharchenko¹, I.V. Yurchenko¹, S.V. Kashintsev¹, O.O. Buiko¹, V.R. Heidey¹, A.I. Savchuk¹, A.V. Zaretska¹, N.V. Movlyanova¹, V.A. Tseluh¹, H.O. Pitel¹, S.Ya. Lavryukova², N.S. Pasternachenko²

¹Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

²Municipal Non-Profit Enterprise "City Clinical Hospital of Infectious Diseases" of Odesa Regional Council, Odesa, Ukraine

Features of the clinical and epidemiological course of measles in infants

Abstract. Background. There was an increase in measles incidence during 2017–2019 in Ukraine. Almost a third of patients were infants who had a severe course of the infection. The purpose of the study was to investigate the clinical and epidemiological features of measles in infants. **Results.** Measles in infants was characterized by typical symptoms and was accompanied by the appearance of Koplik's spots (39.7 % of cases), stages of rash (100 %), as well as fever (100 %), symptoms of intoxication (75.0 %). In the catarrhal period, correct diagnosis was made only in 4.4 % of cases.

Late admission to the hospital was prevalent, which contributed to the spread of the infection and a more severe disease course with complications (35.3 %). Among the complications, pneumonia with respiratory failure (95.6 %), acute bronchitis (4.4 %), acute otitis media (7.3 %) were most common. **Conclusions.** The incidence of measles among infants indicates the absence of anti-measles immunity in women of reproductive age and necessitates their revaccination at the age of 16 years.

Keywords: measles; infants; features of the disease course

Олег Юдін

Приватна медична практика

Юридичні поради
з побудови та захисту
бізнесу



А чи знаєте ви:

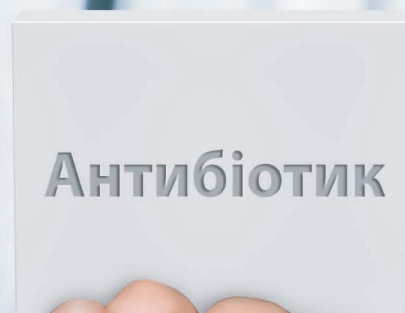
- що фізична особа — підприємець відповідає за боргами бізнесу всім своїм особистим майном;
- загальна система оподаткування іноді буває більш вигідною, ніж спрощена;
- про те, що ви прийняли на роботу нового лікаря, у строго визначений термін слід повідомити МОЗ України;
- на які нюанси слід звернути увагу, коли вам пропонують підписати договір;
- якими документами можна убезпечити себе від власного персоналу;
- для чого насправді потрібні «Правила внутрішнього розпорядку»;
- як поводитись, якщо пацієнт написав на вас заяву в «органи»?

Про це і багато іншого ви дізнаєтеся із цієї книги.

Замовити книгу можна на сайті www.bookvamed.com.ua

Тел.: +38(044) 223 27 42, +38(099) 095 24 94, +38(067) 325 10 26

Нове дослідження III фази:
Канефрон® Н як монотерапія
в лікуванні гострих
неускладнених циститів



Результати клінічного дослідження*: Канефрон® Н (BNO 1045) за ефективністю порівняний з лікуванням антибіотиками

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Канефрон® Н

Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1 : 16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

Показання. Для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення.

Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функцій нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепта.

*Wagenlehner et al. Неантибактеріальна рослинна терапія (BNO 1045) в порівнянні з антибактеріальною терапією (фосфоміцину трометамол) при лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок: подвійне сліпе, в паралельних групах, рандомізоване багатоцентрове дослідження неменшої ефективності фази III. Urol Int. 2018; 101 (3): 327-336. doi: 10.1159 / 00049368. Epub 2018 вер.

Канефрон® Н, таблетки, вкриті оболонкою: Р.П. № UA/4708/02/01 від 22.12.2016; **Канефрон® Н, краплі оральні:** Р.П. № UA/4708/01/01 від 22.12.2016.

Виробник: Біонорика СЕ (Німеччина).

ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9. Тел.: (044) 521-86-00, факс (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

Клиническая оценка детей с гематурией на уровне первичной медицинской помощи

Резюме. Гематурия — это наличие пяти или более эритроцитов в трех последовательных анализах мочи, полученных с интервалом в одну неделю. На уровне первичной медицинской помощи врач должен уметь распознать и подтвердить наличие гематурии, предположить ее возможные причины, провести отбор пациентов, которые потенциально могут иметь тяжелое заболевание мочевой системы. Алгоритм оказания первичной медицинской помощи при гематурии у детей зависит от ее клинического варианта: макрогематурия, симптоматическая микрогематурия, асимптоматическая микрогематурия с протеинурией, асимптоматическая изолированная микрогематурия. Детям с макрогематурией показано следующее обследование: общий анализ мочи, общий анализ крови, креатинин сыворотки, соотношение кальция/креатинин в разовой моче, УЗИ почек и мочевого пузыря. Если в результате уточнения жалоб, анамнеза, объективного и дополнительного обследования причина макрогематурии не установлена, ребенка следует направить к детскому нефрологу. Оценка детей с симптоматической микрогематурией направлена на выявление общих (лихорадка, недомогание, боль в животе и др.), неспецифических (сыпь, артрит, желтуха, респираторные, желудочно-кишечные симптомы и др.) и специфических для мочевой системы (дизурия, поллакиурия, недержание мочи, энурез, отеки, артериальная гипертензия) симптомов. Наличие гематурии в сочетании с протеинурией у детей чаще всего предполагает гломерулярное происхождение гематурии. Бессимптомные пациенты, у которых сохраняются гематурия и протеинурия в течение 2–3 недель, должны быть направлены к детскому нефрологу для дальнейшего обследования. Бессимптомная изолированная микрогематурия является наиболее распространенным вариантом гематурии у детей, обычно кратковременным и, как правило, не связанным с тяжелым почечным заболеванием. Наиболее распространенными причинами персистирующей более шести месяцев асимптоматической микрогематурии являются IgA-нефропатия, болезнь тонких базальных мембран, менее частыми — наследственный нефрит (синдром Альпорта), гиперкальциурия, инфекция мочевых путей. На этапе дообследования и дальнейшего наблюдения детей с асимптоматической изолированной микрогематурией оптимальным лекарственным средством является фитониринговый препарат Канефрон® Н.

Ключевые слова: гематурия; клиника; диагностика; дети; первичная медицинская помощь

Общий анализ мочи является одним из наиболее часто выполняемых общеклинических лабораторных исследований на уровне первичной медицинской помощи. Изменение в анализе мочи в виде гематурии, по данным различных популяционных скринингов у детей, колеблется от 1–4 до 12–18 % случаев [1–3]. Уровень распространенности гематурии среди детей школьного возраста составляет 4,1–5,13 % на основании одного анализа мочи [3, 4] и 0,5–2 % — двух и бо-

лее анализов [2–4]. Не установлена связь гематурии с социально-экономическим статусом пациента, полом и возрастом [2, 3].

Врачи первого контакта, столкнувшись с пациентом с гематурией, преимущественно делятся на две группы. Одна группа врачей сразу же после обнаружения гематурии без дальнейшего рассмотрения причины направляет ребенка к детскому нефрологу или детскому урологу. Другие врачи применяют ко всем

пациентам одинаковый набор лабораторных и инструментальных методов обследования без особого внимания к имеющимся клиническим признакам. Кроме того, часть врачей необоснованно считают, что наличие гематурии у ребенка предполагает такие диагнозы, как гломерулонефрит, мочекаменная болезнь, опухоль почек, и является угрожающим состоянием в плане развития терминальной стадии хронической болезни почек. Вышеизложенные данные явились основанием для подготовки данной статьи, в которой освещаются современный подход к оценке гематурии у детей, алгоритм диагностики гематурии в условиях первичной медицинской помощи.

На уровне первичной медицинской помощи врач должен уметь распознать и подтвердить наличие гематурии, предположить ее возможные причины, провести отбор пациентов, которые потенциально могут иметь тяжелое заболевание мочевой системы. Кроме того, врачу первого контакта важно разграничить нефрологические и урологические причины гематурии, чтобы как можно раньше направить пациента к необходимому специалисту.

Общий анализ мочи является простым и информативным диагностическим методом, если образец мочи был получен правильно. Поэтому врач должен дать родителям инструкцию по технике сбора мочи. Прежде всего следует указать на соблюдение гигиенических условий, начиная с мытья рук. Далее — провести обработку наружных гениталий ребенка чистой водой (или физиологическим раствором натрия хлорида) при помощи марли [5]. Для этого у девочек надо раздвинуть половые губы, у мальчиков — сдвинуть крайнюю плоть. При фимозе крайняя плоть сдвигается настолько, насколько это возможно. У детей, которые контролируют мочеиспускание и имеют сформированные туалетные навыки (чаще всего старше 2-летнего возраста), при свободном мочеиспускании собирается средняя порция мочи в специальный контейнер (приобретенный в аптечной сети). При мочеиспускании необходимо следить за тем, чтобы наружное отверстие мочеиспускательного канала было обнаженным. Не забудьте предупредить родителей о том, что у мальчиков необходимо закрыть головку полового члена после мочеиспускания.

Для детей 0–24-месячного возраста, которые не контролируют мочеиспускание, существует две неинвазивные методики — сбор мочи в детский мочеприемник (специальные мешки для сбора мочи) и метод clean-catch (чистый улов средней порции мочи при свободном мочеиспускании) [6]. Последняя методика является оптимальной, так как моча, собранная таким образом, может быть также использована и для бактериологического посева [7]. Процесс сбора чистой мочи у детей 0–24 месяцев включает ожидание момента, когда у ребенка без подгузника наступит спонтанное мочеиспускание. Для этого рекомендуется использовать метод Quick-Wee, который заключается в кожной надлобковой стимуляции мочеиспускания. Марлей, пропитанной физиологическим раствором, удерживаемой одноразовыми пластиковыми щипцами, непре-

рывными круговыми движениями раздражают надлобковую область в течение до 5 минут, что приводит к получению мочи у 30 % детей [8].

Следует обратить внимание родителей, что моча после сбора не должна храниться до исследования дольше 1–2 часов при комнатной температуре или 4 часов в холодильнике (при 4 °C), иначе произойдет разрушение форменных элементов, размножение бактериальной флоры, увеличение pH [6].

Современный подход к оценке гематурии

До настоящего времени в литературе существуют значительные расхождения и противоречия в отношении диагностики гематурии. Обследование 12 000 школьников показало, что патологическим является наличие пяти или более эритроцитов в трех последовательных анализах мочи, полученных с интервалом в одну неделю [2]. Большинство авторов используют этот критерий для диагностики гематурии [9, 10].

Гематурию можно разделить на две категории: макрогематурия (видимая невооруженным глазом — ярко-красная, бурая, ржавая окраска, цвет «мясных помоев» или темная — цвета чая, кока-колы) и микрогематурия (выявляемая только при микроскопии осадка мочи). По длительности гематурия может быть транзиторной, интермиттирующей и персистирующей (постоянной) [11].

На уровне первичной медицинской помощи врачи обнаруживают гематурию у детей в следующих ситуациях:

- появление макрогематурии;
- наличие патологических признаков со стороны мочевой или других систем, что явилось поводом для проведения анализа мочи и обнаружения микрогематурии;
- случайное обнаружение микрогематурии при плановом исследовании анализа мочи (оформление ребенка в детское дошкольное учреждение, школу, спортивную секцию и т.д.).

Роль врача первого контакта в оказании медицинской помощи детям с гематурией заключается в следующем:

- 1) определение и подтверждение наличия гематурии;
- 2) уточнение этиологии гематурии; одновременно необходимо минимизировать количество диагностических манипуляций у пациентов с доброкачественными заболеваниями, а также исключить необоснованное использование дополнительных исследований;
- 3) отбор пациентов, которые имеют тяжелую болезнь мочевой системы и требуют дальнейшей диагностики, направления к узкому специалисту.

Общеизвестно, что с целью применения стандартизированного подхода к каждому пациенту, разработки алгоритма диагностики необходимо иметь критерии для классификации пациентов по симптомам, которые несложно установить во время первичного обращения за медицинской помощью [12]. Поэтому предлагается классификация гематурии по четырем отдельным и легко идентифицируемым клиническим категориям:

- макрогематурия;

- микрогематурия с клиническими симптомами (симптоматическая);
- асимптоматическая микрогематурия с протеинурией;
- асимптоматическая изолированная микрогематурия.

Использование такого разделения пациентов с гематурией позволит представить наиболее частые причины гематурии, рекомендации по тактике ведения пациентов, упростить потенциально сложный дифференциально-диагностический процесс.

Макрогематурия

Макрогематурия является нечастым симптомом в педиатрии. Значительное кровотечение из мочевых путей у детей встречается исключительно редко. Достаточно 1 мл крови на 1 литр мочи, чтобы вызвать изменение ее цвета на красный [10, 13].

Истинную макрогематурию, или гем-положительную мочу, следует отличать от ложной, или гем-негативной, при которой окрашивание мочи связано с приемом определенных продуктов (свекла, ежевика, красная смородина, ревень, паприка), медикаментов (ибупрофен, нитрофурантоин, сульфаниламиды, препараты железа, рифампицин, делагил), а также появлением в моче метаболитов (желчные кислоты, ураты, меланин, метгемоглобин, порфирин, тирозин, гомогентизиновая кислота при алкаптонурии). Поэтому для пациентов с красной или темной мочой первым шагом в обследовании является подтверждение наличия гем-положительной мочи путем проведения экспресс-диагностики мочи с помощью тест-полосок. Положительный результат данного исследования (изменение цвета индикаторной полоски) соответствует наличию 2–5 эритроцитов в поле зрения [12]. Чувствительность экспресс-метода составляет 91–100 %, специфичность — 65–99 %. Следует отметить, что индикаторные полоски могут реагировать с миоглобином, гемоглобином при гемоглобинурии (гемолиз эритроцитов при гемолитической анемии), поэтому положительный результат экспресс-теста необходимо подтверждать микроскопическим исследованием осадка мочи.

Частота и характер причин макрогематурии у детей, представленные в литературе, варьируют в зависимости от профиля лечебного учреждения, где проводилось обследование пациентов. Это иллюстрируют публикации, посвященные макрогематурии у детей в различных клинических ситуациях, а именно — в отделении неотложной помощи [14], детской урологии [15], детской нефрологии [16].

У детей, обследованных в отделении неотложной помощи, распространенность макрогематурии составила 0,13 % [14]. В данном исследовании J.R. Ingelfinger et al. [14] установили, что у половины детей (56 %) имели место такие легко диагностируемые причины макрогематурии, как инфекция мочевых путей (26 %), раздражение промежности (11 %), травма (7 %), стеноз меатуса с эрозией (7 %), нарушение коагуляции (3 %), уролитиаз (2 %). Другая половина пациентов (44 %) потребовала дополнительного обследования, в результате

которого установлены следующие диагнозы: рецидивирующая гематурия (5 %), острый гломерулонефрит (4 %), обструктивная уропатия (1 %), цистит (< 1 %), эпидидимит (< 1 %), опухоль почки (< 1 %). 23 % пациентов были отнесены к группе недоказанной инфекции мочевых путей. Авторы предположили, что если рассматривать аденовирусы как известную этиологию острого геморрагического цистита у детей [12], то вполне вероятно, что некоторым пациентам в этой группе мог быть поставлен такой диагноз. Следует отметить, что, несмотря на углубленное клиническое обследование, причина макрогематурии в данном исследовании не была установлена у 9 % детей.

В отделении детской урологии 10-летнее наблюдение за 342 пациентами с макрогематурией [15] показало, что она чаще наблюдалась у мальчиков ($n = 272$), из них у 19 % диагностирована доброкачественная уретроррагия, у 14 % — травма органов таза и почек, еще у 14 % — инфекция мочевых путей. Доброкачественная (идиопатическая) уретроррагия у мальчиков, являясь диагнозом исключения, характеризуется безболезненной терминальной макрогематурией или появлением кровяных пятен на нижнем белье. Рецидивы макрогематурии наблюдаются чаще в грудном или подростковом возрасте, возникая ежедневно или еженедельно. Идиопатическая уретроррагия имеет доброкачественное течение и с возрастом ликвидируется (у младенцев — к 1-му году жизни) [17]. Обобщив результаты наблюдения всех 342 обследованных детей, авторы пришли к заключению, что причиной макрогематурии в 13 % случаев были врожденные урологические аномалии, 5 % — уролитиаз, 1,2 % — опухоль Вильмса и рак мочевого пузыря [15]. Цистоскопия проведена 136 из 342 детей, причем патология выявлена лишь у 55 %: уретрит и цистит, иногда — трабекулярный мочевой пузырь, стриктура уретры. Обращает на себя внимание тот факт, что у 34 % детей этиологию макрогематурии установить не удалось. Следует подчеркнуть, что в данном исследовании не было ни одного случая гломерулярных заболеваний. Это, скорее всего, связано с контингентом пациентов, обследовавшихся в детском урологическом отделении [15].

В исследовании, проведенном в детском нефрологическом отделении [16], у 24 (29 %) больных из 82 обследованных обнаружена гломерулярная причина макрогематурии. Два наиболее частых диагноза — IgA-нефропатия ($n = 13$) и синдром Альпорта ($n = 6$). Негломерулярные причины встречались более чем в два раза чаще (56 детей — 68 %), чем гломерулярные. Наиболее распространенными причинами в этой группе пациентов были гиперкальциурия ($n = 9$), доброкачественная уретроррагия и травма промежности ($n = 8$), геморрагический цистит ($n = 7$). Этиология макрогематурии не была установлена у 28 детей, которые в последующем наблюдались на протяжении $4,0 \pm 3,2$ года. Долгосрочный прогноз практически у всех оказался хорошим, лишь у трех больных были рецидивы макрогематурии.

Другими исследованиями макрогематурии у детей также показана преобладающая частота инфекции мо-

чевой системы, гиперкальциурии, IgA-нефропатии и неуточненной причины макрогематурии у трети пациентов [18].

Таким образом, можно ожидать, что врач первого контакта может установить предварительный диагноз более чем у половины детей с макрогематурией. Для этого необходимо уточнить анамнез и провести физикальное обследование органов и систем. Следует обратить внимание на то, какая порция мочи имеет красный цвет. Это важно, поскольку в зависимости от окрашивания порций мочи клинически макрогематурию разделяют:

- на инициальную (появление крови в начале мочеиспускания свидетельствует о поражении уретры);
- терминальную (окрашенной является последняя порция мочи, что характерно для заболеваний мочевого пузыря);
- тотальную (равномерное распределение эритроцитов во время всего мочеиспускания, что чаще наблюдается при поражении верхних мочевых путей).

Пациенту с макрогематурией показано минимальное обследование: общий анализ мочи, общий анализ крови, креатинин сыворотки крови, соотношение кальций/креатинин в разовой моче (для исключения гиперкальциурии), бактериологический посев мочи, УЗИ почек и мочевого пузыря. Если в результате уточнения жалоб, анамнеза, объективного и дополнительного обследования причина макрогематурии не совсем очевидна, ребенок должен быть направлен к детскому нефрологу.

Симптоматическая микрогематурия

Клинические симптомы у детей с гематурией могут быть общими (лихорадка, недомогание, боль в животе и др.), неспецифическими (сыпь, артрит, желтуха, респираторные, желудочно-кишечные симптомы и др.) или специфическими для мочевой системы (дизурия, поллакиурия, энурез, отеки, артериальная гипертензия) [12]. Вероятность постановки диагноза для этой

категории пациентов зависит от того, как врач первичного контакта распознает и оценивает взаимосвязь между жалобами и гематурией. Поскольку этот процесс включает понимание обширного списка заболеваний и состояний, следовательно, это самая трудная категория пациентов, с которыми имеет дело врач первого контакта [12]. Перечень характерных клинических симптомов заболеваний представлен в табл. 1. Оценка должна быть направлена на клинические проявления заболевания, при котором гематурия является лишь одним из них. Если врачу первого контакта не удалось легко идентифицировать причину гематурии, показано проведение ранней консультации детского нефролога, так как потребуются углубленное нефрологическое обследование для уточнения диагноза и тактики ведения ребенка.

Асимптоматическая микрогематурия с протеинурией

Для выделения данной группы пациентов необходимо уметь оценить показатель белка в моче. В зависимости от методики проведения анализа мочи нормальными уровнями экскреции белка считаются следующие:

- общий анализ мочи: метод с сульфосалициловой кислотой — $\leq 0,03$ г/л, автоматизированный метод с пирогаллоловым красным — $\leq 0,1$ г/л;
- тест-полоска (полуколичественно) — $\leq 0,1$ г/л;
- суточная протеинурия — < 150 мг/1,73 м²;
- белок/креатинин в разовой моче: у детей старше 2 лет — $< 0,2$ мг/мг (< 20 ммоль/ммоль), 6 мес. — 2 года — $< 0,5$ мг/мг (< 50 ммоль/ммоль).

Асимптоматическая гематурия с протеинурией редко встречается у детей, и в основном у школьников. Следует отметить, что наличие такого мочевого синдрома имеет высокий риск серьезного заболевания почек [19]. Так, Y.M. Lee et al. [20], проведя прижизненное морфологическое исследование 163 детей с персистирующей микрогематурией и протеинурией,

Таблица 1. Клинические симптомы у детей с гематурией и предполагаемое заболевание

Клинические симптомы	Заболевания
Отягощен семейный анамнез (гематурия, уремия, тугоухость, нефролитиаз)	Наследственный нефрит (синдром Альпорта) Мочекаменная болезнь
Рецидивы макрогематурии на фоне ОРВИ	IgA-нефропатия
Тонзиллофарингит, стрептодермия (накануне за 2–3 нед.), отеки, артериальная гипертензия	Острый (постстрептококковый) гломерулонефрит
Дизурия, лейкоцитурия, лихорадка	Инфекция мочевой системы
Геморрагическая сыпь, абдоминальный синдром, суставной синдром	Геморрагический васкулит Системная красная волчанка Тромбоцитопатия, коагулопатия
Боль в животе, пояснице	Травма почек Инфекция мочевой системы Мочекаменная болезнь Опухоль почки
Прием нестероидных противовоспалительных препаратов, антибиотиков, цитостатиков	Интерстициальный нефрит

установили наличие гломерулярных заболеваний у 75 % пациентов, наиболее частыми вариантами были IgA-нефропатия (46 %), болезнь тонких базальных мембран (18 %). У единичных больных диагностированы постстрептококковый гломерулонефрит, фокально-сегментарный гломерулосклероз, мезангиопролиферативный гломерулонефрит, синдром Альпорта. При этом в 25 % случаев отклонений в морфологической картине почек не обнаружено.

Несмотря на очевидную обеспокоенность исследователей, связанную с наличием протеинурии у детей с гематурией, почти у 50 % из них наблюдается спонтанное разрешение мочевого синдрома в течение 5-летнего наблюдения [2]. Тем не менее большинство авторов считают, что уровень персистирующей протеинурии отрицательно коррелирует с ее самопроизвольным исчезновением и напрямую связан с риском серьезного заболевания почек [21, 22].

Наличие гематурии в сочетании с протеинурией чаще всего предполагает гломерулярное происхождение гематурии, реже — тубулоинтерстициальное заболевание [21].

Алгоритм ведения детей с асимптоматической микрогематурией и протеинурией на уровне первичной медицинской помощи заключается в следующем:

1. Оцените уровень креатинина в сыворотке крови.
2. Изучите суточную протеинурию (или белок/креатинин в разовой моче):
 - белок 1 г/сут и более — показана консультация детского нефролога;
 - менее 1 г/сут — показан мониторинг анализов мочи в течение 2–3 недель.

Если гематурия и протеинурия ликвидировались, то нет необходимости в нефрологическом обследовании, при сохраняющейся протеинурии показана консультация детского нефролога.

Асимптоматическая изолированная микрогематурия

Асимптоматическая микрогематурия — вариант гематурии, который чаще всего встречается в детском возрасте, с распространенностью от 0,4 до 4,1 % [21]. Этиология асимптоматической микрогематурии у детей разнообразна и зависит от ее длительности (транзиторная или постоянная). Чаще всего причинами транзиторной микрогематурии являются инфекция мочевой системы, травма почек, вирусные инфекции, чрезмерная физическая нагрузка, лихорадка 38 °C и выше [23, 24].

Причины персистирующей микрогематурии различны. Так, в исследовании L.G. Feld et al. [25] у детей гематурия чаще всего была проявлением гломерулопатии (IgA-нефропатия, синдром Альпорта, болезнь тонких базальных мембран, острый постстрептококковый гломерулонефрит) и гиперкальциурии. Подобные результаты также получены и Y.M. Lee et al. [20], которые, проведя прижизненное морфологическое исследование почек у 289 детей с персистирующей более 6 месяцев изолированной микрогематурией, установили, что болезнь тонких базальных мембран наблюдалась у

34 %, IgA-нефропатия — у 16 % пациентов. Следует обратить внимание, что у 47 % обследованных пациентов не было выявлено морфологических изменений в почечной ткани.

Большинство исследователей считают, что асимптоматическая микрогематурия у детей обычно является доброкачественным процессом. Нарушения функции почек у этих пациентов в долгосрочной перспективе отсутствуют. Несколько популяционных исследований показали преходящий характер асимптоматической гематурии, которая ликвидировалась в течение одного года более чем у 60 % детей [2, 4]. При использовании этих данных становится очевидным, что обнаружение микрогематурии у бессимптомного ребенка является лишь указанием для повторного еженедельного исследования анализов мочи. Дальнейшее обследование следует проводить только при сохраняющейся гематурии в течение 2–3 недель. Одной из возможных причин может быть идиопатическая гиперкальциурия [18]. Подтверждает данный диагноз увеличение экскреции кальция с мочой, выявленное одной из методик: в утренней моче соотношение кальций/креатинин более 0,20 у школьников или в суточной моче содержание кальция более 4 мг/кг/сут [26].

Другой возможной причиной асимптоматической гематурии у детей может быть болезнь тонких базальных мембран (семейная доброкачественная гематурия) или наследственный нефрит (синдром Альпорта). В связи с этим обычно рекомендуется проведение анализа мочи членам семьи. Диагностика наследственного нефрита (синдрома Альпорта) предполагает наличие трех из пяти признаков:

- 1) гематурия или смерть от хронической почечной недостаточности в семейном анамнезе;
- 2) гематурия или нефротический синдром;
- 3) снижение слуха по данным аудиограммы;
- 4) патология глаз;
- 5) изменения гломерулярной базальной мембраны по данным электронной микроскопии биоптата почки.

Следует отметить, что в большинстве случаев причину асимптоматической изолированной микрогематурии установить достаточно сложно [27, 28]. В этой ситуации устанавливается предварительный диагноз N02.9 — гематурия неуточненного генеза. В процессе наблюдения таких детей следует контролировать 1 раз/мес. и на фоне интеркуррентных заболеваний общий анализ мочи, ежегодно — функциональное состояние почек (креатинин сыворотки, скорость клубочковой фильтрации), артериальное давление, чтобы убедиться в отсутствии признаков прогрессирования патологического процесса. Представляется целесообразным повторный анализ семейного анамнеза, истории болезни, оценка данных физикального обследования в динамике для выявления новых клинических симптомов. При микрогематурии, сохраняющейся более 6 месяцев, появлении протеинурии, артериальной гипертензии, нарушении функций почек показана консультация детского нефролога [29].

У детей с асимптоматической изолированной микрогематурией не должна ограничиваться физическая

активность. Однако следует проинформировать ребенка и его родителей о том, что чрезмерные физические упражнения могут увеличить гематурию. Наиболее частой ошибкой, допускаемой врачами первичной медицинской помощи в ведении детей с изолированной микрогематурией, является необоснованное назначение различных гемостатических средств (аскорутин, викасол, дицинон, отвар крапивы и др.).

На этапе дообследования и дальнейшего наблюдения детей с изолированной микрогематурией оптимальным лекарственным средством является фитониринговый препарат Канефрон® Н (Bionorica SE, Германия), который обладает комплексным — противовоспалительным, антибактериальным, спазмолитическим, диуретическим, литолитическим, антиоксидантным — влиянием на мочевую систему. Препарат Канефрон® Н стандартизован по содержанию биологически активных веществ лекарственных растений — травы золототысячника (*Centaurei herba*), корня любистка (*Levistici radix*), листьев розмарина (*Rosmarini folia*), выпускается в двух формах — таблетки, покрытые оболочкой (драже), и раствор для приема внутрь. В соответствии с инструкцией по использованию препарата Канефрон® Н рекомендуемая доза для детей старше 12 лет составляет 50 капель или 2 таблетки 3 раза в день [30]. Одновременно с назначением препарата необходимо употреблять достаточное количество жидкости. Длительность терапии — 2–4 недели и более.

Эффективность и безопасность препарата Канефрон® Н доказана многочисленными научными исследованиями. Следует отметить, что на протяжении многих лет в большинстве стран препарат используется также у детей старше 1 года в дозе 15 капель 3 раза в день, школьного возраста — по 1 таблетке или 25 капель 3 раза в день. Подтверждением данного факта являются результаты неинтервенционного проспективного многоцентрового исследования лекарственного средства Канефрон® Н, которое осуществлено в амбулаторной педиатрической практике [31]. В исследование были включены 636 амбулаторных пациентов в возрасте от 1 года до 17 лет с подтвержденным диагнозом различной патологии мочевыделительной системы. Возрастное распределение обследованных было следующим: от 12 до 23 месяцев — 61 пациент, от 2 до 5 лет — 227, от 6 до 11 лет — 234, от 12 до 17 лет — 112.

Препарат Канефрон® Н был назначен 48 % пациентов для лечения острых или хронических заболеваний, 25 % детей получали препарат с профилактической целью и 27 % — для лечения и профилактики. Монотерапия препаратом проведена более чем у половины пациентов (53 %). Канефрон® Н в виде раствора для приема внутрь использовали 66,4 %, таблетки — 33,6 % пациентов. Фактическая длительность приема препарата Канефрон® Н составила 30,6 дня у пациентов, получавших монотерапию, и 32,5 дня у пациентов с комбинированной терапией.

По окончании периода наблюдения, который длился шесть недель, у 20 % пациентов было зафиксировано полное выздоровление, у 65 % — улучшение

состояния, у 13 % изменений не отмечалось, у 1 % наблюдалось ухудшение или рецидив.

Данное исследование показало высокую или очень высокую эффективность лечения у 91 % пациентов, получавших монотерапию препаратом Канефрон® Н. Хорошая или очень хорошая переносимость препарата Канефрон® Н отмечена практически всеми пациентами (99 %). Нежелательные лекарственные реакции были зарегистрированы только у 5 пациентов: 3 случая аллергического дерматита, 1 — расстройства пищеварения, 1 — почечной колики.

Таким образом, терапия растительным лекарственным препаратом Канефрон® Н у детей с патологией мочевой системы в возрасте от 1 до 17 лет является эффективной, безопасной и хорошо переносимой.

Выводы

1. Гематурия — это наличие пяти или более эритроцитов в трех последовательных анализах мочи, полученных с интервалом в одну неделю.

2. Алгоритм оказания первичной медицинской помощи при гематурии у детей зависит от ее легко идентифицируемых клинических вариантов: макрогематурия, микрогематурия с клиническими симптомами (симптоматическая), асимптоматическая микрогематурия с протеинурией, асимптоматическая изолированная микрогематурия.

3. Пациенту с макрогематурией показано следующее обследование: общий анализ мочи, общий анализ крови, креатинин сыворотки, соотношение кальция/креатинин в разовой моче, бактериологический посев мочи, УЗИ почек и мочевого пузыря. Если в результате уточнения жалоб, анамнеза, объективного и дополнительного обследования причина макрогематурии не установлена, ребенок должен быть направлен к детскому нефрологу.

4. Оценка детей с симптоматической микрогематурией охватывает широкий спектр заболеваний с различными клиническими проявлениями. Диагностика направлена на выявление общих (лихорадка, недомогание, боль в животе и др.), неспецифических (сыпь, артрит, желтуха, респираторные, желудочно-кишечные симптомы и др.) и специфических для мочевой системы (дизурия, поллакурия, недержание мочи, энурез, отеки, артериальная гипертензия) симптомов.

5. Наличие гематурии в сочетании с протеинурией у детей чаще всего предполагает гломерулярное происхождение гематурии. Бессимптомные пациенты, у которых обнаружены гематурия и протеинурия в нескольких анализах мочи в течение 2–3 недель, должны быть направлены к детскому нефрологу для дальнейшего обследования.

6. Наиболее распространенными причинами персистирующей более шести месяцев асимптоматической микрогематурии являются IgA-нефропатия, болезнь тонких базальных мембран, менее частыми — наследственный нефрит (синдром Альпорта), гиперкальциурия, инфекция мочевых путей.

7. Бессимптомная изолированная микрогематурия является наиболее распространенным вариантом гематурии у детей, обычно кратковременным и, как прави-

ло, не пов'язаним з важким нирковим захворюванням. Ведення таких пацієнтів передбачає моніторинг аналізів сечі, функціонального стану нирок, артеріального тиску.

8. На етапі дообстеження і подальшого наглядання у дітей з асимптоматичною ізольованою мікрогематурією оптимальним лікарственим засобом є фітоніринговий препарат Канефрон® Н.

Конфлікт інтересів. Не заявлен.

Список литературы

1. Приходина Л.С., Малашина О.А. Современные представления о гематурии у детей. *Нефрология и диализ*. 2000. № 2(3). С. 139-145. URL: <http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=1770>.
2. Dodge W.F., West E.F., Smith E.H., Bunce H. Proteinuria and hematuria in schoolchildren: epidemiology and early natural history. *J. Pediatr.* 1976. № 88(2). P. 327-347. DOI: 10.1016/s0022-3476(76)81012-8.
3. Murakami M., Yamamoto H., Ueda Y., Murakami K., Yamauchi K. Urinary screening of elementary and junior high-school children over a 13-year period in Tokyo. *Pediatric Nephrol.* 1991. № 5(1). P. 50-53. DOI: 10.1007/bf00852844.
4. Vehaskari V.M., Rapola J., Koskimies O. et al. Microscopic hematuria in school-children: epidemiology and clinicopathological evaluation. *J. Pediatr.* 1979. № 95(5 Pt. 1). P. 676-684. DOI: 10.1016/s0022-3476(79)80710-6.
5. Marzuillo P., Guarino S., Furlan D., Pecoraro A., Pedullà M., Miraglia Del Giudice E., La Manna A. Cleaning the genitalia with plain water improves accuracy of urine dipstick in childhood. *Eur. J. Pediatr.* 2018. Oct. № 177(10). P. 1573-1579. doi: 10.1007/s00431-018-3215-x. Epub 2018 Jul 27.
6. Utsch B., Klaus G. Urinalysis in Children and Adolescents. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2014 Sep. № 111(37). P. 617-626. doi: 10.3238/arztebl.2014.0617.
7. National institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. Clinical guideline [CG54]. Last updated: 31 October 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg54>.
8. Kaufman J., Fitzpatrick P., Tosif S., Hopper S.M., Donath S.M., Bryant P.A., Babl F.E. Faster clean catch urine collection (Quick-Wee method) from infants: randomised controlled trial. *BMJ*. 2017 Apr 7. № 357. P. j1341. doi: 10.1136/bmj.j1341.
9. Massengill S.F. Hematuria. *Pediatr. Rev.* 2008. Oct. № 29(10). P. 342-348. doi: 10.1542/pir.29-10-342.
10. Pade K.H., Liu D.R. An evidence-based approach to the management of hematuria in children in the emergency department. *Pediatr. Emerg. Med. Pract.* 2014. Sep. № 11(9). P. 1-13; quiz 14. PMID: 25296518.
11. Davis T.K., Hmiel P. Pediatric Hematuria Remains a Clinical Dilemma. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 2015 Aug. № 54(9). P. 817-830. PMID: 25253774.
12. Diven S.C., Travis L.B. A practical primary care approach to hematuria in children. *Pediatr. Nephrol.* 2000. Jan. № 14(1). P. 65-72. DOI: 10.1007/s004670050017.
13. Boyer O.G. Evaluation of gross hematuria in children. 2018 Jan 29. URL: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-gross-hematuria-in-children>.
14. Ingelfinger J.R., Davis A.E., Grupe W.E. Frequency and etiology of gross hematuria in a general pediatric setting. *Pediatrics*. 1977. № 59(4). P. 557-561. PMID: 850596.
15. Greenfield S.P., Willott P., Kaplan D. Gross hematuria in children: a ten-year review. *Urology*. 2007. № 69(1). P. 166-169. DOI: 10.1016/j.urol.2006.10.018.
16. Youn T., Trachtman H., Gauthier B. Clinical spectrum of gross hematuria in pediatric patients. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 2006 Mar. № 45(2). P. 135-141. DOI: 10.1177/000992280604500204.
17. Walker B.R., Ellison E.D., Snow B.W., Cartwright P.C. The natural history of idiopathic urethrorrhagia in boys. *J. Urol.* 2001. № 166(1). P. 231-232. PMID: 11435875.
18. Bergstein J., Leiser J., Andreoli S. The clinical significance of asymptomatic gross and microscopic hematuria in children. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2005 Apr. № 159(4). P. 353-355. DOI: 10.1001/archpedi.159.4.353.
19. Quigley R. Evaluation of hematuria and proteinuria: how should a pediatrician proceed? *Curr. Opin. Pediatr.* 2008 Apr. № 20(2). P. 140-144. doi: 10.1097/MOP.0b013e3282f55f6c.
20. Lee Y.M., Baek S.Y., Kim J.H., Kim D.S., Lee J.S., Kim P.K. Analysis of renal biopsies performed in children with abnormal findings in urinary mass screening. *Acta Paediatr.* 2006 Jul. № 95(7). P. 849-853. DOI: 10.1080/08035250600652005.
21. Boyer O.G. Evaluation of microscopic hematuria in children. 2018 Aug 27. URL: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-microscopic-hematuria-in-children>.
22. Park Y.H., Choi J.Y., Chung H.S. et al. Hematuria and proteinuria in a mass school urine screening test. *Pediatr. Nephrol.* Aug 2005. № 20(8). P. 1126-1130. Epub 2005 Jun 10. DOI: 10.1007/s00467-005-1915-8.
23. Pan C., Avner E. Clinical evaluation of the child with hematuria. In: Kliegman R.M., Stanton B.F., St. Geme J.W. III et al. (eds.). *Nelson textbook of pediatrics*. 20th Int. ed. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2494 p.
24. Schwartz R., Distal R., Shapiro A., Waisman Y. Evidence of a link between fever and microscopic hematuria in children. *Eur. J. Pediatr.* 2017 Jun. № 176(6). P. 787-790. doi: 10.1007/s00431-017-2911-2. Epub 2017 Apr 22.
25. Feld L.G., Waz W.R., Pérez L.M., Joseph D.B. Hematuria. An integrated medical and surgical approach. *Pediatr. Clin. North Am.* 1997. № 44(5). P. 1191-1210. DOI: 10.1016/s0031-3955(05)70553-8.
26. European Association of Urology, Guidelines on Urolithiasis. 2019. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urolithiasis-2018-large-text.pdf>
27. Feld L.G., Meyers K.E.C., Kaplan B.S., Stapleton F.B. Limited evaluation of microscopic hematuria in pediatrics. *Pediatrics*. 1998. № 102(4). P. E42. DOI: 10.1542/peds.102.4.e42.
28. Stapleton F.B. Asymptomatic microscopic hematuria: time to look the other way? *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2005. № 159(4). P. 398-399. DOI: 10.1001/archpedi.159.4.398.
29. Bignall O.N.R., Dixon B.P. Management of Hematuria in Children. *Curr. Treat. Options. Pediatr.* 2018 Sep. № 4(3). P. 333-349. doi: 10.1007/s40746-018-0134-z. Epub 2018 Jun 14.
30. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Канефрон® Н (Canephron® N). Наказ МОЗ України, 22.12.2016, № 1389. Реєстраційне посвідчення № UA/4708/02/01.
31. Dlin V.V., Abramov-Sommariva D., Zakharova I.N. et al. A non-interventional, prospective, multicenter study for evaluation of the use of the herbal medicinal product Canephron® N in the pediatric out-patient population in Russia. *Clin. Phytosci.* 2018. № 4(31). P. 1-12. doi: org/10.1186/s40816-018-0092-9.

Получено/Received 20.04.2020

Рецензовано/Revised 07.05.2020

Принято в печать/Accepted 14.05.2020 ■

Information about authors

T. Borysova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 2, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Z. Allahverdieva, Assistant Professor of the Department of Pediatrics 2, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5701-154X>

Борисова Т.П., Аллавердієва З.С.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Клінічна оцінка дітей з гематурією на рівні первинної медичної допомоги

Резюме. Гематурія — це наявність п'яти або більше еритроцитів у трьох послідовних аналізах сечі, отриманих з інтервалом в один тиждень. На рівні первинної медичної допомоги лікар повинен вміти розпізнати та підтвердити наявність гематурії, припустити її можливі причини, провести відбір пацієнтів, які потенційно можуть мати тяжке захворювання сечової системи. Алгоритм надання первинної медичної допомоги при гематурії у дітей залежить від її клінічного варіанта: макрогематурія, симптоматична мікрогематурія, асимптоматична мікрогематурія з протеїнурією, асимптоматична ізольована мікрогематурія. Дітям з макрогематурією показано таке обстеження: загальний аналіз сечі, загальний аналіз крові, креатинін сироватки, співвідношення кальцій/креатинін в разовій сечі, УЗД нирок і сечового міхура. Якщо в результаті уточнення скарг, анамнезу, об'єктивного і додаткового обстеження причина макрогематурії не встановлена, дитину слід направити до дитячого нефролога. Оцінка дітей з симптоматичною мікрогематурією спрямована на виявлення загальних (лихоманка, нездужання, біль у животі та ін.), неспецифічних (висип, артрит, жовтяниця, респіраторні, шлунково-кишкові

симптоми та ін.) і специфічних для сечової системи (болісне та часте сечовипускання, нетримання сечі, енурез, набряки, артеріальна гіпертензія) симптомів. Наявність гематурії в поєднанні з протеїнурією у дітей найчастіше передбачає гломерулярне походження гематурії. Безсимптомні пацієнти, у яких зберігаються гематурія і протеїнурія протягом 2–3 тижнів, повинні бути направлені до дитячого нефролога для подальшого обстеження. Безсимптомна ізольована мікрогематурія є найбільш поширеним варіантом гематурії у дітей, зазвичай короткочасним і здебільшого не пов'язаним з тяжким нирковим захворюванням. Найбільш поширеними причинами персистуючої більш шести місяців асимптоматичної мікрогематурії є IgA-нефропатія, хвороба тонких базальних мембран, менш частими — спадковий нефрит (синдром Альпорта), гіперкальціурія, інфекція сечових шляхів. На етапі дообстеження і подальшого спостереження дітей з асимптоматичною ізольованою мікрогематурією оптимальним лікарським засобом є фітоніринговий препарат Канефрон® Н.

Ключові слова: гематурія; клініка; діагностика; діти; первинна медична допомога

T.P. Borysova, Z.S. Allahverdieva

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Clinical evaluation of children with hematuria at the primary care level

Abstract. Hematuria is the presence of five or more red blood cells in three consecutive urinalyses obtained with an interval of one week. At the level of primary medical care, the doctor must be able to recognize and confirm the presence of hematuria, suggest its possible causes, and select patients who could potentially have a serious illness of the urinary system. The algorithm for providing primary medical care for hematuria in children depends on its clinical variant: macrohematuria, symptomatic microhematuria, asymptomatic microhematuria with proteinuria, asymptomatic isolated microhematuria. Examination which is indicated for children with macrohematuria is: general urine analysis, complete blood count, serum creatinine, calcium/creatinine ratio in a urine sample, ultrasound of the kidneys and bladder. If, as a result of clarification of complaints, medical history, physical and additional examinations, the cause of macrohematuria is not established, the child should be referred to a pediatric nephrologist. Evaluation of children with symptomatic microhematuria is aimed at identifying common (fever, malaise, abdominal pain, etc.), non-specific (rash, arthritis, jaundice, respi-

ratory, gastrointestinal symptoms, etc.) and specific to the urinary system symptoms (dysuria, pollakiuria, urinary incontinence, enuresis, edema, hypertension). The presence of hematuria in combination with proteinuria in children most often suggests the glomerular origin of hematuria. Asymptomatic patients with hematuria and proteinuria persistent for 2–3 weeks should be referred to a pediatric nephrologist for further examination. Asymptomatic isolated microhematuria is the most common type of hematuria in children, it is usually short-term and, as a rule, is not associated with severe renal disease. The most common causes of asymptomatic microhematuria persisting for more than six months are IgA nephropathy, thin basement membrane disease, and hereditary nephritis (Alport syndrome), hypercalciuria, urinary tract infection are less common. At the stage of further examination and further observation of children with asymptomatic isolated microhematuria, the optimal treatment is the phytoneering drug Canephron® N.

Keywords: hematuria; clinical picture; diagnosis; children; primary medical care



Scimitar syndrome: diagnostic approach and management

Abstract. *The article presents a clinical case of scimitar syndrome in a child, who is 3 years old. The manifestation of clinical signs was observed in a child at the age of one month as paleness, perioral cyanosis and episode of apnea. This child was hospitalized for further examination. The girl had perioral cyanosis, SpO₂ 90 %, respiratory rate is 36/min. Puerile breathing is auscultative in the lungs, and weakened on the right, on the anterior surface of the chest. Heart tones are rhythmic, systolic murmur is 2/6 at the upper left edge of the chest and 4/6 in the interlobular area on the left. Due to echocardiography it was diagnosed non-critical coarctation of the aorta, a secondary defect of the interventricular septum. Chest X-ray: in the area of the right pulmonary field there is an intense shadow from the apex to the level of the 5th rib with fuzzy edges. What does the child have: dextocardia, dextroposition, pneumonia, atelectasis or thymomegaly? Providing the bronchoscopy, it was revealed the obstruction of the bronchi of the upper and middle parts of the right lung with thick mucus of white color. The bronchial tree was rehabilitated. Saturation was normalized after bronchoscopy. But, despite the elimination of the cause of atelectasis, the control radiography was still unchanged. For further diagnosis, CT scan of the chest with contrast was performed. The child was diagnosed with scimitar syndrome in combination with aortic coarctation and aberrant right subclavian artery. Balloon dilation of aortic coarctation was performed at the age of 2.5 months. At the age of 2 years, surgical correction was performed — elimination of abnormal drainage of the pulmonary veins and the aortic arch plastic. Intraoperative anatomy: mesocardia, right heart sections are dilated, lower part of the right lung is hypoplastic. Our patient did not actually have symptoms characteristic of the scimitar syndrome because there were no signs of heart failure, the girl did not have respiratory disease. A diagnosis for a baby at infancy was made due to an aspiration episode. But atelectasis and mesocardia prevented visualization of the characteristic radiological feature of scimitar syndrome. Therefore, a complete study using contrast-enhanced CT is mandatory for such patients.*

Keywords: *scimitar syndrome; children; diagnosis*

Despite the continuous improvement of the methods of prenatal diagnosis of fetal malformations, the limited possibilities of intrauterine verification of vascular anomalies of the lungs still take place. One of the most rare and difficult to diagnose forms of combination of vascular anomalies is partial abnormal pulmonary vein drainage, which is sometimes a component of scimitar syndrome (ICD-10: Q26.8) [1].

Scimitar syndrome (hypogenetic pulmonary syndrome, venolobar syndrome or “yataghan” syndrome) belongs to a group of venolobar syndromes associated with lung sequestration and congenital heart disease. This is a congenital anomaly characterized by the fact that one or more pul-

monary veins drain not into the left atrium, as normal, but directly into the inferior vena cava above or below the diaphragm. Scimitar syndrome accounts 4 % of abnormal pulmonary vein drainage. This syndrome is associated with changes in the arterial supply of the lungs, the right lung is hypoplastic, as well as the hypoplastic right bronchus and the right pulmonary artery. As far as the heart is concerned, in addition to dextroposition of the heart with displacement of the mediastinum, the most frequent changes (1/4 cases) are the absence of the pericardium, and other defects of development, such as defect of the atrial (60–70 %) or interventricular septum, coarctation of the aorta and tetralogy of Fallot (25 %).

Scimitar syndrome is a rare congenital pathology and occurs from 1 to 3 cases in 100,000 newborns, predominantly in girls. In 1836 the pathology was first described on an autopsy material by Dr. G. Cooper, who gave it a name because of the chest X-ray: a long and curved shadow on the right contour of the heart is similar to the blade of a yataghan. The morbidity and mortality of this pathology is considered to be low since most cases are identified by accident or at the autopsy [2, 3].

Clinical features with scimitar syndrome vary greatly depending on age. Patients are diagnosed with early (infantile) type or late (infant/adult) type. In the neonatal period, scimitar syndrome is characterized by heart or respiratory failure, secondary pulmonary hypertension, and usually requires surgical treatment and a worse prognosis. There is tachypnea, decreased appetite, such children are lagging behind in physical development. Severe cases lead to cyanosis and pulmonary hypertension, which occurs as a result of constant discharge of blood from left to right due to the abnormal circulation in the right lung, and this leads to the increased pressure in the right parts of the heart. Pulmonary hypoplasia further shortens the circulatory system and, in combination with pulmonary vein obstruction or other congenital malformations, produces persistent pulmonary hypertension. When examined, the heart is shifted to the right, the auscultatory picture of the lungs is not changed or there is weakened breathing. The prognosis depends on the severity of concomitant anomalies, the level of pulmonary hypertension and the child's clinical condition [4].

Symptoms in the infant/adult type have a milder course. In adults, the defects of short pulmonary circumference are negligible: with no pulmonary hypertension in 77 % of cases or with pulmonary hypertension in 23 %. About a half of the patients diagnosed after their first year of living remain asymptomatic. Partial abnormal drainage of the pulmonary veins creates a left-right shunt, which is often not clinically manifested before the adulthood or is detected accidentally on chest radiographs after recurrent pulmonary infections. This type may be accompanied by fatigue, shortness of breath and recurrent pneumonia. If this defect has not been diagnosed and corrected in time, with age in the patients there are developed volume overload of the right heart departments, pulmonary hypertension, right ventricular failure and tricuspid regurgitation. Surgical treatment in the adult type is recommended to delay as much as possible providing conservative therapy for pulmonary hypertension.

Scimitar syndrome is diagnosed in 70 % of cases by means of echocardiography, which has high sensitivity and allows detecting other cardiac abnormalities. Three-dimensional CT or MRI of the heart is fundamental to visualize abnormal pulmonary vein drainage and other anatomical features of a patient. Cardiac catheterization and angiography confirm the diagnosis, providing detailed information on the anatomy of defects and the severity of pulmonary hypertension that is important for planning surgical correction.

Treatment depends on the patient's age and symptoms. Newborns are treated for pulmonary hypertension.

Surgical treatment is recommended for children with severe heart failure, recurrent respiratory tract infections, or pulmonary hypertension resistant to the therapy. In the case of lung sequestration, lobectomy and blocking of an abnormal systemic flow by embolization or ligation of the server artery are required. Other congenital heart defects (septal defects, aortic coarctation, tetralogy of Fallot) should be clearly corrected. However, most researchers believe that all patients diagnosed with scimitar syndrome need surgical correction to prevent complications with age [5, 6].

We bring to your attention a clinical case of a child with scimitar syndrome.

Olenka D. was born at the second pregnancy (gestation period of 38 weeks), the second physiological birth, birth weight of 3350. And the pregnancy in the mother ended with an early spontaneous miscarriage. She was first referred to a cardiologist at the age of one month because of paleness and perioral cyanosis. Due to echocardiography it was diagnosed non-critical coarctation of the aorta, a secondary defect of the interventricular septum of 0.6 cm and the child was admitted to the hospital for further examination.

The anamnesis shows that apnea and cyanosis were observed 4 days before hospitalization. The baby's aunt has a two-part right lung.

The child's condition is considered to be moderate and stable. Weight is 4 kg. Perioral cyanosis, SpO₂ 90 %, respiratory rate is 36/min. Puerile breathing is auscultative in the lungs, and weakened on the right, on the anterior surface of the chest. Heart tones are rhythmic, systolic murmur is 2/6 at the upper left edge of the chest and 4/6 in the interlobular area on the left. Heart rate is 135/min, blood pressure is: right arm — 83/36 mm Hg, left arm — 80/35 mm Hg and leg — 85/47 mm Hg. Pulsation is weakened on the peripheral arteries. The liver is palpated along the edge of the costal arch. There is no edema.

Results of laboratory tests are within normal limits.

ECG. Sinus rhythm, 135/min, right chart, incomplete blockage of the right leg of the bundle of His.

Echocardiography. Left ventricular: ultimate diastolic size of 1.9 cm. Right ventricular: ultimate diastolic size of 2.3 cm. Left atrium of 0.7 cm. Right atrium of 1.4 cm. Secondary atrial septal defect is 0.6 cm. Atrioventricular valves are unchanged. Ascending aorta of 0.7 cm. Aorta coarctation of 0.3 cm with a pressure gradient of 25 mm Hg. Aberrant right subclavian artery. Pulmonary artery of 1.3 cm, branches of 0.6 cm. Inferior vena cava of 1 cm width with a constant atypical flow. It is not possible to visualize the infusion of the right pulmonary veins into the left atrium.

Chest X-ray. In the area of the right pulmonary field there is an intense shadow from the apex to the level of the 5th rib with fuzzy edges. The shadow of the heart is shifted to the right. On the left contour in the upper mediastinum there is a shadow of the thymus (Fig. 1). Taking into consideration such a radiographic picture, the question is, what does the child have: dextrocardia, dextroposition, pneumonia, atelectasis or thymomegaly? The absence of intoxication and inflammatory changes at the laboratory

examination caused a doubt that it is the diagnosis of pneumonia. Taking into account the possible episode of aspiration, the radiographic picture was considered as atelectasis of the right lung with the shift of the mediastinum to the right. It was made a decision to provide a remedial diagnostic bronchoscopy.

Providing the bronchoscopy, it was revealed the obstruction of the bronchi of the upper and middle parts of the right lung with thick mucus of white color. The bronchial tree was rehabilitated. Saturation was normalized after bronchoscopy. But, despite the elimination of the cause of atelectasis, the control radiography was still unchanged.

For further diagnosis, CT scan of the chest with contrast was performed (Fig. 2, 3). Aortic coarctation and aberrant right subclavian artery were confirmed. Right pulmonary

veins create a collector of up to 6 mm in size, which drains into the supradiaphragmatic part of the inferior vena cava. Narrowing is visualized in the place of inflow of the collector into the inferior vena cava.

The child was diagnosed with scimitar syndrome in combination with aortic coarctation and aberrant right subclavian artery. Balloon dilation of aortic coarctation was performed at the age of 2.5 months. The girl has been observed by a cardiologist for 2 years. As physical and psychomotor development is concerned, she kept up with her peers. Three times a year she was ill with respiratory diseases. During the observation, the pressure gradient at the coarctation of the aorta was kept within 10–13 mm Hg. At the age of 2 years, surgical correction was performed — elimination of abnormal drainage of the pulmonary veins and the aortic arch plastic. Intraoperative anatomy: mesocardia, right heart sections are dilated, lower part of the right lung is hypoplastic.

The anatomical data of the child is a variant of scimitar syndrome: infracardiac form of partial abnormal drainage of the pulmonary veins with obstruction of the collector at the inflow into the inferior vena cava in combination with coarctation of the aorta, atrial septal defect, abnormal outflow of the right subclavian artery, and hypoplasia of the lower part of the right lung. The clinical picture of patients with scimitar syndrome is extremely diverse. Recurrent respiratory infections are characteristic of scimitar syndrome. Recurrent pneumonia with scimitar syndrome may result from external airway compression by the collector of the pulmonary veins. Other mechanisms suggest impaired lymphatic drainage and insufficient local activity of lymphocytes and macrophages in the affected lung area [7]. Our patient did not actually have symptoms characteristic of scimitar syndrome because there were no signs of heart failure, the girl did not have respiratory disease. A diagnosis for a baby at infancy was made due to an aspiration episode. But atelectasis and

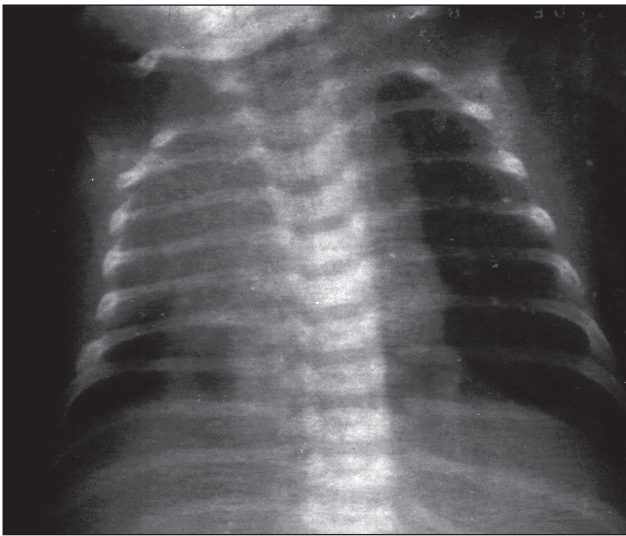


Figure 1. Chest radiograph. Intense shadow in the right lung. The shadow of the heart is shifted to the right



Figure 2. CT scan. Aortic coarctation (arrow) and aberrant right subclavian artery

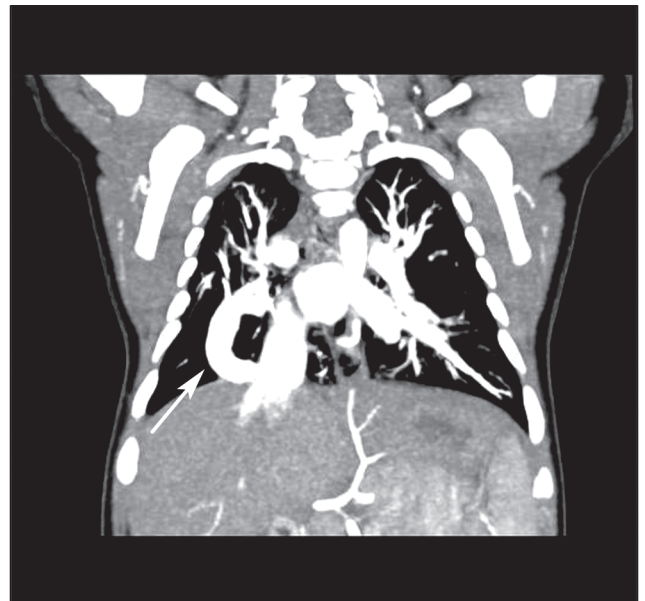


Figure 3. CT scan with a curvilinear density in the right lower lung (arrow) suggestive of scimitar syndrome

mesocardia prevented visualization of the characteristic radiological feature of scimitar syndrome. Therefore, a complete study using contrast-enhanced CT is mandatory for such patients.

Surgical correction of abnormal pulmonary vein drainage is required for symptoms of heart failure [8, 9]. Instead, children in serious condition may need lobectomy or pneumonectomy [10]. However, it is the most difficult to make decision on treatment (surgical or medical) for children with mild scimitar syndrome, at the asymptomatic course and having a random diagnosis, as in our case described here. For this purpose, it is necessary to observe the development of pulmonary hypertension.

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.

References

1. Golubeva M.V., Ilyina N.A., Kagan A.V. Features of pulmonary circulation in children with congenital pulmonary venolobar syndrome. Regional blood circulation and microcirculation. 2019. 18(1). 55-65. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2019-18-1-55-65>.
2. Icek S., Arslan H., Ugurlucan M., Yildiz Y. Scimitar Syndrome: The Curved Turkish Sabre. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual. 2014. 7(1). 56-61. doi: 10.1053/j.pcsu.2014.01.003.
3. Gustainyte V., Miller M., Towbin T., Towbin A., Neville Kucera J. Scimitar syndrome. Appl. Radiol. 2019. 48(5). 37-39.
4. Shamrani A., Sadi R., Ihoury M., Harbi A. Infantile scimitar syndrome with unusual associations. Saudi Medical Journal. 2017. 38(7). 764-767. doi: 10.15537/smj.2017.7.18365. PMID: 28674724. PMCID: PMC5556286.
5. Lark M., Cai A., Rideout P., Gregg D., Suranyi P. Novel Technique of Surgical Management of Scimitar Syndrome. Case Reports in Cardiology. 2019. 5. <https://doi.org/10.1155/2019/6932680>.
6. Di Filippo S. Epidemiology and Physiopathology of Scimitar Syndrome. In: The Complete Reference for Scimitar Syndrome. Anatomy, Epidemiology, Diagnosis and Treatment. 2017. 6. 57-66. doi: 10.1016/B978-0-12-810406-4.00005-9.
7. Jackson N., Nokes B.T., Sakata K., Cummings K., Vaszar L. An unusual variant of scimitar syndrome predisposing to recurrent pneumonia. Respiratory Medicine Case Reports. 2019. 23(26). 240-243. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2019.01.010>.
8. Lugones I., Garcia R. A new surgical approach to scimitar syndrome. Ann. Thorac. Surg. 2014. 97. 353-355. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2013.05.105.
9. Brink J., Yong M.S., D'Udekem Y., Weintraub R.G., Brizard C.P., Konstantinov I.E. Surgery for scimitar syndrome: the Melbourne experience. Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2015. 20. 31-34. doi: 10.1093/icvts/ivu319. Epub 2014 Oct 6.
10. Vida V.L., Padalino M.A., Boccuzzo G., Tarja E., Berggren H., Carrel T., Cicek S. et al. Scimitar syndrome: a European Congenital Heart Surgeons Association (ECHSA) multicentric study. Circulation. 2010. 122. 1159-1166. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.926204. Epub 2010 Sep 7.

Received 20.04.2020

Revised 30.04.2020

Accepted 12.05.2020 ■

Information about authors

I.Yu. Avramenko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Propedeutic Pediatrics and Medical Genetic, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: isavulaavramenko@gmail.com; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7812-6602>.
N.S. Kosmytnina, PhD, Assistant at the Department of Propedeutic Pediatrics and Medical Genetics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: nskosmytnina@ukr.net; phone +38 (096) 388 75 08; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0422-7002>.

Авраменко І.Ю., Косминіна Н.С.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Синдром ятагана: підходи до діагностики та ведення

Резюме. У статті подано клінічний випадок синдрому ятагана в дівчинки віком 3 роки. Захворювання маніфестувало у місячному віці з блідості, періорального ціанозу та епізоду апное. Дитина була госпіталізована для подальшого обстеження. У дівчинки спостерігався періоральний ціаноз, SpO₂ 90 %, частота дихальних рухів 36/хв. Аускультативно в легенях пuerильне дихання, ослаблене справа по передній поверхні грудної клітки. Серцеві тони ритмічні, систолічний шум 2/6 угорі лівого краю грудини і 4/6 у міжлопатковій ділянці зліва. При ехокардіографії діагностовано некритичну коарктацію аорти, дефект міжпередсердної перетинки. При рентгенографії органів грудної клітки в ділянці правого легеневого поля інтенсивна тінь від верхівки до рівня V ребра з нечіткими краями. Тінь серця зміщена вправо. Що в дитини: декстрокардія, декстрапозиція, пневмонія, ателектаз, тимо-мегалія? При бронхоскопії виявлено обструкцію бронхів верхньої та середньої долі правої легені з густим харкотинням білого кольору. Проведено санацію. Після бронхоскопії нормалізувалася сатурація, але, незважаючи на ліквідацію

причини ателектазу, контрольна рентгенографія залишалася без змін. Проведено комп'ютерну томографію органів грудної порожнини з контрастуванням. У дитини діагностовано синдром ятагана в поєднанні з коарктацією аорти і аберантною правою підключичною артерією. У віці 2,5 міс. виконано балонну дилатацію коарктації аорти. У віці 2 років проведено хірургічну корекцію — усунення аномального дренажу легеневої вен та пластику дуги аорти. Інтраопераційна анатомія: мезокардія, праві відділи серця дилатовані, нижня доля правої легені гіпоплазована. Пацієнтка фактично не мала симптомів, характерних для синдрому ятагана, оскільки були відсутні ознаки серцевої недостатності, дівчинка не хворіла на респіраторні захворювання. Діагноз у грудному віці було встановлено завдяки епізоду аспірації, але ателектаз і мезокардія завадили візуалізації характерної рентгенологічної ознаки синдрому ятагана. Тому повне дослідження з використанням комп'ютерної томографії з контрастуванням є обов'язковим для таких пацієнтів.

Ключові слова: синдром ятагана; діти; діагностика

Авраменко И.Ю., Космынина Н.С.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Синдром ятагана: подходы к диагностике и ведению

Резюме. В статье представлен клинический случай синдрома ятагана у 3-летней девочки. Заболевание манифестировало в месячном возрасте с бледности, периорального цианоза и эпизода апноэ. Ребенок госпитализирован для дальнейшего обследования. У девочки наблюдался периоральный цианоз, SpO_2 90 %, частота дыхательных движений 36/мин. Аускультативно в легких пуэрильное дыхание, ослабленное справа по передней поверхности грудной клетки. Сердечные тоны ритмичные, систолический шум 2/6 вверху левого края грудины и 4/6 в межлопаточной области слева. При эхокардиографии диагностированы некритическая коарктация аорты, дефект межпредсердной перегородки. При рентгенографии органов грудной клетки в области правого легочного поля интенсивная тень от верхушки до уровня V ребра с нечеткими краями. Тень сердца смещена вправо. Что у ребенка: декстрокардия, декстропозиция, пневмония, ателектаз, тимомегалия? При бронхоскопии обнаружена обструкция бронхов верхней и средней доли правого легкого с густой мокротой белого цвета. Проведена санация. После бронхоскопии нормализовалась сатурация, но, несмотря на ликвидацию причины ателектаза, контроль-

ная рентгенография оставалась без изменений. Проведена компьютерная томография органов грудной полости с контрастированием. У ребенка диагностирован синдром ятагана в сочетании с коарктацией аорты и aberrантной правой подключичной артерией. В возрасте 2,5 мес. выполнена баллонная дилатация коарктации аорты. В возрасте 2 лет проведена хирургическая коррекция — устранение аномального дренажа легочных вен и пластика дуги аорты. Интраоперационная анатомия: мезокардия, правые отделы сердца дилатированы, нижняя доля правого легкого гипоплазирована. Наша пациентка фактически не имела симптомов, характерных для синдрома ятагана, поскольку отсутствовали признаки сердечной недостаточности, девочка не болела респираторными заболеваниями. Диагноз в грудном возрасте был установлен благодаря эпизоду аспирации, но ателектаз и мезокардия помешали визуализации характерной рентгенологической картины синдрома ятагана. Поэтому полное исследование с использованием компьютерной томографии с контрастированием является обязательным для таких пациентов.

Ключевые слова: синдром ятагана; дети; диагностика

Протеазы, деградирующие биопленочный матрикс

Резюме. Биопленки защищают бактерии от действия антибактериальных препаратов и являются одним из механизмов антибиотикорезистентности инфектов. Деструкция матрикса бактериальной биопленки приводит к высвобождению бактерий, и они вновь становятся уязвимыми для антибактериальных средств. В деградации различных компонентов экстрацеллюлярного матрикса биопленок участвуют различные ферменты: протеазы, гликозидазы, дезоксирибонуклеазы, которые секретируются бактериями и клетками макроорганизма. Многочисленные бактериальные протеазы и протеазы животного происхождения способствуют диспергированию биопленки. Протеазы делятся на две основные группы: экзо- и эндопептидазы. В диспергировании биопленки участвуют экзопептидазы. Бактериальные протеазы выполняют две основные функции: во-первых, они участвуют в обеспечении микроорганизма пептидными питательными веществами и, во-вторых, способствуют развитию инфекционного процесса. Бактерии каждого семейства продуцируют несколько протеаз, активность которых направлена против различных целевых молекул. Такие бактериальные протеазы, как ауринолизин, стафопаины А и В, стрептококковая цистеиновая протеаза, сериновая протеаза V8, протеазы Spl, лизостафин, протеазы Lasb, Larp, сerratипептидаза, протеиназа K, субтилизин и субтилизин-подобные ферменты, которые участвуют в расщеплении матрикса биопленок, способствуют высвобождению патогенных бактерий, что обуславливает повышение эффективности антибактериальной терапии и снижает риск неблагоприятного течения тяжелых бактериальных инфекций. В настоящее время показано, что применение рекомбинантных форм лизостафина, сerratипептидазы, протеиназы K сопровождается снижением массы биопленки или полной ее деградацией и способствует самотождению инфекционных болезней. Несмотря на то, что большинство идентифицированных протеаз с антибиопленочной активностью в настоящее время находятся в фазе экспериментального изучения, не остается сомнений, что лекарственные средства, разработанные на их основе, станут препаратами, которые будут использоваться при лечении заболеваний, вызванных антибиотикорезистентными инфектами.

Ключевые слова: бактериальные биопленки; диспергирование; внеклеточные бактериальные протеазы

Введение

Внеклеточное полисахаридное вещество (extracellular polysaccharide substance — EPS) биопленки защищает микроорганизмы от различных противомикробных агентов. Дезорганизация EPS сопровождается высвобождением бактерий, которые становятся доступными для антимикробных веществ и антибактериальных лекарственных средств. Матрикс-деградирующие ферменты представляют собой определяющие компоненты механизмов диспергирования, которые разрушают целостность матрикса предформированных бактериальных биопленок. В деградации раз-

личных компонентов экстрацеллюлярного матрикса биопленок участвуют многочисленные протеазы, гликозидазы, дезоксирибонуклеазы, которые секретируются бактериями и клетками макроорганизма [6, 17, 23]. Матрикс-деградирующие ферменты разрушают экзополисахариды EPS, лишая бактерии их физической защиты. В настоящее время в качестве основных ферментных лекарственных средств рассматриваются дезоксирибонуклеаза I и дисперзин В. Дезоксирибонуклеаза I разрушает структуру внеклеточных ДНК, а дисперзин В расщепляет полимеры β 1-6 N-ацетилглюкозамина, способствующего агрегации

бактерий [29, 34]. Также для деградации EPS биопленки используют лекарственные средства с муколитической активностью [42].

Протеазы, участвующие в диспергировании бактериальной биопленки

Многочисленные бактериальные протеазы и протеазы животного происхождения способствуют диспергированию биопленки. Протеазы делятся на две основные группы: экзо- и эндопептидазы. В диспергировании биопленки участвуют экзопептидазы [27].

Основные бактериальные протеазы

Основные бактериальные протеазы, которые способны деградировать компоненты матрикса бактериальной биопленки, представлены в табл. 1.

Бактериальные протеазы выполняют две основные функции: во-первых, они участвуют в обеспечении микроорганизма пептидными питательными веществами и, во-вторых, способствуют развитию инфекционного процесса. Бактерии каждого семейства продуцируют несколько протеаз, активность которых направлена против различных целевых молекул. Так, установлено, что внеклеточные протеазы являются факторами вирулентности. В частности, внеклеточные протеазы бактерий *Staphylococcus aureus* участвуют в деградации тканей макроорганизма, деградации иммуноглобулина, инаktivации компонентов каскада комплемента и факторов коагуляции и фибринолиза. Так, протеаза V8 расщепляет человеческий IgG, ауреолизин — белок С3 системы комплемента и активирует протромбин (табл. 2). Одной из важнейших функций бактериальных протеаз считают диспергирование биопленки [33, 39].

Таблица 1. Протеазы, участвующие в диспергировании бактериальной биопленки [14]

Фермент	Краткая характеристика
Ауреолизин (aureolysin)	Стафилококковая металлопротеиназа, которая разрушает биопленки бактерий <i>Staphylococcus aureus</i> , деградируя протеин Вар и фактор комкования
Стафопайн А и В (staphopain A (ScpA), Staphopain B (SspB))	Цистеиновые протеазы стафилококковых бактерий, диспергирующие биопленку бактериями <i>Staphylococcus aureus</i> за счет деградации неизвестной протеиновой мишени
Сериновая протеаза V8 (SspA)	Стафилококковая сериновая протеаза, которая деградирует фибронектин-связывающие белки и Вар в биопленках бактерий <i>Staphylococcus aureus</i>
Протеазы Spl	Группа из шести сериновых протеаз стафилококковых бактерий. Протеазы Spl, протеин EbpS бактерий <i>Staphylococcus aureus</i>
Лизостафин (lysostaphin)	Эндопептидаза бактерий <i>Staphylococcus simulans</i> , которая расщепляет глицин-глициновую связь пептидов
Стрептококковая цистеиновая протеаза (SpeB)	Цистеиновая протеаза бактерий <i>Streptococcus pyogenes</i> , которая участвует в гидролизе поверхностных белков М и F1
Фермент, высвобождающий поверхностный белок (surface-protein-releasing enzyme — SPRE)	Эндогенная стрептококковая протеаза, которая, как было показано, вызывает отслойку биопленки бактерий <i>Streptococcus mutans</i> за счет высвобождения поверхностного антигена Р1
Протеаза LasB	Протеаза, продуцируемая бактериями <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Протеаза LapG	Протеаза, продуцируемая бактериями <i>Pseudomonas putida</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , которая индуцирует диспергирование за счет модификации связанного с наружной мембраной экзополисахаридсвязывающего протеина LapA
Серратиопептидаза (serratiopепtase/serralysin/serrapeptase — Ssp)	Металлопротеиназа энтеробактерий <i>Serratia marcescens</i>
Протеиназа К	Стабильная сериновая протеаза, которая разрушает пептидные связи, примыкающие к карбоксильной группе, алифатических и ароматических аминокислот. Проявляет активность против биопленок, формируемых бактериями <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus lugdunensis</i> , <i>Staphylococcus heamolyticus</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> и <i>Escherichia coli</i> , <i>Heamophilus influenza</i> и <i>Bdellovibrio bacteriovorus</i>
Субтилизин (subtilisin) и субтилизин-подобные ферменты	Внеклеточная сериновая пептидаза бактерий <i>Bacillus subtilis</i> , архей, бактерий, эукариев, грибов и дрожжей
Трипсин	Сериновая протеаза поджелудочной железы, проявляющая активность против биопленок, бактерий <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Streptococcus mitis</i> , <i>Actinomyces radicidentis</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> и <i>Gardnerella vaginalis</i>

Протеазы бактерий *Staphylococcus*

Грамположительные патогенные бактерии *Staphylococcus aureus* продуцируют протеазы трех молекулярных семейств: металлопротеазы (1 тип), цистеиновые (2 типа) и сериновые протеазы (9 типов). Из 12 стафилококковых протеаз четыре — сериновая протеаза V8 (SspA), два стафопаина (SspB и ScpA) и ауреолизин (Aur) — принимают участие в диспергировании биопленки, а экзогенные очищенные протеазы Aur, ScpA и SspB диспергируют установленные биопленки бактерий *Staphylococcus aureus in vitro*, причем Aur является протеазой с наиболее эффективной антибиопленочной активностью (табл. 3) [14, 39].

Активация протеаз бактерий *Staphylococcus aureus* носит каскадный характер (рис. 1).

Металлопротеаза: ауреолизин

Молекула ауреолизина (протеазы III) бактерий *Staphylococcus aureus* состоит из двух консервативных доменов: N-терминального β-листового и C-терминального α-спирального, наличие которых характерно для бактериальных металлопротеаз семейства термолизин. Ауреолизин в отличие от других бактериальных термолизин не обладает эластазной активностью. Молекула Aur активируется за счет аутопротеолиза посредством отщепления N-терминального пропептида [2]. Активный фермент предпочитает расщеплять пептидные связи в N-терминальном регионе гидрофобных аминокислотных остатков, таких как аланиновый, изолейциновый и тирозиновый. Широкая субстратная специфичность Aur позволяет ей

Таблица 2. Функции экстрацеллюлярных протеаз, секретируемых бактериями *Staphylococcus aureus* [33]

Протеазы	Специфическая функция
Ауреолизин	Деградация ингибитора α1-протеазы
	Активация протромбина
	Деградация антимикробного пептида LL-37
	Деградация компонента комплемента C3
Стафопаин А	Расщепление N-концевого домена нейтрофильного хемокинового рецептора CXCR2
Стафопаин В	Деградация нейтрофильной молекулы CD31
Протеаза V8 (SspA)	Деградация человеческого IgG
Серин-протеазоподобный белок А (serine protease-like protein A — SplA)	Деградация муцина
Сериновая протеаза EpiP (epidermin leader peptide processing serine protease)	Деградация коллагена и казеина
Эксфолиативные токсины А (ETA) и В (ETB)	Деградация десмоглеина-1

Таблица 3. Биохимические характеристики основных внеклеточных протеаз бактерий *Staphylococcus aureus*, способствующих диспергированию биопленки [22]

Протеазы	Тип	Активаторы	Ингибиторы	Особенности протеолиза	Регуляторные системы
Aur	Металлопротеиназа	Аутоактивация	EDTA, о-фенантролин	Отщепляет N-конец крупных гидрофобных аминокислот	agr, sar
SspA	Сериновая протеаза	Aur	DFP	Отщепляет C-конец аспарагиновой или глутаминовой кислоты	agr, sar
SspB	Цистеиновая протеаза	SspA	E-64, SspC	Отщепляет аргининовый остаток, который предшествует остаткам гидрофобных аминокислот	agr, sar
ScpA	Цистеиновая протеаза	Аутоактивация	E-64, крысиный Т-кининоген, фосфорилированный цистатин α, макроглобулин α-2, неидентифицированные ингибиторы плазмы, ScpB	Широкая субстратная специфичность, эластинолитическая активность	agr, sar

нацеливаться на различные пептиды. Aur активирует SspA, вторую протеазу в каскаде активации стафилококковых протеаз [30].

Allister J. Loughran и соавт. [21] продемонстрировали, что очищенный Aur ограничивает образование биопленки в 14 из 15 изолятов *Staphylococcus aureus*, устойчивых к метициллину.

Цистеиновые протеазы: стафопаины

Стафопаин А (ScpA) был первой идентифицированной в 1973 году цистеиновой протеазой бактерий *Staphylococcus aureus*; стафопаин В (SspB) был идентифицирован в 1998 году как ORFX. Стафопаин С выделен из изолятов *Staphylococcus aureus*, ассоциированных с птицами. Кристаллические структуры обоих стафопаинов демонстрируют структурное сходство с папаином. Классические папаиноподобные протеазы содержат два домена: N-терминальный спиральный L-домен, содержащий каталитический цистеин, и C-терминальный R-домен, образующий β -бочкообразную структуру, содержащую каталитический гистидин и аспарат [40]. Экспрессия обоих стафопаинов репрессируется во время образования биопленки, а продукция стафопаина приводит к диспергированию бактериальной биопленки [26, 31].

Сериновая протеаза: SspA

Сериновая протеаза SspA (протеаза V8 или GluV8) представляет собой глутамилэндопептидазу, часть небольшой группы сериновых протеаз, которые преимущественно отщепляют субстраты в C-терминальном регионе глутамата и аспартата. Молекула SspA содержит консервативную трипсиноподобную серин-протеазную каталитическую триаду, состоящую из гистидинового,

аспарагинового и серинового остатков. C-терминальный регион ее молекулы состоит из тандемных повторов Pro-Asp или Asn-Asn, количество которых варьирует от 9 до 19 [11]. Протеаза SspA способствует уклонению от иммунного ответа и диспергированию бактерий *Staphylococcus aureus* за счет деградации протеинов макроорганизма и белков матрикса биопленки.

Olga Mitrofanova и соавт. [25], используя количественные методы и сканирующую электронную микроскопию для обнаружения биопленки, продемонстрировали высокую эффективность субтилизиноподобной протеазы и SspA в процессе деградации биопленки. Ферментативная обработка приводила к деградации компонентов EPS и значительному уменьшению массы биопленок.

Лизостафин

Лизостафин (lysostaphin) представляет собой стафилококковую глицин-глициновую эндопептидазу (пептидогликангидролазу), продуцируемую бактериями *Staphylococcus simulans*, которая специфически расщепляет связи между третьим и четвертым глициновыми остатками поперечного мостика пентаглицина клеточной стенки бактерий *Staphylococcus aureus* (рис. 2) [4, 24, 41].

Лизостафин обладает различными типами каталитической активности: активностью глицилглицин-эндопептидазы, эндо- β -нацетилглюкозамидазы и N-ацетилмурамил-L-аланинамидазы, что позволяет ему эффективно гидролизовать клеточные стенки бактерий *Staphylococcus aureus*, которые состоят из β -1,4-связанного N-ацетилглюкозамина, N-ацетилмурамовой кислоты, мурамовой кислоты, D-аланина, D-изоглутамина и L-лизина [40].

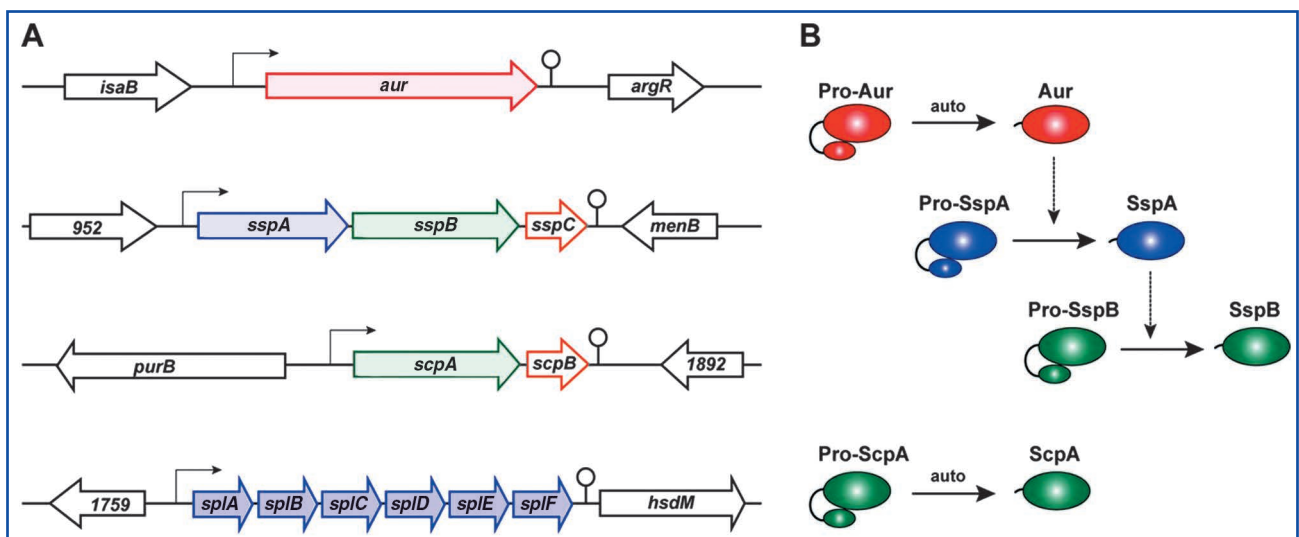


Рисунок 1. Гены протеаз бактерий *Staphylococcus aureus* и каскад их активации [26]

Примечания: А — геномная организация секретируемых протеаз бактерий *Staphylococcus aureus* USA300. Красным цветом обозначена металлопротеиназа; синим — сериновая протеаза; зеленым — цистеиновые протеазы (стафопаины); оранжевым — внутриклеточные ингибиторы цистеиновых протеаз стафостатинов (Staphostatins); В — протеолитический каскад активации протеаз бактерий *Staphylococcus aureus*. Протеазы Aur, SspA, SspB и ScpA секретируются в виде неактивных зимогенов (Pro-). Pro-Aur активируется автоматически и активирует Pro-SspA, SspA, в свою очередь, активирует Pro-SspB. Проформа протеазы Pro-ScpA, как и Pro-Aur, аутоактивируется.

Лизостафин способен вызывать лизис бактерий *Staphylococcus aureus* на всех стадиях развития. Лизостафин эффективен как против спокойных бактерий *Staphylococcus aureus*, включая стафилококки в биопленках, так и активно делящихся бактерий. Лизостафин проявляет бактерицидное действие против метицилл- (methicillin-resistant *S.aureus* — MRSA), ванкомицин-резистентных бактерий *Staphylococcus aureus* (vancomycin-resistant *S.aureus* — VRSA) и бактерий *Staphylococcus aureus*, резистентных к другим антибиотикам [5, 19]. Лизостафин также активен против бактерий *Staphylococcus carnosus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, инфицирующих иммунодефицитных пациентов, особенно пациентов с имплантатами, лиц, подвергающихся диализу и с тяжелой формой сахарного диабета, и *Staphylococcus xylosus* (оппортунистический патоген) [40].

Рекомбинантный лизостафин может стать одним из важнейших антистафилококковых средств в клинической практике [7]. Hamid Abtahi и соавт. [1] создали рекомбинантный лизостафин (rLysostaphin), экспрессируемый pLysS *Escherichia coli* BL21 (DE3) с использованием вектора pET32a, и показали, что rLysostaphin в концентрации 100 мкг/мл подавляет рост стафилококковой колонии, а его однократное введение в дозе 200 мкг достоверно уменьшает колонизацию носовой полости у всех экспериментальных животных.

Высокая эффективность лизостафина по отношению к биопленке, образуемой бактериями *Staphylococcus aureus*, была подтверждена исследованиями John F. Kokai-Kun и соавт. [18] и Hilana Ceotto-Vigoder и соавт. [8]. Показано, что назначение экспериментальным животным лизостафина в суточной дозе 15 мг/кг и нафциллина в суточной дозе 50 мг/кг в течение четырех суток приводит к полному исчезновению биопленок MRSA. Также авторы продемонстрировали, что лизостафин эффективно защищает постоянные катетеры от колонизации бактериями MRSA [18].

Несмотря на многообещающие результаты применения лизостафина при стафилококковых инфекциях, его использование в медицинских учреждениях затруднено из-за высокой себестоимости. Новые способы дешевого синтеза рекомбинантного лизостафина позволяют надеяться на то, что данное лекарственное средство станет доступным для клинической практики лечения инфекций, вызванных бактериями *Staphylococcus aureus*, особенно MRSA [12].

Протеазы, продуцируемые бактериями *Pseudomonas*

Одной из наиболее активных экстрацеллюлярных протеаз бактерий *Pseudomonas aeruginosa* является LapG, которая представляет семейство бактериальных транслугтаминазоподобных цистеиновых протеиназ [9].

Протеин LapG функционирует как периплазматическая протеаза, которая способна отщеплять адгезин CdrA от поверхности клетки макроорганизма и таким образом индуцировать диспергирование биопленки. Протеаза LapG бактерий *Pseudomonas aeruginosa* является функциональным гомологом белка LapG *Pseudomonas putida*, функционирующего как периплазматическая протеаза, взаимодействующая с поверхностным адгезином LapA. Идентификация адгезина CdrA молекулярной мишенью LapG удивительна тем, что CdrA не гомологичен LapA [35].

Другие экстрацеллюлярные протеазы Субтилизины

Субтилизины (subtilisins) являются сериновыми протеазами и продуцируются бактериями *Bacillus* spp. и некоторыми растениями. Субтилизины расщепляют протеины, у которых сериновый остаток представляет собой нуклеофильный компонент [13]. Субтилизины

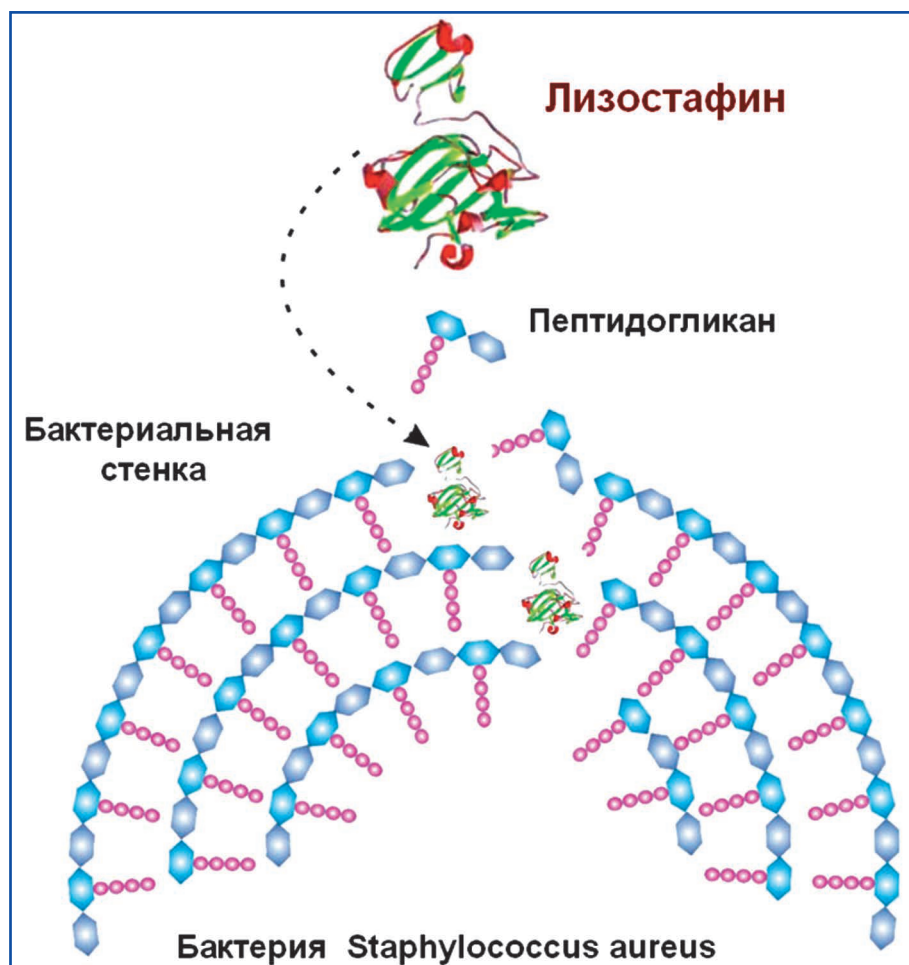


Рисунок 2. Основной механизм действия лизостафина [40]

гидролизуют бактериальные адгезины, предотвращая коагрегацию микроорганизмов *Actinomyces naeslundii*, *Streptococcus oralis*, *Porphyromonas gingivalis*, и участвуют в диспергировании биопленок, сформированных бактериями *Pseudomonas*, *Pseudoalteromonas*, *Listeria monocytogenes* и *Bacillus* spp. [40].

Скрининг нескольких коммерческих дезинфицирующих средств, содержащих субтилизин (Pandion, Resinase A2X, Spezyme GA300), показал высокий уровень их эффективности в процессе удаления биопленок бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus lactis* и *Streptococcus thermophilus* [3, 10].

Серратиопептидаза

Серратиопептидаза (serratiapептаse/serralysin/serrapeptase — Sпер) является протеолитическим ферментом — неклоточной металлопротеазой, продуцируемой грамотрицательными непатогенными энтеробактериями *Serratia marcescences* ATCC 21074 (strain E15), обнаруженными в шелковом черве. Молекула Sпер содержит цинк-связывающий консенсус HEXHXXGXXH, где три гистидиновых остатка являются цинковыми лигандами, а остаток глутаминовой кислоты представляет собой каталитическую основу. Серратиопептидаза способна разрушать матрикс биопленки и способствовать диспергированию бактерий [15, 36]. Продemonстрировано, что Sпер препятствует адгезии бактерий *Staphylococcus aureus* к клеткам и нарушает структуру биопленки [36]. Продemonстрировано, что фибрин представляет собой ключевой компонент — каркас биопленки, сформированной как чувствительными к метициллину бактериями *Staphylococcus aureus* (meticillin-susceptible *Staphylococcus aureus* — MSSA), так и MRSA. Согласно наличию выраженной фибринолитической активности, серратиопептидаза эффективно разрушает биопленки, образованные штаммами MRSA и MSSA [16]. Серратиопептидаза успешно используется в Японии и Европе для подавления активности воспалительного процесса при артритах, травмах, синуситах, бронхитах и других патологических процессах [28]. Siobhan Hogan и соавт. [16] считают, что лизостафин и серратиопептидаза являются наиболее эффективными диспергирующими агентами, разрушающими биопленки штаммов *Staphylococcus aureus*.

Протеиназа К

Протеиназа К представляет собой сериновую протеазу, первоначально выделенную из гриба *Engyodontium album*, которая деградирует кератин [20, 38].

Показано, что экзогенная протеиназа К *Pseudomonas aeruginosa* индуцирует экспрессию генов эндогенных протеаз, в том числе и SspA, усиливая протеазную активность бактерий *Staphylococcus aureus*, что приводит к быстрому диспергированию биопленки последнего [32].

Также протеиназа К ингибирует рост биопленок изолятов бычьего мастита *Staphylococcus aureus*. При обработке протеиназой К наблюдалось повышение уровня диспергирования биопленок, образованных

бактериями *Staphylococcus aureus*. Сочетанное использование протеиназы К с антибиотиками показало их синергетический эффект активации диспергирования биопленок, сформированных бактериями *Staphylococcus aureus*. Авторы считают, что диспергирование биопленок бактерий *Staphylococcus aureus* протеазой К может быть использовано при разработке антибиопленочных методов лечения [37].

Заключение

Бактериальные протеазы, которые расщепляют пептиды и пептиды матрикса биопленок, способствуют диспергированию патогенных бактерий, что обуславливает повышение эффективности антибактериальной терапии и снижает риск неблагоприятного течения тяжелых бактериальных инфекций. В настоящее время показано, что применение рекомбинантных форм лизостафина, серратиопептидазы, протеиназы К сопровождается снижением массы биопленки или полной ее деградацией и способствует саногенезу стафилококковых инфекций. Использование ферментных препаратов при лечении заболеваний, течение которых сопровождается развитием биопленки, ассоциировано с риском распространения патогена и поражения других органов организма больного. Поэтому диспергирующие агенты следует использовать в сочетании с системными антимикробными агентами. Несмотря на то, что большинство идентифицированных протеаз с антибиопленочной активностью в настоящее время находятся в фазе экспериментального изучения, не остается сомнений, что лекарственные средства, разработанные на их основе, станут препаратами, которые будут использоваться при лечении заболеваний, вызванных антибиотикорезистентными инфектами.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Abtahi H., Farhangnia L., Ghaznavi-Rad E. In Vitro and in Vivo Antistaphylococcal Activity Determination of the New Recombinant Lyso-staphin Protein. Jundishapur. J. Microbiol. 2016 Mar 2. 9(3). e28489. doi: 10.5812/jjm.28489.
2. Adekoya O.A., Sylte I. The thermolysin family (M4) of enzymes: therapeutic and biotechnological potential. Chem. Biol. Drug Des. 2009 Jan. 73(1). 7-16. doi: 10.1111/j.1747-0285.2008.00757.x.
3. Augustin M., Ali-Vehmas T., Atroshi F. Assessment of enzymatic cleaning agents and disinfectants against bacterial biofilms. J. Pharm. Pharm. Sci. 2004 Feb 18. 7(1). 55-64. PMID: 15144735.
4. Bastos M.D., Coutinho B.G., Coelho M.L. Lysostaphin: A Staphylococcal Bacteriolysin with Potential Clinical Applications. Pharmaceuticals (Basel). 2010 Apr 19. 3(4). 1139-1161. doi: 10.3390/ph3041139.
5. Berscheid A., François P., Strittmatter A. et al. Generation of a vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) strain by two amino acid exchanges in *VraS*. J. Antimicrob. Chemother. 2014 Dec. 69(12). 3190-8. doi: 10.1093/jac/dku297.

6. Blackledge M.S., Worthington R.J., Melander C. Biologically inspired strategies for combating bacterial biofilms. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2013 Oct. 13(5). 699-706. doi: 10.1016/j.coph.2013.07.004.
7. Boksha I.S., Lavrova N.V., Grishin A.V. et al. Staphylococcus simulans Recombinant Lysostaphin: Production, Purification, and Determination of Antistaphylococcal Activity. *Biochemistry (Mosc.)*. 2016 May. 81(5). 502-10. doi: 10.1134/S0006297916050072.
8. Carlin Fagundes P., Miceli de Farias F., Cabral da Silva Santos O., Souza da Paz J.A., Ceotto-Vigoder H. et al. Nisin and lysostaphin activity against preformed biofilm of Staphylococcus aureus involved in bovine mastitis. *J. Appl. Microbiol.* 2016 Jul. 121(1). 101-14. doi: 10.1111/jam.13136.
9. Cherny K.E., Sauer K. Untethering and degradation of the polysaccharide matrix are essential steps in the dispersion response of Pseudomonas aeruginosa biofilms. *J. Bacteriol.* 2019 Nov 11. pii: JB.00575-19. doi: 10.1128/JB.00575-19.
10. Coughlan L.M., Cotter P.D., Hill C., Alvarez-Ordóñez A. New Weapons to Fight Old Enemies: Novel Strategies for the (Bio)control of Bacterial Biofilms in the Food Industry. *Front. Microbiol.* 2016 Oct 18. 7. 1641. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01641.
11. Dubin G. Extracellular proteases of Staphylococcus spp. *Biol. Chem.* 2002 Jul-Aug. 383(7-8). 1075-86. DOI: 10.1515/BC.2002.116.
12. Duman Z.E., Ünlü A., Çakar M.M., Ünal H., Binay B. Enhanced production of recombinant Staphylococcus simulans lysostaphin using medium engineering. *Prep. Biochem. Biotechnol.* 2019. 49(5). 521-528. doi: 10.1080/10826068.2019.1599393.
13. Figueiredo J., Sousa Silva M., Figueiredo A. Subtilisin-like proteases in plant defence: the past, the present and beyond. *Mol. Plant Pathol.* 2018 Apr. 19(4). 1017-1028. doi: 10.1111/mp.12567.
14. Fleming D., Rumbaugh K.P. Approaches to Dispersing Medical Biofilms. *Microorganisms*. 2017 Apr 1. 5(2). pii: E15. doi: 10.3390/microorganisms5020015.
15. Gupte V., Luthra U. Analytical techniques for serratiopeptidase: A review. *J. Pharm. Anal.* 2017 Aug. 7(4). 203-207. doi: 10.1016/j.jp.2017.03.005.
16. Hogan S., Zapotoczna M., Stevens N.T. et al. Potential use of targeted enzymatic agents in the treatment of Staphylococcus aureus biofilm-related infections. *J. Hosp. Infect.* 2017 Feb 16. pii: S0195-6701(17)30102-0. doi: 10.1016/j.jhin.2017.02.008.
17. Kaplan J.B. Biofilm matrix-degrading enzymes. *Methods Mol. Biol.* 2014. 1147. 203-13. doi: 10.1007/978-1-4939-0467-9_14.
18. Kokai-Kun J.F., Chanturiya T., Mond J.J. Lysostaphin eradicates established Staphylococcus aureus biofilms in jugular vein catheterized mice. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009 Jul. 64(1). 94-100. doi: 10.1093/jac/dkp145.
19. Kumar J.K. Lysostaphin: an antistaphylococcal agent. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2008 Sep. 80(4). 555-61. doi: 10.1007/s00253-008-1579-y.
20. Kumar Shukla S., Rao T.S. Dispersal of Bap-mediated Staphylococcus aureus biofilm by proteinase K. *J. Antibiot (Tokyo)*. 2013 Feb. 66(2). 55-60. doi: 10.1038/ja.2012.98.
21. Loughran A.J., Atwood D.N., Anthony A.C. et al. Impact of individual extracellular proteases on Staphylococcus aureus biofilm formation in diverse clinical isolates and their isogenic sarA mutants. *Microbiologyopen*. 2014 Dec. 3(6). 897-909. doi: 10.1002/mbo3.214.
22. Martínez-García S., Rodríguez-Martínez S., Cancino-Díaz M.E., Cancino-Díaz J.C. Extracellular proteases of Staphylococcus epidermidis: roles as virulence factors and their participation in biofilm. *APMIS*. 2018 Mar. 126(3). 177-185. doi: 10.1111/apm.12805.
23. Maunders E., Welch M. Matrix exopolysaccharides; the sticky side of biofilm formation. *FEMS Microbiol. Lett.* 2017 Jul 6. 364(13). doi: 10.1093/femsle/fnx120.
24. Mitkowski P., Jagielska E., Nowak E. et al. Structural bases of peptidoglycan recognition by lysostaphin SH3b domain. *Sci Rep.* 2019 Apr 12. 9(1). 5965. doi: 10.1038/s41598-019-42435-z.
25. Mitrofanova O., Mardanov A., Evtugyn V., Bogomolnaya L., Sharipova M. Effects of Bacillus Serine Proteases on the Bacterial Biofilms. *Biomed. Res Int.* 2017. 2017. 8525912. doi: 10.1155/2017/8525912.
26. Mootz J.M., Malone C.L., Shaw L.N., Horswill A.R. Staphopains modulate Staphylococcus aureus biofilm integrity. *Infect. Immun.* 2013 Sep. 81(9). 3227-38. doi: 10.1128/IAI.00377-13.
27. Nandan A., Nampoothiri K.M. Molecular advances in microbial aminopeptidases. *Bioresour. Technol.* 2017 Dec. 245(Pt B). 1757-1765. doi: 10.1016/j.biortech.2017.05.103.
28. Nirale N.M., Menon M.D. Topical formulations of serratiopeptidase: development and pharmacodynamic evaluation. *Indian J. Pharm. Sci.* 2010 Jan. 72(1). 65-71. doi: 10.4103/0250-474X.62246.
29. Oloketuyi S.F., Khan F. Inhibition strategies of Listeria monocytogenes biofilms-current knowledge and future outlooks. *J. Basic. Microbiol.* 2017 Sep. 57(9). 728-743. doi: 10.1002/jobm.201700071.
30. Oscarsson J., Tegmark-Wisell K., Arvidson S. Coordinated and differential control of aureolysin (aur) and serine protease (sspA) transcription in Staphylococcus aureus by sarA, rot and agr (RNAIII). *Int. J. Med. Microbiol.* 2006 Oct. 296(6). 365-80. PMID: 16782403.
31. Otto M. Staphylococcal Biofilms. *Microbiol Spectr.* 2018 Aug. 6(4). doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0023-2018.
32. Park J.H., Lee J.H., Cho M.H., Herzberg M., Lee J. Acceleration of protease effect on Staphylococcus aureus biofilm dispersal. *FEMS Microbiol. Lett.* 2012 Oct. 335(1). 31-8. doi: 10.1111/j.1574-6968.2012.02635.x.
33. Pietrocola G., Nobile G., Rindi S., Speziale P. Staphylococcus aureus Manipulates Innate Immunity through Own and Host-Expressed Proteases. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017 May 5. 7. 166. doi: 10.3389/fcimb.2017.00166.
34. Roy R., Tiwari M., Donelli G., Tiwari V. Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action. *Virulence*. 2018 Jan 1. 9(1). 522-554. doi: 10.1080/21505594.2017.1313372.
35. Rybke M., Berthelsen J., Yang L., Høiby N., Givskov M., Tolker-Nielsen T. The LapG protein plays a role in Pseudomonas aeruginosa biofilm formation by controlling the presence of the CdrA adhesin on the cell surface. *Microbiologyopen*. 2015 Dec. 4(6). 917-30. doi: 10.1002/mbo3.301.
36. Selan L., Papa R., Tilotta M. et al. Serratiopeptidase: a well-known metalloprotease with a new non-proteolytic activity against S. aureus biofilm. *BMC Microbiol.* 2015 Oct 9. 15. 207. doi: 10.1186/s12866-015-0548-8.
37. Shukla S.K., Rao T.S. Staphylococcus aureus biofilm removal by targeting biofilm-associated extracellular proteins. *Indian J. Med. Res.* 2017 Jul. 146(Suppl.). S1-S8. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_410_15.
38. Silva C.J., Vázquez-Fernández E., Onisko B., Requena J.R. Proteinase K and the structure of PrPSc: The good, the bad and the ugly. *Virus Res.* 2015 Sep 2. 207. 120-6. doi: 10.1016/j.virusres.2015.03.008.
39. Tam K., Torres V.J. Staphylococcus aureus Secreted Toxins and Extracellular Enzymes. *Microbiol Spectr.* 2019 Mar. 7(2). doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0039-2018.

40. Thallinger B., Prasetyo E.N., Nyanhongo G.S., Guebitz G.M. Antimicrobial enzymes: an emerging strategy to fight microbes and microbial biofilms. *Biotechnol. J.* 2013 Jan. 8(1). 97-109. doi: 10.1002/biot.201200313.

41. Tossavainen H., Raulinaitis V., Kauppinen L. et al. Structural and Functional Insights Into Lysostaphin-Substrate Interaction. *Front. Mol. Biosci.* 2018 Jul 3. 5. 60. doi: 10.3389/fmolb.2018.00060.

42. Xu D., Jia R., Li Y., Gu T. Advances in the treatment of problematic industrial biofilms. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2017 May. 33(5). 97. doi: 10.1007/s11274-016-2203-4.

Получено/Received 12.01.2020

Рецензовано/Revised 14.02.2020

Прийнято в печать/Accepted 23.02.2020 ■

Information about author

A.E. Abatur, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: alexabatur@i.ua; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Абатур О.Є.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Протеази, що деградують біоплівковий матрикс

Резюме. Біоплівки захищають бактерії від діючих антибактеріальних препаратів і застосовують один із механізмів антибіотикорезистентності інфектів. Деструкція матриксу бактеріальної біоплівки призводить до вивільнення бактерій, і вони знову стають уразливими до антибактеріальних засобів. У деградації різних компонентів екстрацелюлярного матриксу біоплівок беруть участь різні ферменти: протеази, глікозидази, дезоксирибонуклеази, що секретуються бактеріями та клітинами макроорганізму. Численні бактеріальні протеази та протеази тваринного походження дозволяють диспергувати біоплівки. Протеази поділяються на дві основні групи: екзо- та ендопептидази. У диспергуванні біоплівки беруть участь екзопептидази. Бактеріальні протеази виконують дві основні функції: по-перше, вони беруть участь у забезпеченні мікроорганізму пептидними поживними речовинами і, по-друге, сприяють розвитку інфекційного процесу. Бактерії кожної родини продукують декілька протеаз, активність яких спрямована проти різних цільових молекул. Такі бактеріальні протеази, як авреолізін, стафопіні А і В, стрептококова

цистеїнова протеаза, серинова протеаза V8, протеази Spl, лізостафін, протеази Lasb, Lapg, сerratіопептидаза, протеїназа К, субтілізін і субтілізін-подібні ферменти, які беруть участь у розщеплюванні матриксу біоплівки, сприяють вивільненню патогенних бактерій, що обумовлює підвищення ефективності антибактеріальної терапії і знижує ризик несприятливого перебігу тяжких бактеріальних інфекцій. Сьогодні показано, що застосування рекомбінантних форм лізостафіну, сerratіопептидази, протеїнази К супроводжується зниженням маси біоплівки або повною її деградацією та сприяє саногенезу інфекційних захворювань. Незважаючи на те, що більшість ідентифікованих протеаз з антибіоплівковою активністю сьогодні перебувають у фазі експериментального дослідження, не залишається сумнівів, що лікарські засоби, розроблені на їх основі, стануть препаратами, що будуть використовуватися при лікуванні захворювань, викликаних антибіотикорезистентними інфектами.

Ключові слова: бактеріальні біоплівки; диспергування; позаклітинні бактеріальні протеази

A.E. Abatur

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Proteases that degrade the biofilm matrix

Abstract. Biofilms protect bacteria from the action of antibacterial drugs and are one of the mechanisms of antibiotic resistance of infections. Destruction of the bacterial biofilm matrix leads to the release of bacteria and they again become vulnerable to antibacterial agents. Various enzymes are involved in the degradation of various components of the extracellular matrix of biofilms: proteases, glycosidases, deoxyribonucleases, which are secreted by bacteria and macroorganism cells. Numerous bacterial proteases and proteases of animal origin contribute to the dispersion of biofilms. Proteases are divided into two main groups: exo- and endopeptidases. Exopeptidases are involved in the dispersion of biofilms. Bacterial proteases perform two main functions: firstly, they are involved in providing the microorganism with peptide nutrients and, secondly, they contribute to the development of the infectious process. Bacteria of each family produce several proteases, the activity of which is directed against various targeted molecules. Bacterial proteases such as aureolysin, staphopain A and B, streptococcal cysteine

protease, V8 serine protease, Spl protease, lysostaphin, LasB protease, LapG protease, serratiopeptidase, proteinase K, subtilisin and subtilisin-like enzymes that are involved in the breakdown of the bioprotein matrix contribute to the release of pathogenic bacteria, which leads to an increase in the effectiveness of antibiotic therapy and reduces the risk of an adverse course of severe bacterial infections. It has now been shown that the use of recombinant forms of lysostaphin, serratiopeptidase, proteinase K is accompanied by a decrease in the weight of the biofilm or its complete degradation and contributes to the sanogenesis of infectious diseases. Despite the fact that most of the identified proteases with antibiotic activity are currently in the phase of experimental study, there is no doubt that drugs developed on their basis will become drugs that will be used in the treatment of diseases caused by antibiotic-resistant infections.

Keywords: bacterial biofilms; dispersion; extracellular bacterial proteases



Перший досвід дистанційного навчання в медичних вузах України в умовах COVID-19-карантину

Резюме. Стаття присвячена першому досвіду дистанційного навчання дисципліни «Педіатрія» студентів 5-го та 6-го курсів медичного і міжнародного факультетів Одеського національного медичного університету, а також лікарів у системі безперервного професійного розвитку в умовах всеукраїнського карантину внаслідок пандемії COVID-19.

Ключові слова: дистанційна освіта; вищі медичні заклади; власний досвід

Вступ

Дистанційне навчання — засіб отримання освіти за певною спеціальністю на відстані від навчально-го закладу. Однією з форм дистанційного навчання є заочна освіта, при якій спілкування викладача та студента здійснюється за допомогою листування поштою. В історичному аспекті перші освітні програми широкого дистанційного навчання були створені та застосовані з використанням радіотрансляції. З розвитком технічного прогресу змінювалися засоби технічного обладнання і форми дистанційної освіти: навчальні аудіопрोगами, фільми, ток-шоу тощо. З винаходом електронних обчислювальних машин змінилися і можливості освіти. Найбільше зростання нових форм дистанційної освіти відбулося з появою глобальної мережі Інтернет. З'явилися нові комп'ютерні програми і платформи, за допомогою яких дистанційна освіта набула можливостей більш тісного спілкування між викладачем та студентами, отримання слухачами певних спеціальних знань та контролю за їх практичним застосуванням. Розробляються нові сучасні освітні програми, що спрямовані на поширення різних форм дистанційного навчання в медичній галузі світу [1, 2]. Використання сучасних електронних пристроїв, таких як ноутбук, планшет, мобільний телефон, надало можливість спілкування викладача зі студентами обличчям до

обличчя он-лайн незалежно від відстані, на якій вони знаходяться один від одного. Ці можливості стали нам у нагоді у зв'язку з поширенням пандемії COVID-19 по усьому світі та необхідністю продовжити освітній процес як на до дипломному, так і на післядипломному рівнях навчання.

Власний досвід

Згідно з Постановою Кабінету міністрів України «Про запобігання поширенню на території України коронавірусу COVID-19» № 211 від 11.03.2020 р., Листа МОН України № 1/9-154 від 11.03.2020, Листа МОЗ України № 22-04/7148/2-20 від 12.03.2020 р., кафедра педіатрії № 1 ОНМедУ з 16.03.2020 року перша серед медичних вищих навчальних закладів України розпочала дистанційне навчання студентів 5-го та 6-го курсів із використанням новітніх комп'ютерних програм і платформ. Пріоритетність полягає в повномасштабному використанні методу в усіх розділах навчального процесу (лекції, практичні заняття, відпрацювання, диференційований залік, іспит, консультації) із перших днів введення і до завершення COVID-19-карантину.

Методологічною базою роботи стали раніше наданий Наказ Міністерства освіти і науки України № 703/23235 від 12.04.2013 р. «Про затвердження Положення про дистанційне навчання» та «Положення

про організацію дистанційної форми освітнього процесу в Одеському національному медичному університеті від 13.03.2020». Головна проблема полягала в адаптації загальних принципів дистанційного навчання до практики традиційного й основоположного пацієнторієнтованого викладання клінічних дисциплін. Навички використання комп'ютерних програм і платформ кафедра набула під час їх використання для підготовки студентів 6-го курсу до складання іспитів «Крок-2» та ОСКІ з дистанційним

використанням тестових завдань і задач. Іншим джерелом навчального досвіду усіх співробітників кафедри у використанні комп'ютерних програм і технологій дистанційного навчання була робота в системі безперервного професійного розвитку лікарів і безперервного навчання та участь у заходах Одеської асоціації лікарів-педіатрів і неонатологів. Для технічного забезпечення дистанційного навчання була обрана програма ZOOM, яку звичайно застосовують для проведення on-line-конференцій.

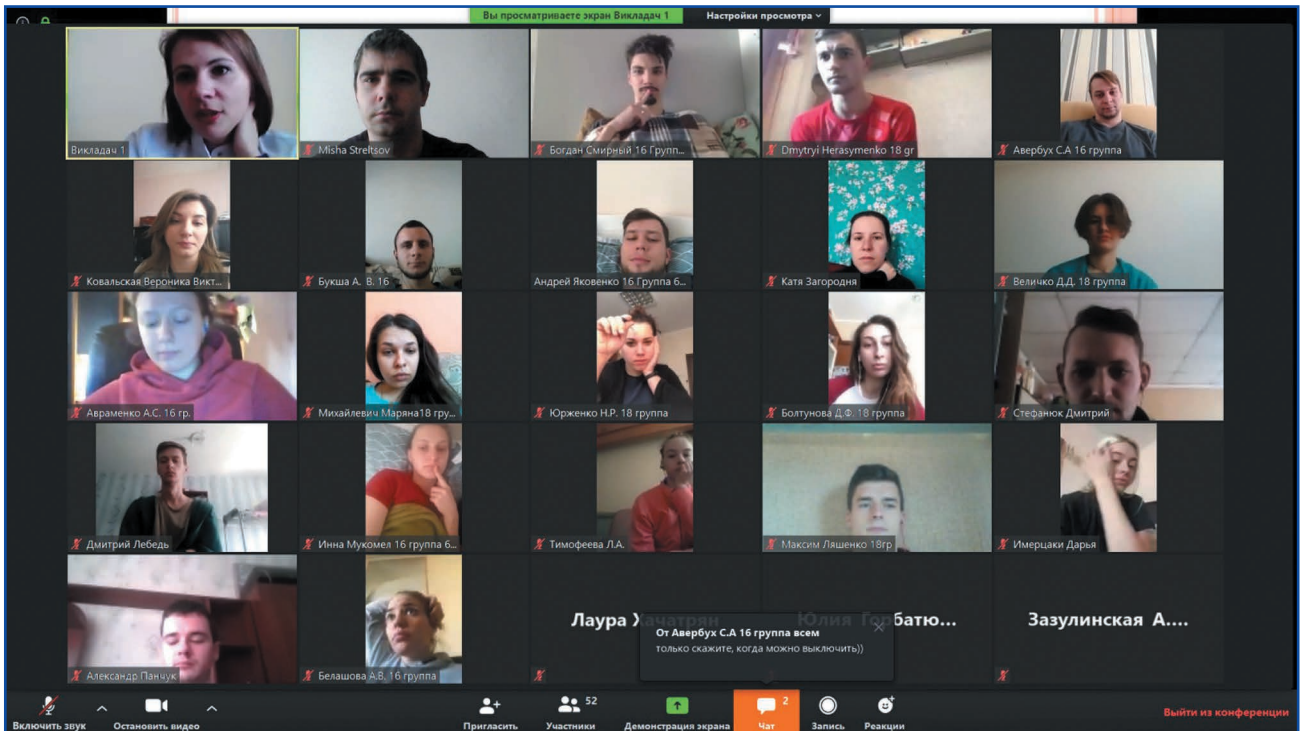


Рисунок 1. Асистент В.В. Павлова проводить практичне заняття зі студентами 6-го курсу, на фото верхній лівий кут

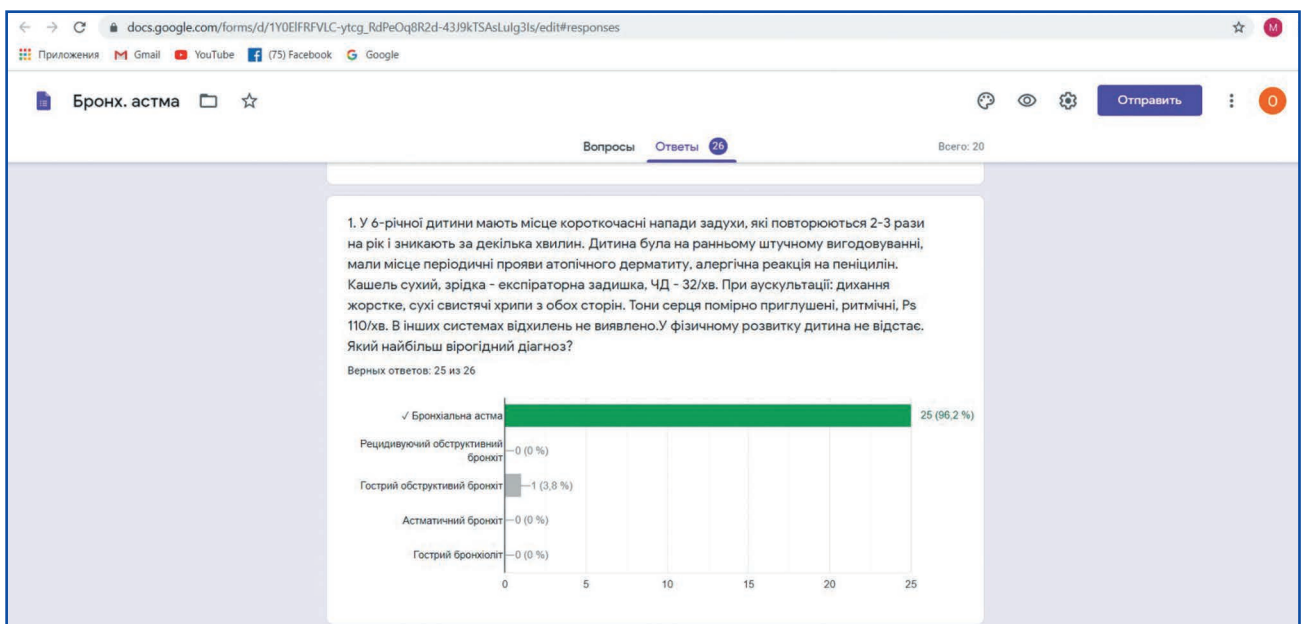


Рисунок 2. Діаграма розподілу правильних та неправильних відповідей під час розв'язання клінічної задачі студентами 6-го курсу

Методологія дистанційного навчання була обговорена та затверджена на засіданні кафедри 13.03.2020 р. й оформлена у вигляді протоколу. Створені та розміщені на сайті ОНМедУ методичні розробки для студентів і викладачів. Були прийняті та затверджені деякі зміни щодо розкладу лекцій та практичних занять із метою якісного виконання навчальної програми. Був отриманий дозвіл й одержана підтримка щодо використання нової технології з боку адміністрації ОНМедУ. 13–15 березня були проведені інтенсивні тренінги щодо практичного оволодіння навичками використання програми ZOOM та порядку підключення студентів та викладачів. Уся необхідна інформація надавалася студентам через деканати та старостів груп.

Досвід свідчить, що використання програми ZOOM у дистанційному навчанні надає багато можливостей як викладачеві, так і студентам. Під час практичного заняття або після лекції викладач може відповісти на запитання студентів, розпочати дискусію в режимі реального часу. Практичне заняття починається з контролю присутності студентів на занятті у вигляді тестового контролю або вирішення ситуаційної задачі за темою. Ситуаційна клінічна задача, крім основного тексту, містить ілюстративний

матеріал. Це можуть бути фотографії, сигмальні та центильні номограми для оцінки фізичного розвитку новонароджених та дітей різного віку, рентгенограми, електрокардіограми, результати лабораторних та інструментальних досліджень. Для вирішення задачі, яку студенти отримують за посиланням у Chat, відводиться певний час залежно від складності завдання. Задачу можна розв'язувати в режимі реального часу із залученням усіх студентів групи або надати мож-

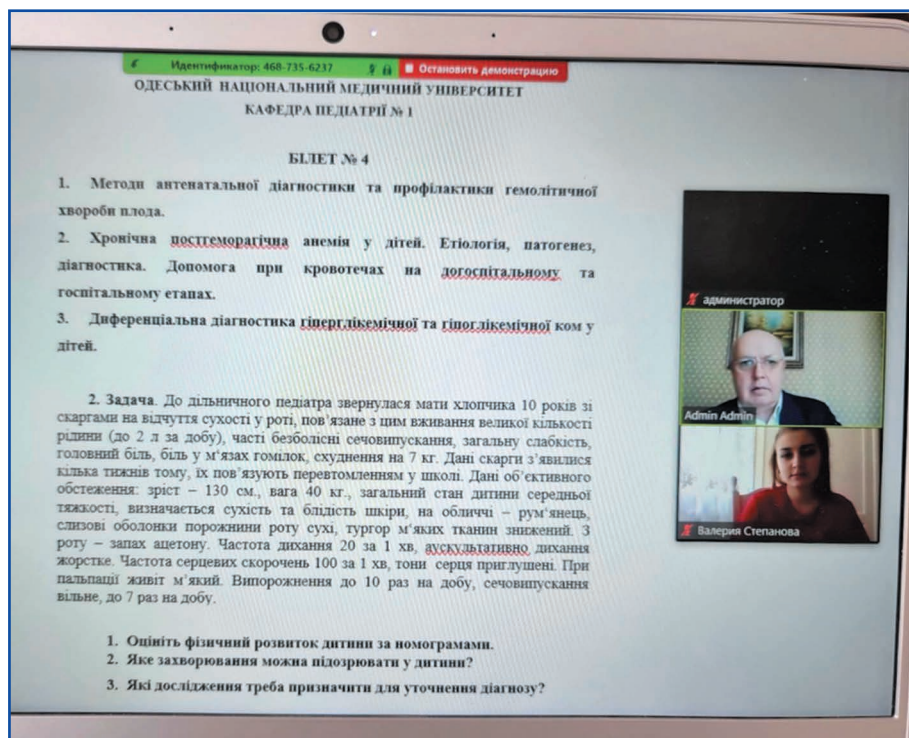


Рисунок 4. Професор М.Л. Аряєв приймає іспит у студентки 5-го курсу в реальному часі дистанційно

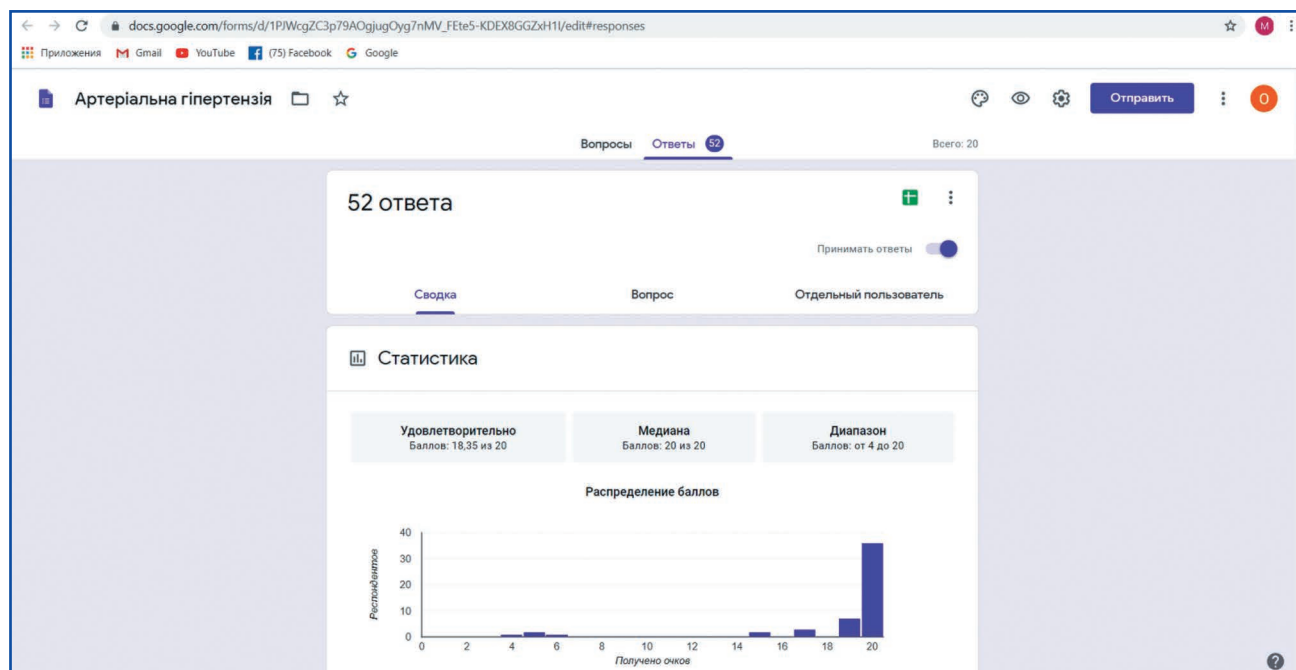


Рисунок 3. Діаграма результатів тестування за типом «Крок-2» студентів 6-го курсу

ливість вирішувати самостійно. Після самостійного виконання завдання студент відправляє відповідь на Google Form. Щодня студенти вирішують від 3 до 5 задач із відповіддю на запитання викладача і 20 тестових завдань. Усі надіслані завдання та тести перевіряє викладач і виставляє загальну оцінку з урахуванням активної участі студента протягом заняття. Оскільки завдання надходять до студента на початку, у середині та наприкінці заняття, викладач має можливість контролювати постійну присутність студента на занятті. Якщо студент зареєструвався, але не виконав жодного завдання, викладач реєструє його відсутність.

Протягом практичного заняття викладач має можливість запитати кожного студента й отримати відповідь у режимі реального часу, запропонувати студентам обґрунтувати клінічний діагноз та провести диференціальну діагностику, розглянути та оцінити показники лабораторних досліджень, рентгенограм, томограм, електрокардіограм тощо. Під час такого спілкування викладач має можливість визначити рівень підготовки до знань кожного студента, а під час дискусії або обґрунтування клінічного діагнозу — оцінити рівень клінічного мислення й опанування практичних навичок (рис. 1). Програма ZOOM дозволяє працювати студентам, використовуючи персональні комп'ютери, планшети, смартфони, інші мобільні телефони. Якщо студент не має в пристрої відеокамери або мікрофона, він у режимі реального часу в Chat може повідомити викладача про присутність на занятті і надіслати відповіді на завдання. Викладачі мають змогу перевіряти завдання та тести, які представлені у вигляді Google Form. Цей сервіс надає можливість автоматичного контролю успішності і виявлення найбільш складних розділів теми (рис. 2, 3). На наступному занятті викладач обговорює зі студентами виявлені помилки і для їх виправлення організовує дискусію в групі.

Включення в навчальні матеріали тестів «Крок-2» і ОСКІ сприяє підготовці до випускних іспитів та дає можливість одержати консультативну допомогу. З першого дня дистанційного навчання усі співробітники кафедри щодня створюють нові методичні матеріали лекцій, практичних занять у вигляді презентацій Power Point, готують електронні варіанти ситуаційних клінічних задач та тестових питань за типом «Крок-2» для кожної теми заняття. Підготовлені методичні матеріали для диференційних заліків та іспитів та відпрацьована методологія їх дистанційного проведення. Під час іспиту студент вільно називає номер білета й отримує його в електронному вигляді (рис. 4). Під час підготовки до відповіді екзаменатор бачить усі дії студента on-line. Надалі в режимі реального часу екзаменатор спілкується зі студентом, може поставити додаткові запитання і виставити оцінку. Після кожної групи змінюється нумерація білетів та запитання в них у рамках робочої програми з дисципліни, що підвищує рівень об'єктивної оцінки. Викладачі кафедри беруть участь у створенні відеофільму з методики проведення державного іспиту ОСКІ, що допоможе студентам краще підготуватися до державної атестації.

Обговорення

Співробітники кафедри постійно працюють над удосконаленням методології занять із використанням програми ZOOM. Ми провели порівняння програми ZOOM із програмою Google Meet і дійшли висновку, що обрана нами програма більш проста, зручна та інформативна. Програма ZOOM надає кращі можливості для підключення додаткового ілюстративного матеріалу й аналізу результатів дистанційного навчання. Дистанційне навчання дуже позитивно було сприйняте студентами і супроводжувалося високою та стабільною відвідуваністю занять. З урахуванням постійного поетапного продовження терміну карантину внаслідок пандемії COVID-19 створена форма дистанційного навчання постійно змінювалась та адаптувалась до поточних проблем і, на наш погляд, повністю дозволяє студентам якісно, своєчасно і в повному обсязі виконати навчальний план із дисципліни «педіатрія», скласти заліки та іспити, «Крок-2» і підготуватися до державного іспиту ОСКІ.

За термін дистанційного навчання на кафедрі педіатрії № 1 одночасно навчалось 16 груп, з яких 6 груп вітчизняних студентів 6-го курсу, 4 групи вітчизняних студентів 5-го курсу та 6 груп англomовних студентів 5-го курсу міжнародного факультету. Таким чином, протягом карантину кафедра провела дистанційне навчання з 480 українськими та іноземними студентами в режимі реального часу згідно з навчальним планом та розкладом занять.

Наш досвід не підтримує дистанційне навчання як альтернативу традиційному клінічному викладанню. Він може використовуватись в особливих умовах, таких як карантин COVID-19, а також як додатковий метод, що підвищує ефективність навчання біля ліжка хворого. Використання дистанційного навчання потребує додаткової розробки навчально-методичних матеріалів, фільмів, тестів, клінічних завдань та їх постійної переробки та удосконалення. Питання ефективності та умотивованості слухачів до дистанційних форм навчання порівняно з академічним широко обговорюються викладачами різних країн [2–4].

Ми також звернули увагу на те, що дистанційні методи навчання широко застосовуються в післядипломному навчанні лікарів різних країн світу [5, 6]. Особливу роль відіграє дистанційне навчання в безперервному післядипломному розвитку лікарів, які працюють у сільській місцевості і мають обмежені можливості відвідування різних форм післядипломного очного навчання або працюють за кордоном [7, 8]. З огляду на виробничу необхідність і в рамках заходів Одеської асоціації лікарів педіатрів та неонатологів був запланований та проведений цикл вебінарів «Діагностика і ведення COVID-19» із застосуванням програми ZOOM. Були розглянуті питання епідеміології, клінічних проявів, діагностики, ускладнень, лікування та профілактики коронавірусного захворювання в дітей та дорослих. Вебінари зібрали понад 600

учасників — лікарів різних спеціальностей. Лікарі одержали відповіді на найважливіші запитання щодо профілактики, заходів інфекційного контролю, тактики ведення пацієнтів згідно зі світовими та вітчизняними стандартами ведення хворих на коронавірусне захворювання й отримали сертифікати відповідного зразку. Результати вебінарів отримали високу оцінку з боку Одеського обласного та Одеського міського управлінь охорони здоров'я.

Висновки

Система дистанційного навчання потребує подальшого розвитку, удосконалення і технічної підтримки. Не виникає жодних сумнівів щодо її ефективності і користі як у звичайних, так і в надзвичайних умовах додипломного навчання та в системі безперервного професійного розвитку лікарів. Під час дистанційного навчання викладачі підвищують свою кваліфікацію, опановують нові форми викладацької роботи, що цілком відповідає новітнім вимогам в організації навчального процесу вишого медичного навчального закладу.

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

Список літератури

1. Ronald M. Harden. *A new vision for distance learning and continuing medical education. Journal of Continuing Education in the Health Professions. February 2005. 25(1). P. 43-51. https://www.researchgate.net/publication/7680831.*

2. Schattner P., Klein B., Piterman L., Sturmberg J., McCall L. *Impact of Master of Family Medicine degree by distance learning on general practitioners' career options. Med. Teach. 2007 May. 29(4). P. 85-92. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17786737.*

3. Diego Menger Cezar, Adriana Aparecida Paz, Mônica Rosa da Costa, Maria Eugenia Bresolin Pinto, Cleidilene Ramos Magalhães. *Doctors' perceptions on distance education and contribution of Family Health specialization. Interface (Botucatu). 2019. Vol. 23. Supl. 1. Epub. Feb 04, 2019. https://doi.org/10.1590/interface.180037.*

4. Regina Roller-Wirnsberger, Sabine Zitta. *Massive open online courses (MOOCs) for long-distance education in geriatric medicine across Europe. European Geriatric Medicine. 2019. Vol. 10. P. 989-994. https://link.springer.com/*

5. Tahereh Changiz, Fariba Haghani, Nasim Nowroozi. *Are post-graduate students in distance medical education program ready for e-learning? A survey in Iran. Journal List; J. Educ. Health Promot. 2013. V. 2. PMC3908694. Published online 2013, Oct 30. doi: 10.4103/2277-9531.120862 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24524090.*

6. Joan M. Sargeant *Medical education for rural areas: Opportunities and challenges for information and communications technologies. Journal of postgraduate medicine. 2005. http://www.jpgmonline.com/*

7. Dirce M. Sigulem, Tania B. Morais, Lilian Cuppari, Sylvia C.C. Franceschini at all. *A Web-Based Distance Education Course in Nutrition in Public Health: Case study. Journal of Medical Internet Research. 2001. Vol. 3. № 2. https://jmirpublications.com/*

8. Скрипник Л.М. *Дистанційна медична освіта: сучасні реалії та проблеми// Архів клінічної медицини, 2012 http://irbis-nbuv.gov.ua*

Отримано/Received 20.04.2020

Рецензовано/Revised 27.04.2020

Прийнято до друку/Accepted 29.04.2020 ■

Information about authors

N.L. Aryayev, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

L.E. Kaplina, MD, PhD, associate professor of the Department of Pediatrics 1, MD, PhD, Professor, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

L.I. Senkivska, MD, PhD, assistant of the Department of Pediatrics 1, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

V.V. Pavlova, MD, Assistant of the Department of Pediatrics 1, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Аряев Н.Л., Каплина Л.Е., Сеньковская Л.И., Павлова В.В.

Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины, г. Одесса, Украина

Первый опыт дистанционного обучения в медицинских вузах Украины в условиях COVID-19-карантина

Резюме. Статья посвящена первому опыту дистанционного обучения дисциплине «педиатрия» студентов 5-го и 6-го курсов медицинского и международного факультетов Одесского национального медицинского университета, а также врачей в

системе непрерывного профессионального развития в условиях всеукраинского карантина вследствие пандемии COVID-19.

Ключевые слова: дистанционное обучение; высшие медицинские учебные заведения; личный опыт

N.L. Aryayev, L.E. Kaplina, L.I. Senkivska, V.V. Pavlova

Odesa National Medical University of Health Care Ministry of Ukraine, Odesa, Ukraine

The first experience of distance learning in medical universities of Ukraine under the conditions of COVID-19 quarantine

Abstract. The article deals with the first experience of distance learning in the discipline of pediatrics of 5th and 6th year students of the medical and international faculties of Odesa National Medical University, as well as in continuous professional development

of doctors under the conditions of all-Ukrainian quarantine due to COVID-19 pandemic.

Keywords: distance learning; higher medical institution; personal experience



Досвід дистанційного викладання педіатрії студентам четвертого курсу у медичних вишах України в умовах пандемії COVID-19

Резюме. Стаття присвячена досвіду дистанційного викладання педіатрії студентам 4-го курсу медичного факультету на кафедрі педіатрії 1 та медичної генетики Дніпропетровської медичної академії в умовах карантину внаслідок пандемії COVID-19. Підвищилась увага навчальних закладів до дистанційного навчання, завдяки впровадженню дистанційного навчання стало можливим створювати навчальні та наукові джерела, можливості яких у кілька разів перевищують такі в паперових носіїв інформації. Клінічні кафедри медичних вишів отримали можливість поширити свій досвід у застосуванні новітніх інформаційних технологій і вперше запровадити викладання онлайн клінічних дисциплін. У статті описано досвід підготовки та проведення практичних занять, викладання лекційного матеріалу. Викладено динаміку змін навантаження на викладачів і студентів в процесі набуття досвіду дистанційного навчання. Описано етапи підготовки навчальних матеріалів, тестів і клінічних завдань для студентів. Розглянуто можливості застосування тестів бази КРОК-2 у процесі підготовки студентів до практичних занять. Подано варіанти перевірки знань, що отримані студентами при підготовці до практичних занять. В статті детально розглядаються можливості проведення практичних занять і викладання лекційного матеріалу на різних платформах, наведених в Інтернеті, можливості ідентифікації студентів, а також різноманітні форми спілкування студента та викладача. Також приділено увагу порядку та методиці прийняття у студентів відрізок занять, що були пропущені ще до періоду оголошення карантину. Кафедра педіатрії 1 та медичної генетики також ділиться досвідом проведення методичних засідань кафедри, студентського наукового гуртка та заходів з виховної роботи, що можуть мати місце в роботі кафедри під час карантинних заходів в умовах пандемії COVID-19.

Ключові слова: пандемія; дистанційна освіта; практичні заняття; лекції; власний досвід

Вступ

Дистанційне навчання в світі має досить тривалу історію. Перший заклад дистанційного навчання — Берлінський інститут іноземних мов — був заснований ще у 1856 р. Його засновники, викладачі іноземних мов Ч. Тусен і Г. Ланченштейн, здійснювали навчання студентів шляхом листування. Цей метод отримав тоді назву «corresponding learning» (навчання шляхом листування) [1].

Лондонський університет з 1858 року почав допускати до захисту дипломних робіт здобувачів, які навчались самостійно або за допомогою листування. Трохи

пізніше, у 1899 році, Королівський університет Канади започаткував заочне навчання студентів, і саме в цей час інший навчальний заклад, Вісконсинський міжнародний університет (США), почав вживати термін «distant education» (дистанційне навчання). Стрімкий розвиток дистанційне навчання отримало у другій половині XX століття, коли почали створюватися спеціалізовані національні та міждержавні заклади дистанційної освіти, що призвело до значного зростання обсягів дистанційного навчання [1, 2].

На початку XXI століття кількість закладів дистанційного навчання у світі перевищувала 1100. Осо-

бливістю сучасного типу дистанційного навчання в різних країнах є активне його застосування в розвитку університетів та їх міжнародній співпраці. Так, наприклад, Массачусетський технологічний інститут і Гарвардський університет у 2012 році створили власну платформу дистанційного навчання і розміщують на ній різноманітні курси. Оскільки освітня революція, що базується на комп'ютерній техніці та телекомунікаційних мережах, значно впливає на освітню галузь, увага навчальних закладів до дистанційного навчання посилюється. Завдяки впровадженню дистанційного навчання стало можливим створювати навчальні і наукові джерела, можливості яких у кілька разів перевищують такі в паперових носіїв інформації [1–5].

Завжди здавалось, що дистанційне навчання не може застосовуватись на клінічних кафедрах медичних вишів. Вважалось, що професію лікаря можна опанувати тільки переймаючи досвід своїх наставників біля ліжка хворого. І це дійсно так: неможливо стати лікарем, тільки вивчаючи підручники та вирішуючи тестові завдання [6].

Незважаючи на наші думки, пандемія COVID-19 внесла корективи в навчальні процеси, в тому числі і медичних вишів.

Згідно з Постановою Кабінету Міністрів України «Про запобігання поширенню на території України коронавірусу COVID-19» № 211 від 11.03.2020 р., листом МОН України № 1/9-154 від 11.03.2020 р., листом МОЗ України № 22-04/7148/2-20 від 12.03.2020 р. та наказом ректора № 50-ОД від 11.03.2020 р. всі кафедри Дніпропетровської медичної академії, в тому числі і кафедра педіатрії І та медичної генетики, з 12.03.2020 року першими серед вищих медичних навчальних закладів України розпочали дистанційне навчання студентів усіх курсів.

Мета роботи: подати досвід організації викладання педіатрії студентам 4-го року навчання дистанційним методом. В процесі організації навчального процесу в умовах карантину слід було вирішити декілька питань.

Результати та обговорення

Першим етапом стала розробка таких завдань, які б дозволили студентам в повному обсязі оволодіти теоретичним матеріалом за темою заняття, а викладачеві — оцінити проведену самостійно роботу та проінформувати студентів про допущені помилки, невідповідності, «білі плями» та «чорні діри», що з'явилися у знаннях після вивчення теми. Виникли питання щодо змісту завдань, їх кількості, змісту та формату. Було вирішено взяти за основу тестові завдання та клінічні завдання, що були розроблені для роботи студентів під час аудиторних занять і для самостійної роботи. Тестові завдання були такими, що включені до бази КРОК-2 та за рівнем складності можуть бути вирішені студентами на 4-му році навчання. Оскільки кількість таких тестів в базі КРОК-2 була обмеженою, було вирішено доповнити матеріал тестами, що були розроблені співробітниками кафедри. Крім того, студент повинен був вирішити клінічне завдання, що було проілюстроване

рентгенограмами, електрокардіограмами, результатами лабораторних та інструментальних досліджень. Кожному студенту пропонувалось індивідуальне завдання, ставлячи питання до якого ми намагалися перевірити якомога більше матеріалу, засвоєного студентом. Наприклад, вирішуючи клінічне завдання, студент мав відповісти, які етіологічні чинники призвели до розвитку захворювання, які патогенетичні зміни призвели до формування клінічних ознак захворювання, об'єднати клінічні ознаки в синдроми, призначити менеджмент хворого та дати рекомендації щодо подальшого ведення пацієнта. Крім того, студент повинен був оцінити результати додаткових обстежень. На першому етапі було вирішено обмежитись 20 тестовими завданнями та одним клінічним завданням за кожною темою, але в подальшому ми зрозуміли, що оптимальна кількість тестів має становити від 40 до 50 тестів різного ступеня складності і в ідеалі кожному студентові має бути надісланий власний варіант тестів. Звісно, таке формування завдань значно збільшує навантаження викладачів та потребує значного робочого таймінгу. Значно простіше використовувати платформи NOODLE або SOCRATIVE, коли студенти групи в час, що призначений викладачем, одночасно виконують тестові завдання онлайн. Це значно зменшує вірогідність обміну інформацією між студентами. Слід зауважити, що в цьому випадку можна обмежитись 20 тестовими завданнями за умови того, що для кожної групи студентів набір тестів змінюється. Можливою помилкою при цьому може бути різна «вартість» тестів, тому потрібно стежити за тим, щоб кожний набір тестів мав однакову складність.

Слід пам'ятати, що оцінювання є також складовою частиною навчального процесу. Тому дуже важливим було не тільки оцінити студента, а й також пояснити, які помилки були зроблені та чому. В перші тижні дистанційного навчання викладачі постійно знаходились на зв'язку зі студентами. Студенти мали можливість подзвонити або написати викладачеві, використовуючи системи Viber, WhatsApp, Telegram або електронну пошту, та поставити питання й отримати пояснення щодо своїх помилок. І це призвело до хаосу у роботі викладачів, тому що дзвінки та листи від студентів надходили протягом усього дня і студенти прагнули негайної відповіді. Робочий день викладача почав становити до 10 світових годин з огляду на те, що крім відповідей на запитання студентів слід було ще перевіряти виконані завдання та проводити лікувальну роботу.

На засіданні кафедри було запропоновано використовувати для дистанційного навчання платформи для проведення онлайн занять. Викладачами були обрані платформи Zoom та Skype як програми, що зазвичай застосовують для проведення онлайн конференцій.

Використання програм Zoom та Skype у дистанційному навчанні надало багато можливостей викладачам і студентам. По-перше, викладач отримав можливість відповідати на запитання студентів в режимі реального часу, і, оскільки студенти часто ставили однакові запитання, це значно скорочувало час, що викладач витрачав на відповіді. По-друге, робота над помилками, що

були допущені студентами при вирішенні тестових та клінічних завдань, проводилась одночасно з усіма студентами, і це дозволяло розпочати групову дискусію та опитування у режимі реального часу.

Викладач виводив на екран завдання та його вирішення, що було вже попередньо представлено одним зі студентів, та пропонував групі визначити правильність рішення. При цьому студенти могли ставити питання як студентіві, що представляв завдання, так і викладачеві. Викладач, у свою чергу, ставив студентам питання, що могли б допомогти у прийнятті правильного рішення.

Для розбору теми було достатньо вирішити 5 завдань.

В кінці заняття викладач виставляв загальну оцінку, що враховувала правильність вирішення завдань, правильність відповідей на поставлені викладачем запитання й активність участі студента протягом заняття.

По-третє, проведення занять в режимі онлайн дозволяло провести ідентифікацію студента та виключало можливість вирішення завдань для нього сторонньою особою.

Другим етапом роботи стала підготовка для студентів теоретичних матеріалів за кожною темою навчальної програми. Бібліотека Дніпропетровської медичної академії забезпечила для студентів доступ до матеріалів онлайн, і студенти мали змогу замовляти необхідні розділи підручника й отримувати скановані сторінки електронною поштою. Але через велику кількість запитів студенти не завжди отримували літературу вчасно, тому викладачі кафедри зробили вибірку й обробку матеріалів за кожною темою. Також на сайті кафедри було викладено багато посилань на ілюстративний матеріал, що розташований на платформах Інтернету та є у вільному доступі. Це дозволило візуалізувати практичний матеріал і зробити його більш доступним для вивчення.

Виникло також питання щодо викладання лекційного матеріалу. Викладання лекцій в режимі онлайн потребувало від лекторів значної переробки матеріалу, оскільки лекція онлайн на платформі Zoom обмежувалась 40 хвилинами, а враховуючи час на вітання, вступ, підсумки, ідентифікацію студентів, на викладення матеріалу залишалось близько 30 хвилин. Можна було розділити лекцію на частини, але, як показав досвід, це значно знижувало якість викладання матеріалу. Слід ще було враховувати психологічні фактори — роботу лектора перед камерою, відсутність зворотного зв'язку з аудиторією тощо. За технічної підтримки Дніпропетровської медичної академії лекції були записані на платформі Zoom та розміщені на сайті кафедри, з тим щоб студенти мали змогу при потребі їх передивлятися.

Деякі студенти мали пропущені практичні заняття. Слід зауважити, що від початку дистанційного навчання не було зафіксовано жодного пропущеного практичного заняття. Щодо пропусків занять, що були зроблені студентами ще до початку карантину, було вирішено дозволити відробки практичних занять у квітні, після закінчення карантинних заходів. Після подовження карантину на засіданні кафедри було прийняте

рішення про прийняття відробок онлайн. Студент виконує завдання за темою пропущеного заняття, а потім спілкується з викладачем на платформі Zoom або Skype. Розроблено графік, згідно з яким студенти можуть вийти на зв'язок з викладачем у визначені години. Одночасно на зв'язку з викладачем можуть знаходитись не більше трьох студентів, які мають однакову тему пропущеного заняття.

В умовах карантину методичні засідання кафедри також проводяться онлайн, з обговоренням проблем, що виникають в процесі дистанційного навчання, внесенням та затвердженням пропозицій щодо удосконалення процесу тощо.

На заняттях відведено час на виховну роботу. Викладачі постійно нагадують студентам про необхідність дотримуватись карантинних заходів, про захист групи ризику, розповідають про волонтерський рух, що активно розвивається в Дніпропетровській медичній академії. На сайті кафедри розміщена лекція завідувача кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, доктора медичних наук професора О.Є. Абатурова про особливості коронавірусу, патогенетичні особливості розвитку хвороби, можливості менеджменту та профілактики COVID-19. Інформація матеріалу постійно оновлюється.

Були також успішні спроби проведення засідань студентського наукового товариства онлайн, що отримали схвальні відгуки з боку студентів.

Висновки

Перший досвід, отриманий під час проведення дистанційного навчання, показав, що воно має свою нішу навіть у такій традиційно консервативній освіті, як медична. Звичайно це більшою мірою стосується безперервної післядипломної медичної освіти. Але й у викладанні клінічних предметів, зокрема педіатрії, можуть використовуватись елементи дистанційного навчання. Це може бути вирішення тестових завдань, дистанційні консультації викладачів або якийсь із елементів, що зараз опрацьовуються кафедрами. Дійсно те, що дистанційне навчання в галузі охорони здоров'я тільки розпочалось, і цей метод навчання має великий потенціал.

На підставі результатів, що отримані на даному етапі дистанційного навчання у вищих медичних закладах, ми пропонуємо низку питань, на які повинні відповісти викладачі вищої школи, щоб збільшити ймовірність того, що розроблені інструменти дистанційного навчання будуть сприйматися як корисна й ефективна можливість доповнення існуючих моделей керівництв з розробки освітнього курсу (такого, наприклад, як курс педіатрії).

Слід зауважити, що елементи дистанційного навчання в будь-якому випадку слід розглядати як частину всього процесу розробки навчального плану, а не його заміну.

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

Список літератури

1. Пилаєва Т. Історія розвитку дистанційної освіти в світі. Наук. записки Кіровоградського державного педагогічного університету імені Володимира Винниченка. Сер.: Педагогічні науки. 2016. Вип. 147. С. 114-118.
2. Пилаєва Т.В., Яценко В.В. Інтернаціоналізація вищої освіти: теоретичний аспект. Збірник наукових праць Херсонського державного університету. Педагогічні науки. 2017. Вип. 80(3). С. 31-36.
3. McCutcheon L.R.M., Alzghari S.K., Lee Y.R., Long W.G., Marquez R. Interprofessional education and distance education: A review and appraisal of the current literature *Curr. Pharm. Teach. Learn.* 2017 Jul. 9(4). P. 729-736. doi: 10.1016/j.cptl.2017.03.011.
4. Pate K.A., Pate A.N., Sampognaro L.A., Brady J.H., Caldwell D.J. Design, implementation, and evaluation of an online elective course on current topics in pharmacy. *Curr. Pharm. Teach. Learn.* 2017 Jul. 9(4). P. 528-536. doi: 10.1016/j.cptl.2017.03.008.
5. Bin Mubayrik H.F. Exploring Adult Learners' Viewpoints and Motivation Regarding Distance Learning in Medical Education. *Adv. Med. Educ. Pract.* 2020 Feb 19. 11. P. 139-146. doi: 10.2147/AMEP.S231651.
6. Wong G., Greenhalgh T., Pawson R. Internet-based medical education: a realist review of what works, for whom and in what circumstances. *BMC Med. Educ.* 2010 Feb 2. 10. 12. doi: 10.1186/1472-6920-10-12.

Отримано/Received 20.04.2020

Рецензовано/Revised 28.04.2020

Прийнято до друку/Accepted 11.05.2020 ■

Information about authors

A.E. Abatur, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

O.A. Agafonova, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Абатуров А.Е., Агафонова Е.А.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

Опыт дистанционного преподавания педиатрии студентам четвертого курса в медицинских вузах Украины в условиях пандемии COVID-19

Резюме. Статья посвящена опыту дистанционного преподавания педиатрии студентам 4-го курса медицинского факультета на кафедре педиатрии 1 и медицинской генетики Днепропетровской медицинской академии в условиях карантина вследствие пандемии COVID-19. Внимание учебных заведений к дистанционному обучению повысилось в последнее время, благодаря внедрению дистанционного обучения стало возможным создавать учебные и научные источники, возможности которых в несколько раз превышают таковые бумажных носителей информации. Клинические кафедры медицинских вузов получили возможность распространить свой опыт в применении новейших информационных технологий и впервые ввести преподавание онлайн клинических дисциплин. В статье описан опыт подготовки и проведения практических занятий, изложения лекционного материала. Изложена динамика изменений нагрузки на преподавателей и студентов в процессе приобретения опыта дистанционного обучения. Описаны этапы подготовки учебных материалов, тестов и клинических задач для студентов.

Рассмотрены возможности применения тестов базы КРОК-2 в процессе подготовки студентов к практическим занятиям. Представлены варианты проверки знаний, полученных студентами при подготовке к практическим занятиям. В статье подробно рассматриваются возможности проведения практических занятий и изложения лекционного материала на различных платформах, представленных в Интернете, возможности идентификации студентов, а также различные формы общения студента и преподавателя. Также уделено внимание порядку и методике принятия у студентов отработок занятий, которые были пропущены до времени объявления карантина. Кафедра педиатрии 1 и медицинской генетики также делится опытом проведения методических заседаний кафедры, работы студенческого научного кружка и мерами по воспитательной работе, которые могут иметь место в работе кафедры во время карантинных мер в условиях пандемии COVID-19.

Ключевые слова: пандемия; дистанционное образование; практические занятия; лекции; собственный опыт

O.E. Abatur, O.O. Agafonova

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Experience of distance teaching of pediatrics to the fourth year students in medical higher education institutions of Ukraine in the conditions of the COVID-19 pandemic

Abstract. The article deals with the experience of remote teaching of pediatrics to the fourth year medical students at the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics of Dnipropetrovsk Medical Academy in quarantine time due to the COVID-19 pandemic. The attention of educational institutions to distance learning has increased; due to the introduction of remote teaching it became possible to create educational and scientific sources that are several times greater than the capabilities of paper media. Clinical departments of medical universities have the opportunity to expand their experience in the application of the latest information technologies and for the first time to introduce the teaching of online clinical disciplines. The article describes the experience of preparing and conducting practical classes, teaching lecture material. The dynamics of changes in the load on teachers and students in the process of gaining distance learning experience is described. The stages of preparation of educational materials, tests and clinical tasks for students are described.

Possibilities of using tests from KROK-2 base in the preparation of students for practical sessions are considered. Options for testing the knowledge obtained by students during preparation for practical classes are presented. The article examines in detail the possibilities of conducting practical classes and lecturing on various platforms presented on the Internet, the possibility of identifying students, as well as various forms of communication between student and teacher. Attention is also paid to the procedure and methods of accepting students' classes, which were missed before the quarantine period. The Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics also shares the experience of conducting methodological meetings of the department, student research group and educational activities that may also take place in the work of the department during quarantine measures in the COVID-19 pandemic.

Keywords: pandemic; distance education; practical classes; lectures; own experience



XI Міжнародний медичний форум

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

16–18 вересня 2020 року

 Виставковий центр ACCO International
Україна, м. Київ, проспект Перемоги, 40-Б



IX Міжнародний медичний конгрес

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ
У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

XI Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації»

16–18 вересня 2020 року відбудеться довгоочікувана подія у сфері охорони здоров'я України — XI Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації».

**Відтепер зустрічаємося у виставковому центрі ACCO International,
м. Київ, проспект Перемоги, 40-Б, ст. метро «Шулявська», парк ім. О.С. Пушкіна**

Форум — визнаний діловий майданчик, який щороку є місцем зустрічі керівників закладів охорони здоров'я всіх форм власності, директорів і їх заступників, вчених і лікарів різних спеціальностей, розробників нових технологій і IT-програм, виробників і постачальників обладнання, інструментарію, товарів медичного призначення, фармацевтичної продукції для медичних закладів.

Насичена наукова програма та спеціалізовані виставки Форуму — це можливість обмінятися досвідом і підвищити кваліфікацію; почути про новинки й побачити їх на власні очі, протестувати й ознайомитися з особливостями їх практичного застосування в роботі.

За 10 років Форум відвідало понад **100 000 фахівців** з усіх куточків України та зарубіжних країн. Відбулося понад **700 конференцій**, симпозіумів, семінарів, майстер-класів. Власним досвідом і цінними порадами з учасниками поділилися понад **5000 авторитетних спікерів**.

Організують Міжнародний медичний форум Національна академія медичних наук України, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, група компаній LMT, ТОВ «Експофорум». **Співорганізатор:** Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. Захід проводиться за **підтримки** Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації.

До підготовки й інформаційного наповнення заходу також долучилися медичні асоціації, громадські

об'єднання, вищі медичні навчальні заклади, ЗМІ України та зарубіжжя.

Генеральний партнер Форуму — CANON.

Офіційний партнер Форуму — Український медичний клуб.

Партнери-учасники: Amed, Heaco, ISTL, Philips, Protech Solution Ukraine, RH, «Амбулаторія.com», «Віола Медтехніка», компанія «Кінд», «Мед Ексім», «Модем 1», «УКРОРГСИНТЕЗ», «ХЛР» та інші.

Експозиційна частина Форуму буде представлена провідними компаніями ринку охорони здоров'я України та зарубіжжя. За 10 років у Форумі взяли участь понад 2400 експонентів.

Міжнародна виставка охорони здоров'я MEDICAEXPO

Буде представлено повний спектр обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення від українських і зарубіжних компаній, а саме:

- медична техніка, лікувальне й діагностичне обладнання;
- обладнання, технології і витратні матеріали для радіології та ультразвукової діагностики;
- обладнання та технології для медичної і фізичної реабілітації;
- медичні меблі, інжинірингові та комплексні рішення, технології чистих приміщень для медичних закладів;
- клінінг, стерилізація і дезінфекція;
- спецодяг і засоби індивідуального захисту;

- витратні матеріали, медичні вироби одноразового використання;
- інформаційні й телекомунікаційні технології для медичних закладів.

Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO

На цьому майданчику презентуватимуть лікарські препарати, парафармацевтичну продукцію, медичні вироби. Також відвідувачі отримають можливість дізнатися про комплексне оснащення аптек, послуги для фармацевтичного ринку.

Форум на три дні перетвориться на захід, де відбудеться все найцікавіше, що стосується медицини. Традиційно під час Форуму налагоджуються бізнес-зв'язки, формуються спільноти за інтересами, проводяться експертні консультації щодо використання обладнання в практиці.

IX Міжнародний медичний конгрес: актуальні питання сьогодення

У рамках IX Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» обговорюватимуться інноваційні розробки для профілактики, діагностики й лікування, що найближчим часом посядуть гідне місце у вітчизняній медичній практиці.

Конгрес — це міжнародна міждисциплінарна платформа для підвищення кваліфікації, навчання, де використовуються різні формати: симпозиуми, конференції, круглі столи, семінари, майстер-класи.

Організатори, співорганізатори та партнери Конгресу: медичні установи МОЗ України, науково-дослідні інститути НАМН України, кафедри НМАПО імені П.Л. Шупика, авторитетні асоціації та об'єднання, медичні установи Міністерства оборони України, вищі медичні навчальні заклади, установи післядипломної освіти та багато інших.

Тематичні напрями Конгресу:

- організація і управління охороною здоров'я;
- приватна медицина;
- радіологія: ультразвукова діагностика, конвенціональна рентгенодіагностика, променева діагностика, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, променева терапія, ядерна медицина, радіаційна безпека;
- загальна практика — сімейна медицина;
- терапія, кардіологія, неврологія, гастроентерологія;
- медицина невідкладних станів і медицина катастроф;
- військова медицина;

Зареєструйтеся на сайті — отримайте безкоштовне запрошення на заходи Форуму!

<http://medforum.in.ua/zakazat-priglasitelnyj/>

Зустрічаємося 16–18 вересня 2020 року у виставковому центрі ACCO International, м. Київ, проспект Перемоги, 40-Б, ст. метро «Шулявська», парк ім. О.С. Пушкіна.

З питань участі у виставках:

Тел.: +380 (44) 206-10-16, 206-10-98

E-mail: med@lmt.kiev.ua; pharm@lmt.kiev.ua

- хірургія, нейрохірургія, кардіохірургія;
- травматологія та ортопедія;
- фізична терапія та медична реабілітація;
- медичні інформаційні системи і технології;
- функціональна діагностика;
- онкологія;
- акушерство і гінекологія, репродуктологія;
- сестринська справа;
- організація і управління фармацією.

MEDZOOM: акцент на досвід і професіоналізм

Традиційно під час Форуму працюватимуть освітні школи та майстер-класи, які передбачають тестування обладнання й консультації з перших вуст, а саме:

- школа керівника закладу охорони здоров'я;
- Всеукраїнська школа ультразвукової та функціональної діагностики;
- терапевтична школа;
- школа екстреної медичної допомоги;
- школа реабілітаційної терапії;
- школа медсестринства.

Конгрес внесено до «Ресестру з'їздів, конгресів, симпозиумів і науково-практичних конференцій, які проводимуться у 2020 році», затвердженого НАМН і МОЗ України. Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримають **СЕРТИФІКАТИ** про підвищення кваліфікації, які дають бали за критеріями нарахування балів безперервного професійного розвитку.

Паралельно з Форумом відбуватимуться:

Міжнародний форум «Менеджмент в охороні здоров'я». На цьому майданчику зустрінуться представники органів влади, керівники державних і приватних медичних закладів, головні лікарі та їх заступники, власники й представники бізнесу, міжнародні експерти. Вони обговорюватимуть новації, обмінюватимуться досвідом щодо того, як адаптуватися до нових умов і налагодити якісну роботу під час реформування галузі. Буде гаряче, цікаво й конструктивно.

IX Міжнародна виставка медичного та оздоровчого туризму, SPA&Wellness — Healthcare Travel Expo — виставка медичного туризму України, яка об'єднує лідерів галузі й дозволяє налагоджувати довгострокове співробітництво на професійному міжнародному рівні, обмінюватися досвідом, підвищувати кваліфікацію фахівців за кордоном. У рамках виставки будуть представлені національні експозиції різних країн, провідні клініки, медичні й реабілітаційні центри, санаторно-курортні установи, SPA&Wellness курорти.

WWW.MEDFORUM.IN.UA ■

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://childshealth.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors), а також з урахуванням вимог Наказу № 1112 («Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук») та вимог до видань, що включені до «Переліку наукових фахових видань України» згідно з Наказом № 1111 від 17.10.2012 р. Міністерства освіти та науки, молоді та спорту України.

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. РУКОПИС

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, і/або російською, і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються трьома мовами (українською, російською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається через форму надання рукопису на сайті <http://childshealth.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед цим необхідно зареєструватися на сайті як автор (головне меню, пункт «Зареєструватися»). Також можна надіслати статтю на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді єдиного файла, що містить всі необхідні елементи (титольний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність

конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи можна оформити у вільній формі та прикріпити у відповідному полі у формі надання рукопису або прислати в електронному (відсканованому) вигляді на електронну адресу редакції разом із статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПИСУ

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури;
- повна інформація про авторів **англійською мовою** (ім'я, прізвище, посада, кафедра (відділ), установа, місто, країна, ORCID iD).

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською, російською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;
- П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;
- повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;
- контактна інформація автора, відповідального за листування (російською/українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється трьома мовами (українською, російською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдавайтеся до дослівного перекладу російськомовного (україномовного) варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або не менше 1800 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в російськомовному (україномовному) варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англійськомовному: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИHЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне на одного. В англійському тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виноску і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською, російською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://childshealth.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або змінити їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організацій, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Пристатейний список літератури. Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з наказом ДАК та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, тому необхідно подати список літератури в двох варіантах — згідно з вимогами ДАК України (ДСТУ 8302:2015) та символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM).

Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://childshealth.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовання або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародно-

му науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery>, <https://scholar.google.com.ua> або <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з Наказом ДАК України та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, у зв'язку з чим його необхідно обов'язково подавати у 2 варіантах:

1. Список літератури згідно з вимогами ДАК України оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання».

2. References має бути оформлений символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. ПЛАГІАТ І ВТОРИННІ ПУБЛІКАЦІЇ

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://www.plagiarisma.net/> (для англійськомовних текстів). Також можна використовувати програму Advego plagiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати
на електронну адресу редакції:

medredactor@i.ua

(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!),

або головного редактора (Абатуров Олександр Євгенович):
alexabatur@i.ua,

або відповідального секретаря (Борисова Тамара Петрівна):
toma.inform@gmail.com,

або через форму надсилання рукопису на сайті

<http://childshealth.zaslavsky.com.ua>
(пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед тим, як користуватися даною формою, необхідно зареєструватися на сайті як автор (пункт «Зареєструватися»). ■

Якщо ви хочете придбати одну з книг післяплатою, вам треба зателефонувати до нас в інтернет-магазин і зробити замовлення:
+380 (44) 223-27-42, +380 (67) 325-10-26.

Книги можна придбати у фірмовому магазині медичної літератури «БУКВАМЕД»:

Київ, 04112, вул. Дорогожицька, 9, НМАПО ім. П.Л. Шупика
Телефони: +380 (44) 353-72-45, +380 (99) 095-24-94, +380 (98) 761-70-10.

Докладніше про книги на сайті WWW.BOOKVAMED.COM.UA

ПЕДІАТРІЯ		
П02162	36 и 6 вопросов о температуре. Как помочь ребенку при повышении температуры тела: книга для мам и пап / Е.О. Комаровский. — 160 с.	51,00
П02226	Propaedeutics of children's diseases and nursing of the child / Т. Капитан. — 808 с.	760,00
П02035	Амбулаторно-поликлиническая педиатрия, гриф УМО. — 464 с.	209,00
П02208	Анестезиология и интенсивная терапия детского возраста / Курек В.В.	621,00
П02227	Аномалии речевого развития ребенка / Визель Т.Г. — 48 с.	50,00
П02261	Антивирусные препараты в практике педиатра: справочник / Ершов Ф.И., Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. — 340 с.	336,00
П02115	Антигомотоксическая терапия распространенных заболеваний у детей (справочное пособие для врачей). Часть 1 / Под редакцией С.П. Кривоустова, Б.К. Шамугия. — 144 с.	64,00
П02116	Антигомотоксическая терапия распространенных заболеваний у детей (справочное пособие для врачей). Часть 2 / Под редакцией С.П. Кривоустова, Б.К. Шамугия. — 248 с.	64,00
П02209	Болезни органов пищеварения у детей при хеликобактериозе / Щербаков П.Л., Корсунский А.А., Исаков В.А.	161,00
П02048	Болезнь Крона у детей / Л.Н. Мазанкова.	64,00
П02242	Внутрішньоутробні інфекції. Епідеміологія, клініка, діагностика та сучасні принципи терапії у вагітних жінок та дітей / Ю.П. Ткаченко, Г.О. Леженко и др. — 144 с.	70,00
П02138	Гигиена детей и подростков. Руководство к практическим занятиям: учебное пособие / Кучма В.Р., Ямщикова Н.Л., Барсукова Н.К. и др. — 560 с.	378,00
П02137	Гигиена детей и подростков: учебник / Кучма В.Р. — 480 с.	351,00
П02254	Гипобаротерапия при аллергопатологии у детей / Воляник М. — 96 с.	86,00
П02194	Детская кардиология и ревматология: Практическое руководство / Под общ. ред. Л.М. Беляевой.	460,00
П02181	Детская неврология / Бадалян Л.О. — 608 с.	594,00
П02233	Детская оториноларингология: учебник (2-е изд., перераб. и доп.) / Богомилский М.Р., Чистякова В.Р. — 576 с.	558,00
П02247	Детская психиатрия: Учебник для мед. вузов IV ур. аккред. Утверждено МОН и МЗ / Кожина Г.М., Мишиев В.Д., Коростий В.И. и др. — 416 с.	168,00
П02200	Детская реабилитология: учебное пособие (3-е изд., перераб. и доп.) / Лильин Е.Т., Доскин В.А. — 640 с.	446,00

Докладніше про книги на нашому сайті WWW.BOOKVAMED.COM.UA

П02140	Детские болезни / Лиссойер Т., Клэйден Г. — 592 с.	1013,00
П02129	Диагностика и лечение неотложных состояний у детей: Учебное пособие (2-е изд., доп.) / А.П. Волосовец, Н.В. Нагорная, С.П. Кривоустов и др. — 160 с.	60,00
П02217	Диспластический коксартроз у детей и подростков (клиника, патогенез, хирургическое лечение) / М.М. Камоско, А.Г. Баиндурашвили. — 200 с.	120,00
ТЕРАПІЯ, СІМЕЙНА МЕДИЦИНА		
T01268	Актуальні питання алергології у практиці сімейного лікаря / Кузнецова Л.В., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 322 с.	150,00
T01265	Актуальні питання геронтології і геріатрії у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Стаднюк Л.А. и др. — 528 с.	150,00
T01267	Актуальні питання медицини невідкладних станів у практиці сімейного лікаря / Зозуля І.С. — 122 с.	80,00
T01264	Актуальні питання педіатрії у практиці сімейного лікаря / Бережной В.В. — 342 с.	80,00
T01269	Актуальні питання фтизіатрії у практиці сімейного лікаря / Фещенко Ю.І., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 166 с.	100,00
T01113	Алгоритмы диагностики / С.С.Вялов. — 128 с.	100,00
T01229	Алкоголизм, табакокурение, игромания, панические атаки - ушная иглотерапия и психотерапия / Я.С. Песиков. — 260 с.	400,00
T01195	Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания: руководство / Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. — 480 с.	564,00
T01126	Антибактериальная терапия в медицине критических состояний (2-е изд., исправ. и доп.) / В.И. Черный, А.Н. Колесников, И.В. Кузнецова и др. — 392 с.	100,00
T01203	Атлас и основы классической иглотерапии / Я.С. Песиков. — 220 с.	300,00
T01202	Атлас и основы клинической ушной иглотерапии / Я.С. Песиков. — 352 с.	400,00
T01210	Атлас клинической медицины. Внешние признаки болезней: руководство / Томилов А.Ф. — 176 с.	702,00
T01205	Болезнь Гоше / Лукина Е.А. — 64 с.	124,00
T01199	Боли в животе / Ивашкин В.Т. — 112 с.	238,00
T01026	Бронхит (механизмы хронизации, лечение, профилактика). — 178 с.	61,00
T01232	Ведення випадку туберкульозу: навчальний посібник для лікарів-інтернів та курсантів / С.М. Лепшина. — 255 с.	100,00
T01104	Внелабораторная диагностика и врожденные заболевания в работе врача общей практики: Учебное пособие / Под ред. Ф.Н. Гильмияновой. — 190 с.	173,00
T01017	Внутренние болезни (4-е изд.) / Под ред. С.И. Рябова.	289,00
T01130	Внутренние болезни. 333 тестовые задачи и комментарии к ним: учебное пособие (2-е изд., перераб. и доп.) / Дворецкий Л.И., Михайлов А.А., Стрижова Н.В., Чистова В.С. — 160 с.	135,00
T01062	Внутренние болезни. В 10 томах. Книга 1. Введение в клиническую медицину. Основные синдромы. Гриф УМО / Т.Р. Харрисон. — 461 с.	304,00
T01064	Внутренние болезни. В 10 томах. Книга 6. Эндокринные болезни и нарушения обмена веществ / Т.Р. Харрисон. — 415 с.	304,00
T01131	Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по госпитальной терапии: учебное пособие / Ананченко В.Г. и др. — 456 с.	351,00
T01132	Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по факультетской терапии: учебное пособие / Абрамова А.А. и др. — 640 с.	466,00
T01040	Внутренние болезни. Система органов пищеварения / Г.Е. Ройтберг. — 560 с.	668,00
T01201	Внутренние болезни: Справочник практикующего врача / Тополянский А.В. — 816 с.	454,00

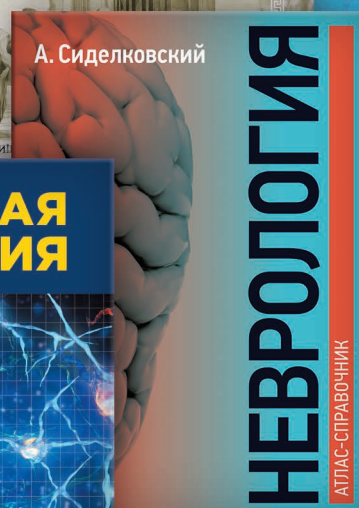
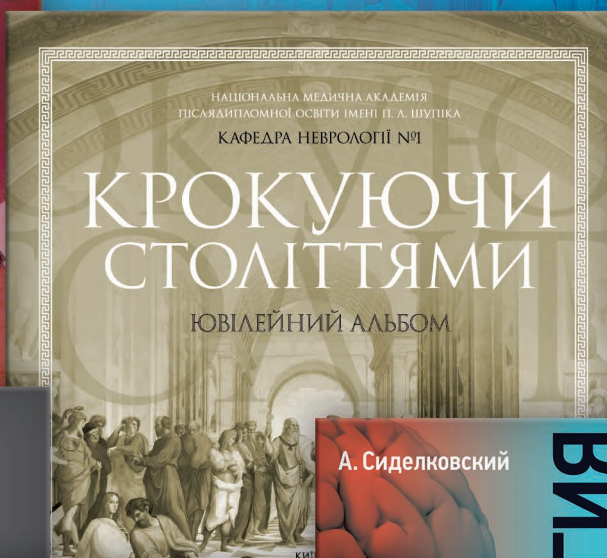
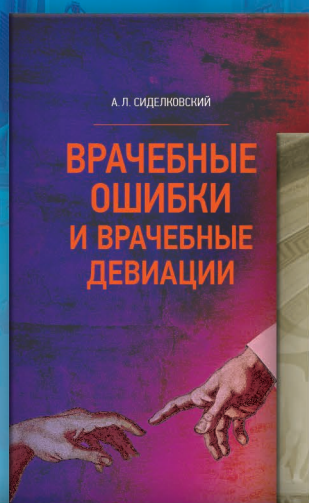
**Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВАМЕД»
на сайті: www.bookvamed.com.ua**



АКСИМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

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



AKSIMEД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

Отривін

**ДІЄ ЗА 2 ХВИЛИНИ
ТА ПРОТЯГОМ
12 ГОДИН***



**ЗАКЛАДЕНІСТЬ
НОСА**



**АЛЕРГІЧНИЙ
РИНІТ**



СИНУСИТ

- Полегшує дихання **НА 50%** протягом декількох хвилин¹
- Не зафіксовано випадків медикаментозного риніту при використанні під час застуди протягом 10 днів²
- Містить охолоджувальні ароматичні речовини, які допомагають покращити відчуття прохідності повітря через ніс³⁻⁵



ШВЕЙЦАРСЬКА ЯКІСТЬ

Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією до медичного застосування лікарського засобу.

*Дія препарату розпочинається протягом 2 хвилин після застосування та зберігається до 12 годин згідно з інструкцією до застосування. ОТРИВІН З МЕНТОЛОМ ТА ЕВКАЛІПТОМ, спрей назальний, дозований 0,1%, Р.П. МОЗ України №UA/5416/01/01, Наказ №273 від 28.03.2016. 1. ECCLES R, ET AL. AM J RHINOL 2008;22:491-496. 2. GRAFF, ECCLES R, CHEN S. EFFICACY AND SAFETY OF INTRANASAL XYLOMETAZOLINE AND IPRATROPIUM IN PATIENTS WITH COMMON COLD. EXPERT OPIN PHARMACOTHER. 2009;10(5):889-908. 3. EUCALYPTUS. EHRLICH S, 2011. AVAILABLE AT: [HTTP://AVERAORG.ADAM.COM/CONTENT.ASPX?PRODUCTID=107&PID=33&GID=000241](http://averaorg.adam.com/content.aspx?productid=107&pid=33&gid=000241) [LAST ACCESSED 4 APR 2012]. 4. CERMELLI C, FABIO A, FABIO G, QUAGLIO P. EFFECT OF EUCALYPTUS ESSENTIAL OIL ON RESPIRATORY BACTERIA AND VIRUSES. CURR MICROBIOL 2008; 56:89-92. 5. BURROW A, ECCLES R, JONES A. THE EFFECTS OF CAMPHOR, EUCALYPTUS AND MENTHOL VAPOUR ON NASAL RESISTANCE TO AIRFLOW AND NASAL SENSATION. ACTA OTOLARYNGOL 1983; 96(1-2):157-161.

Імпортер та уповноважена організація в Україні: ТОВ «ГлаксоСмітКлайн Хелскер Юкрейн Т.О.В.», Україна. Адреса: 02152, м. Київ, проспект Павла Тичини, 1-В. Тел. (044) 585-51-85, e-mail: oax70065@gsk.com. Торгові марки належать або використовуються за ліцензією групою компаній GSK. ©2018 група компаній GSK або їх ліцензіар. Інформаційний матеріал PM-UA-OTRI-20-00001. Дата виготовлення матеріалу: лютий 2020 р.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ В РАМКАХ СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ЗАХОДІВ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ