



ДУ «ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ
ХВОРОБ ім. Л. В. ГРОМАШЕВСЬКОГО НАМН УКРАЇНИ»



П ревензивна М едицина

ТЕОРІЯ І ПРАКТИКА

1 (5) / 2024

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ ○ БІОБЕЗПЕКА ○ ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ○ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

ВІД ЕПІДЕМІЙ МИНУЛОГО ДО СЬОГОДЕННЯ І ХВОРОБИ X,
ДОСВІД БОРОТЬБИ ТА СУЧАСНІ ВИКЛИКИ

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ЗАХВОРЮВАННЯ, ПІДОЗРІЛОГО
НА ХВОРОБУ ЛАЙМА, З НЕЗВИЧАЙНИМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ
СЕРОЛОГІЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ

МАТЕРІАЛИ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ
«АКТУАЛЬНІ ІНФЕКЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ. СУЧАСНІ АСПЕКТИ
КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ»

ПРОТЕФЛАЗІД®

Пряма протівірусна дія на збудники ГРВІ та грипу, в т.ч. на коронавірус SARS-CoV-2^{1,2}



Флакони 30 мл

Флакони 50 мл

НОВИНКА

**ВИГІДНА
ПРОПОЗИЦІЯ
для лікування
ГРВІ та грипу***



Флакони 10 мл

- ▶ **ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі)** — лікарський протівірусний препарат **ПРЯМОЇ ДІЇ** (код АТХ J05A X)¹
- ▶ **ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі)** — **доведено протівірусну дію на збудники ГРВІ, серед них й на збудника COVID-19 — коронавірус SARS-CoV-2^{1,2}**
- ▶ Інформація про специфічну протівірусну дію протекфлазиду на SARS-CoV-2 внесена до Інструкції для медичного застосування ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) відповідно до Наказу МОЗ України №1680 від 06.08.2022¹

ВАЖЛИВО!

- **ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) при вагітності:** клінічний досвід застосування препарату у I–III триместрах вагітності та в період годування груддю **негативного впливу не виявив¹**
- **ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) застосовують дітям від народження¹**
- **ПРОТЕФЛАЗІД** пригнічує реплікацію не тільки вірусів грипу і коронавірусів SARS-CoV-2, а й інших ДНК- та РНК-вірусів¹, що дає можливість при COVID-19 запобігти вірусній ко-інфекції та активізації хронічних вірусних інфекцій, які можуть значно ускладнити перебіг захворювання та погіршити прогноз одужання

* Йдеться про те, що згідно з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Протекфлазид®, флакона Протекфлазиду краплі 10 мл достатньо для лікування однієї дорослої людини при ГРВІ та грипі протягом 8 днів, при цьому його ціна є меншою порівняно з Протекфлазидом краплі 30 мл та 50 мл.

ПРОТЕФЛАЗІД® краплі

Інформація на підставі інструкції для медичного застосування лікарського засобу Протекфлазид (зі змінами відповідно до Наказу МОЗ України №1680 від 06.08.2021)

Склад: 1 мл крапель містить 1 мл рідкого екстракту Протекфлазид (вміст флавоноїдів не менше 0,32 мг/мл у перерахунку на рутин, вміст карбонових кислот не менше 0,30 мг/мл у перерахунку на яблучну кислоту) із трави Шучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та трави Війника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.) (1:1). Розчинник екстракції: етанол 96%.

Фармакологічна група. Протівірусні засоби прямої дії. Код АТХ J05A X.

Фармакокінетика. Флавоноїди, які входять до складу препарату, пригнічують реплікацію ДНК- та РНК-вірусів як *in vitro*, так і *in vivo*. При проведенні доклінічних та клінічних досліджень виявлена та доведена протівірусна дія препарату щодо вірусів герпесу, гепатитів, папіломавірусів, ВІЛ-інфекції, грипу та гострих респіраторних інфекцій.

Доведено, що механізм прямої протівірусної дії полягає в інгібуванні вірусспецифічних ферментів — ДНК- та РНК-полімерази, тимідинкінази, зворотної транскриптази, 3СL-протеази та нейрамінідази.

Протекфлазид:

• **інгібує активність 3СL-протеази коронавірусу SARS-CoV-2 та РНК-полімерази РНК-вмісних вірусів** (до яких належить SARS-CoV-2);

• в доклінічних дослідженнях *in vitro* на культурах клітин мавпи (Vero E6) та людини (A549/ACE2) **показана специфічна протівірусна дія препарату на пандемічний коронавірус людини SARS-CoV-2 — з високим ступенем пригнічення реплікації вірусу.**

Препарат має імунотропні властивості. Захищає слизові оболонки, нормалізує показники місцевого імунітету (лактоферин, секреторний імуноглобулін А, лізоцим та С₃ компонент комплекменту).

Встановлено, що препарат є індуктором синтезу ендогенних α- та γ-інтерферонів до фізіологічно активного рівня, що підвищує неспецифічну резистентність організму до вірусної та бактеріальної інфекції.

Клінічні дослідження показали, що за умови щоденного прийому згідно з віковими дозами та схемами застосування препарат не чинить імуноотоксичної дії та не викликає рефрактерності (гіперреактивності) імунної системи: не спостерігається пригнічення синтезу α- та γ-інтерферонів, що дає можливість, у разі потреби, застосовувати препарат протягом тривалого часу.

Препарат має антиоксидантну активність, інгібує перебіг вільнорадикальних процесів, тим самим запобігає накопиченню продуктів перекисного окислення ліпідів, посилюючи антиоксидантний статус клітин, зменшує інтоксикацію, сприяє відновленню організму після перенесеної інфекції та адаптації до несприятливих навколишніх умов.

Препарат є модулятором апоптозу, підсилює дію апоптозіндукуючих речовин та активує каспазу 9, чим сприяє елімінації уражених вірусом клітин та первинній профілактиці виникнення хронічних захворювань на фоні латентних вірусних інфекцій.

Препарат попереджає рецидиви захворювання та пролонгує період ремісії.

Показання. Лікування та профілактика грипу та інших ГРВІ, в тому числі пандемічних штамів грипу.

Лікування захворювань та профілактика рецидивів, спричинених вірусами простого герпесу (*Herpes simplex*) 1-го та 2-го типу; вірусами оперізувального герпесу та вітряної віспи (*Herpes Zoster*, 3-й тип); вірусами герпесу 4-го типу (вірус Епштейна-Барр), гострої та хронічної активної форм; вірусами герпесу 5-го типу (цитомегаловірус).

У складі комплексного лікування вірусних, бактеріальних, грибкових інфекцій, їх асоціацій (хламідії, мікоплазми, уреоплазми тощо).

Етіотропна терапія легких та середніх форм дисплазії шийки матки (CIN1 та CIN2), спричиненої папіломавірусною інфекцією, в тому числі онкогенними штамми. У складі комплексної терапії інших форм захворювань, викликаних папіломавірусною інфекцією, в тому числі онкогенними штамми.

Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виразка шлунка або дванадцятипалої кишки.

Спосіб застосування та дози. Перед використанням флакон необхідно збовтати.

Препарат дозують за допомогою крапельниці. Необхідну кількість препарату накапати у воду (об'єм — 1–2 столові ложки), приймати за 10–15 хвилин до їди.

Схема прийому препарату Протекфлазид®, крапель, залежно від віку пацієнта

| Вік (роки) | Доза (краплі) та кратність прийому на добу |
|------------------------------------|--|
| від народження до 1 року | 1 крапля на добу |
| 1–2 роки | 1 крапля 2 рази на добу |
| 2–4 роки | 2 краплі 2 рази на добу |
| 4–6 років | 4 краплі 2 рази на добу |
| 6–9 років | 9 крапель 2 рази на добу |
| 9–12 років | 10 крапель 2 рази на добу |
| Діти віком від 12 років та дорослі | 12–15 крапель 2 рази на добу |

Тривалість застосування препарату Протекфлазид® залежить від показань та перебігу захворювання.

Для лікування грипу та інших ГРВІ препарат застосовують від 5 до 14 днів залежно від перебігу захворювання. З профілактичною метою препарат приймають 2–4 тижні в дозі, яка становить половину лікувальної дози. Під час епідемії прийом препарату можна продовжити до 6 тижнів.

Для лікування та профілактики рецидивів герпетичного гінгівостоматиту, фаринготонзиліту, вітряної віспи; для комплексного лікування вірусних, бактеріальних, грибкових інфекцій та їх асоціацій; для запобігання вірусним та бактеріальним інфекціям, які виникають у пацієнтів з недостатньою функцією імунної системи рекомендовано приймати препарат протягом 1-го місяця.

Для лікування герпетичної екеми та герпетичного везикулярного дерматиту (в комплексі з місцевим застосуванням розчину); герпетичного менінгіту та енцефаліту; герпетичного ураження очей; генітального герпесу; для лікування оперізувального герпесу (*Herpes zoster*); гострої та хронічної активної форми вірусної інфекції Епштейна-Барр; цитомегаловірусної хвороби; папіломавірусної інфекції (в комплексі з місцевим застосуванням розчину) рекомендовано приймати препарат протягом 3–х місяців без перерви.

При рецидивному перебігу інфекцій курс лікування препаратом проводить 1–2 рази на рік за рекомендацією лікаря.

Побічні реакції. Алергічні реакції: в осіб із підвищеною чутливістю можливі реакції гіперчутливості. Рідко можуть виникати алергічні реакції, включаючи еритематозні висипання, свербіж. З боку травної системи: спостерігаються поодинокі випадки шлунково-кишкових розладів, зокрема біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея. У пацієнтів з хронічним гастродуоденітом можливе загострення гастродуоденіту, виникнення гастроєзофагеального рефлюксу (рефлюкс-езофагіту). **Загальні розлади:** у поодиноких випадках можливий головний біль, загальна слабкість, транзиторне підвищення температури тіла до 38 °C на 3–10-й день терапії препаратом. **Лабораторні показники:** при лікуванні вірусних гепатитів у 10–15% хворих із вираженим цитолітичним синдромом спостерігається підвищення активності амінотрансфераз (рідше — рівня білірубіну). **Місцеві реакції:** при місцевому застосуванні можлива поява печіння, свербіжу, сухості. У разі виникнення будь-яких небажаних реакцій необхідно звертатися за консультацією до лікаря.

Категорія відпуску. За рецептом.
Виробник. ТОВ «НВК «Екофарм».

Література: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі). 2. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. Напрямок впровадження: віруси та вірусні інфекції. Антивірусна активність флавоноїдного препарату Протекфлазид® // Укрмедпатентінформ, №80 — 2021. — 4 стор.

Вересень 2022 року. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності працівників медичної та фармацевтичної галузей та розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення №UA/4202/01/01. Термін дії необмежений. Наказ МОЗ України №1680 від 06.08.2022.



ТОВ «Науково-виробнича компанія «Екофарм».

Україна, 03045, м. Київ, вул. Набережно-Корчутівська, 136-Б.
Тел/факс: +380 (44) 594 05 99 office@ecopharm.ua
www.ecopharm.ua

Головний редактор
В. І. Задорожна

Шеф-редактор
А. М. Новик

РЕДАКЦІЙНИЙ ШТАТ:

В. Р. Шагінян – заступник головного редактора (Київ),
О. В. Мурашко – відповідальний секретар (Київ),
Н. П. Винник (Київ), І. В. Дзюблик (Київ),
П. А. Дьяченко (Київ), С. П. Луговський (Київ),
М. Г. Люльчук (Київ), О. Л. Панасюк (Київ),
О. А. Ракша-Слюсарєва (Київ), Т. А. Сергєєва (Київ),
В. І. Трихліб (Київ), С. В. Федорченко (Київ),
М. А. Андрейчин (Тернопіль), Ю. Г. Антипкін (Київ),
Т. А. Бухтіярова (Київ), Н. О. Виноград (Львів),
О. Й. Гриневич (Київ), І. М. Дикан (Київ),
В. М. Князевич (Київ), В. М. Корнацький (Київ),
С. О. Крамарьов (Київ), Н. В. Медведовська (Київ),
А. П. Подаваленко (Харків), Н. С. Полька (Київ),
М. Я. Співак (Київ), О. К. Толстанов (Київ),
М. Д. Тронько (Київ), В. І. Цимбалюк (Київ),
А. А. Чумак (Київ), В. П. Широбоков (Київ),
А. М. Щербінська (Київ), Vasylyeva Tetiana (USA).

Превентивна медицина. Теорія і практика

Науково-практичний журнал

Видається щоквартально

№1 (5) / 2024 р.

Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ №25337-15277Р від 22.12.2022 р.
УДК 616-084(477+100)(05)
DOI : <https://doi.org/10.61948/prevmed>

ЗАСНОВНИКИ:

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних
хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України»

ТОВ «НБК «Екофарм»

ВИДАВЕЦЬ
ТОВ «НБК «Екофарм»

Затверджено Вченою радою ДУ «Інститут епідеміології
та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН
України» від 26.01.2024 року, Протокол №2.

Макет, комп'ютерна верстка:
В. Сігнатулін, А. Юрченко

Адреса редакції
03038 м. Київ, вул. М. Амосова, 5
duieih@amnu.gov.ua
epidemics@ukr.net
preventmed.com.ua@gmail.com

Друк
ПрАТ «Рекламна Агенція «ЛІРА»
01054, м. Київ, вул. Стрілецька, 24, офіс 3
+380 (44) 270 70 94

Онлайн-версія
preventmed.com.ua
duieih.kiev.ua

Пріоритетом для журналу «Превентивна медицина»
є інститут сімейної медицини, адже за визначенням,
це розділ медицини, який займається саме
«формуванням, збереженням, зміцненням
і відновленням здоров'я особи та її сім'ї
через первинну медико-санітарну допомогу»

Зміст Contents

- 3 В. І. Задорожна, В. Р. Шагінян, Н. П. Винник
*Від епідемій минулого до сьогодення і хвороби X,
досвід боротьби та перспективи*
V. I. Zadorozhna, V. R. Shaginyan, N. P. Vynnyk
*From the epidemics of the past to the present and disease X,
experience of the fight and perspectives*
- 16 О. М. Кислих, І. В. Андріанова, О. В. Максименко, В. А. Марциновська
*Верифікація алгоритмів тестування на віл з використанням
швидких тестів*
O. M. Kyslykh, I. V. Andrianova, O. V. Maksymenok, V. A. Martsynovska
Verification of hiv testing algorithms using rapid tests
- 25 П. А. Дьяченко, О. Л. Панасюк, О. Г. Андрєєва, В. Ю. Ключ, Б. А. Пархомець
*Клінічні та деякі імунологічні особливості проявів герпесвірусної
уражень нервової системи на фоні постковідного синдрому*
P. A. Dyachenko, O. L. Panasyuk, O. G. Andreeva, V. Yu. Klyus, B. A. Parkhomets
*Clinical and some immunological features of the manifestations
of herpesvirus lesions of the nervous system against the background
of the post-covid syndrome*
- 31 С. В. Федорченко, Т. Л. Мартинович, Ж. Б. Клименко, О. В. Ляшок,
І. В. Соляник, В. А. Резник.
*Вплив поліморфізму IFNL-3 (IL-28B) на кінетику ДНК HBV та
кліренс qHBsAg та HBsAg під час терапії пегінтерфероном α-2a
у хворих на HBeAg -негативний хронічний гепатит B, генотип D*
S. V. Fedorchenko, T. L. Martynovych, Zh. B. Klimenko, O. V. Liashok,
I. V. Solianyuk, V. A. Reznik.
*Impact OF IFNL-3 (IL-28B) polymorphism on the kinetics of HBV DNA
and qHBsAg and HBsAg clearance during therapy with peginterferon
α-2a in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B, genotype D*
- 39 І. А. Зайцев
*Клінічний випадок захворювання, підозрілого на хворобу Лайма,
з незвичайними результатами серологічного обстеження*
I. A. Zaytsev
*A clinical case of suspected Lyme disease with unusual serological
results*
- 44 Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні інфекційні захворювання. сучасні
аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» 29–30 листопада 2023 року
- М. О. Андрущак
VII пандемій, спричинених VIBRIO CHOLERAЕ
M. O. Andrushchak
VII pandemic caused by VIBRIO CHOLERAЕ
- 45 М. О. Андрущак
*Інгаляційна та шкірна форма сибірки як результат застосування
біологічної зброї*
M. O. Andrushchak
*Inhalation and skin form of ANthrax as a result of the use of
biological weapons*
- 46 О. О. Білоконь, К. Ю. Литвин
Плейотропність інтерлейкіну-10 при коронавірусній хворобі 2019
O. O. Bilokon, K. Yu. Lytvyn
Pleiotropicity of interleukin-10 at coronavirus disease 2019
- 47 І. В. Будаєва, О. Ю. Ляхова, К. І. Гук, С. Ю. Калашнікова
*Гостра кишкова інфекція у підлітка, спричинена сальмонелою
(S. enteritidis, серогрупа D), в комбінації з інфестацією личинками
комарів*
I. V. Budaeva, O. Yu. Lyakhova, K. I. Huk, S. Yu. Kalashnikova
*Acute intestinal infection in an adolescent caused by salmonella
(S. enteritidis, serogroup D) in combination with mosquito larvae
infestation*

- 48** С. В. Гозак, О. Т. Єлізарова, Т. В. Станкевич, А. М. Парац, Н. М. Дюба
COVID-19 як фактор порушення адаптації дітей під час кризових подій
S. V. Gozak, O. T. Yelizarova, T. V. Stankevych, A. M. Parats, N. M. Duba
COVID-19 as a factor of disruption of children's adaptation during crisis events
- 49** І. Б. Горбатюк
Використання окремих параклінічних показників для ранньої діагностики гострих стрептококових тонзилофарингітів у дітей
I. B. Horbatiuk
Use of individual paraclinics indicators for the early diagnosis of acute streptococcal tonsilopharyngitis in children
- 50** І. Б. Горбатюк
Особливості перебігу COVID-19 у підлітків Чернівецької області впродовж 2020–2021 р.р.
I. B. Horbatiuk
Features of the course of COVID-19 among teenagers of the Chernivets region during 2020–2021
- 51** Я. О. Мусіна, В. І. Трихліб, А. Б. Щур
Деякі лабораторні показники у поранених військовослужбовців, у яких перебіг ускладнився рановою інфекцією
I. O. Musina, V. I. Trichlib, A. B. Shchur
Some laboratory indicators in wounded military servants whose course was complicated by wound infection
- 53** Т. Є. Онщенко, О. О. Фурик, Д. А. Задирака
Клініко-епідеміологічна характеристика лептоспірозу в Запорізькій області
T. Ye. Onishchenko, O. O. Furyk, D. A. Zadyraka
Clinical and epidemiological characteristics of leptospirosis in the Zaporizhzhia region
- 54** В. В. Печугіна, О. В. Усачова
Значущість раннього неінвазивного маркера запалення кишківника при інфекційних діареях у дітей
V. V. Pechugina, O. V. Usachova
The significance of an early non-invasive marker of inflammation of the intestines in infectious diarrhea in children
- 55** М. В. Погуляй, В. І. Трихліб, А. Б. Щур
Негоспітальна пневмонія тяжкого та середньотяжкого перебігу у військовослужбовців
M. V. Pohuliy, V. I. Trykhlіb, A. B. Shchur
No-hospital pneumonia of severe and moderate course in military servants
- 57** Д. І. Разборський, В. І. Трихліб, А. Б. Щур
Ураження печінки у військовослужбовців
D. I. Razborsky, V. I. Trykhlіb, A. B. Shchur
Liver damage in military servants
- 58** М. Ю. Слєпченко, З. О. Прохорєнкова, Д. О. Платонова
Значення рівня ФНП-а у прогнозуванні активації латентної форми герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит
M. Yu. Slepchenko, Z. O. Prokhorenkova, D. O. Platonova
The significance of the level of TNF-A in predicting the activation of the latent form of herpesvirus infection in children with rotavirus gastroenteritis
- 59** О. О. Шахова, Р. І. Гончарук
Оцінка ефективності комплексного лікування дітей із фебрильними нападами бронхіальної астми вірусної та бактеріальної етіології
O. O. Shakhova, R. I. Honcharuk
Evaluation of the efficiency of complex treatment of children with febrical attacks of bronchial asthma of viral and bacterial etiology
- 61** І. А. Зупанець, І. М. Грубник, І. А. Отрішко, Н. П. Безугла, О. Л. Палладіна
БАДи, які «маскуються» під лікарський засіб: стан проблеми та наслідки
I. A. Zupanets, I. M. Grubnyk, I. A. Otrishko, N. P. Bezugla, O. L. Palladina
Food supplements, under the mask of medicines: status of the problem and consequences

ВІД ЕПІДЕМІЙ МИНУЛОГО ДО СЬОГОДЕННЯ І ХВОРОБИ X, ДОСВІД БОРОТЬБИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», Київ

З епідеміями та пандеміями люди стикалися з давніх часів, ще не розуміючи ні їхню природу, ні наслідки, ні як вберегтися та запобігти розповсюдженню. Кожна інфекційна хвороба має свої історію, особливості, пов'язані з вірулентністю збудника, механізмом його передачі, контагіозністю, від яких залежать епідемічний потенціал, інтенсивність епідемічного процесу, наслідки для кожного індивідуума і суспільства загалом. Щороку з'являються нові мікроорганізми людини, серед яких провідна роль належить вірусам, формуються нові або набувають змін вже існуючі паразитарні системи, в яких людина стає біологічним хазяїном того чи іншого патогену. Показано, що зоонозні мікроорганізми превалюють серед патогенів людини, зокрема серед емерджентних. Серед патогенів з епідемічним і пандемічним потенціалом переважають віруси. У статті розглянуто хронологію великих епідемій та пандемій, починаючи від невідомої хвороби в Китаї 5 000 років тому і закінчуючи мавпячою віспою, поширення якої почалося в травні 2022 року. Значна увага приділена теперішнім інфекційним хворобам із пандемічним потенціалом, а саме: зоонозному грипу, емерджентним коронавірусним інфекціям (SARS, MERS, COVID-19), хворобам Ебола і Зіка, реемерджентній мавпячій віспі. Надано перелік 10 потенційно пандемічних інфекційних хвороб, що ВООЗ визначила як пріоритетні, до якого також входить хвороба X. Зазначено, що натеper відбувається підготовка до прийняття Конвенції ВООЗ, угоди чи іншого міжнародного документа щодо запобігання пандемії, готовності та відповіді, проєкт якої проходить етап узгодження. Наголошується, що національна система біобезпеки України потребує суттєвого вдосконалення в напрямку посилення системи епідеміологічного нагляду за інфекційними хворобами.

Ключові слова: епідемія, пандемія, емерджентна інфекція, патоген, MERS, COVID-19, мавпяча віспа, хвороба X.

V. I. Zadorozhna, V. R. Shahinian, N. P. Vynnyk

FROM THE EPIDEMICS OF THE PAST TO THE PRESENT AND DISEASE X, EXPERIENCE OF THE FIGHT AND PERSPECTIVES

State Institution "L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Medical Science of Ukraine", Kyiv

People have faced epidemics and pandemics since ancient times, without yet understanding either their nature, their consequences, or how to protect themselves and prevent their spread. Each infectious disease has its own history, features related to the virulence of the pathogen, the mechanism of its transmission, contagiousness, which depend on the epidemic potential of the pathogen, the intensity of the epidemic process of infection, and the consequences for each individual and society in general. Every year, new human microorganisms appear, among which viruses play a leading role, new parasitic systems are formed or already existing parasitic systems change, in which a person becomes the biological host of one or another pathogen. It is shown that zoonotic microorganisms prevail among human pathogens, in particular among emergent ones. Viruses predominate among pathogens with epidemic and pandemic potential. The article examines the chronology of major epidemics and pandemics, starting with an unknown disease in China 5,000 years ago and ending with monkeypox, the spread of which began in May 2022. Considerable attention is paid to current infectious diseases with pandemic potential, namely zoonotic influenza, emerging coronavirus infections (SARS, MERS, COVID-19), Ebola and Zika diseases, re-emerging monkeypox. A list of 10 potentially pandemic infectious diseases, which WHO has identified as priority, is provided, which also includes disease X. Taking into account the lessons of the COVID-19 pandemic, all countries, including Ukraine, need to make a lot more efforts to achieve a truly adequate level of preparedness for preventing biological threats and responding to future challenges. It is noted that preparations are currently underway for the adoption of the WHO Convention, an agreement or another international document on pandemic prevention, preparedness and response, the draft of which is currently undergoing the coordination stage. The implementation of its provisions at the international and national levels will contribute to increasing the effectiveness of international and national biosecurity systems and strengthening the potential for combating biological threats. It is emphasized that the national biosafety system in Ukraine needs significant improvement in the direction of strengthening the system of epidemiological surveillance of infectious diseases.

Key words: epidemic, pandemic, emergent infection, pathogen, MERS, COVID-19, monkeypox, disease X.

Передова стаття

Інфекційні хвороби супроводжують людство від початку його існування. З епідеміями та пандеміями люди також стикалися з давніх часів, спочатку не розуміючи ні їхню природу, ні наслідки, а найголовніше – у який спосіб вберегтися та запобігти розповсюдженню. Наприклад, про поліомієліт як давню хворобу, нам нагадує кам'яна стела, яку знайшли в Мемфісі (столиці Стародавнього Єгипту). На ній зображено жерця із залишковими явищами поліомієліту. За давністю вона належить до 1400-х років до н. е. А перший великий спалах цієї хвороби був описаний у США (132 випадки) у 1894 році. Надалі в 1916 р. лише в Нью-Йорку було зареєстровано понад 9 000 випадків поліомієліту [1, 2]. Найбільшого розповсюдження ця хвороба набула після Другої світової війни, залишаючи після себе дітей-інвалідів, що заставило швидко винайти засоби профілактики, а саме: вакцини (живу поліомієлітну вакцину Себіна та інактивовану – Солка), а в подальшому досягти зниження захворюваності на 99% та припинення циркуляції «дикого» поліовірусу в 5 із 6 регіонів ВООЗ.

Кожна інфекційна хвороба має свою історію, свої особливості, пов'язані з вірулентністю збудника, механізмом його передачі, контагіозністю, від яких залежать епідемічний потенціал патогена, інтенсивність епідемічного процесу інфекції, наслідки для кожного індивідуума і суспільства загалом. Щороку з'являються нові мікроорганізми, які викликають захворювання у людини, формуються нові або набувають змін вже існуючі паразитарні системи, в яких людина стає біологічним хазяїном того чи іншого патогену. Серед нових для людини інфекційних агентів провідна роль належить вірусам.

За останні 5 десятиліть з'явилося багато нових вірусів, які мають великий вплив на системи охорони здоров'я в усьому світі. Більшість «нових» інфекцій ймовірно викликано патогенами, які вже існували раніше, й отримали вибіркочу перевагу через набуття можливості інфікувати популяції нових біологічних хазяїв. Для близько 80% відомих вірусів людини природним резервуаром є сільськогосподарські ссавці та свійська птиця, меншою мірою – дикі тварини та членистоногі. За оцінками, зоонозні інфекційні агенти становлять близько 60% відомих патогенів людини та до 75% «нових» патогенів людини [3]. У XXI столітті ці захворювання стають все більш серйозною глобальною проблемою через їхні наслідки для здоров'я та економіки як у розвинених, так і в країнах із обмеженими ресурсами [4].

Шотландські дослідники М. Woolhouse та Е. Gaunt відзначають 4 ознаки, які, на їх думку, описуватимуть більшість майбутніх нових патогенів: переважання РНК-вірусів; патогени з резервуарами серед тварин; патогени із широким колом хазяїв; патогени з деяким (можливо, спочатку обмеженим) потенціалом їх передачі від людини до людини. Вони зазначають, що на тепер близько 1 400 патогенів інфікують людину, із яких 500 можуть передаватися від людини до людини, серед них менше 150 потенційно здатні викликати епідемічні або ендемічні захворювання. Водночас триваючі глобальні екологічні зміни будуть сприяти появі нових інфекційних хвороб зі значною швидкістю – приблизно 3 хвороби на рік [5].

Надзвичайно серйозний урок людству надала пандемія COVID-19, забравши понад 7 млн життів, поєднавши світ однією проблемою та роз'єднавши обмежувальними заходами, змінивши в багатьох напрямках традиційні принципи біоетики та націливши людство на активну протидію майбутнім біологічним загрозам, ризики яких, на жаль, продовжують зростати.

Як з'ясувалося, жодна країна світу не була готова до такого виклику, як пандемія COVID-19. У жовтні 2019 р. у Глобальному індексі безпеки охорони здоров'я, виданому Школою громадської охорони здоров'я Блумберга при Університеті Джонса Хопкінса, США та Великобританія очолили список зі 195 країн, що вважалися найбільш підготовленими до «швидкого реагування» на біологічні виклики. Однак на практиці, ці країни показали високий рівень захворюваності та смертності від цієї інфекції. Зокрема, у США зареєстровано найвищий рівень смертності від COVID-19 на душу населення – більш ніж 700 000 смертей на початок жовтня 2021 року. Україна в Глобальному індексі безпеки за показником «швидке реагування та протидія поширенню епідемії» займала лише 100-е місце [6].

Мета роботи: провести в історичному аспекті аналіз деяких відомих епідемій та пандемій, зокрема і з позиції розвитку протиепідемічних і профілактичних заходів, оцінити сучасні епідемічні ризики щодо емерджентних і реемерджентних інфекцій та готовність до належної їм протидії.

Деякі з найстрашніших епідемій і пандемій в історії прирекли цілі цивілізації та поставили на коліна колись могутні країни, забравши мільйони життів. Хоча нові спалахи хвороб все ще загрожують людству, завдяки досягненням сучасної епідеміології та інших наук є шанс сподіватися, що ми більше не стикнемося з такими жахливими наслідками, як колись наші предки [7]. Водночас пандемія COVID-19 показала свій руйнівний потенціал і неготовність до таких масштабних викликів систем охорони здоров'я навіть найбільш розвинутих країн світу, забравши близько 7 млн життів, і це лише за офіційними даними, які набагато нижче фактичних.

Нижче ми наводимо хронологію епідемій і пандемій зі скороченими їхніми характеристиками, з якими довелося і доводиться стикатися людству, і в процесі протидії яким формувалися протиепідемічні та профілактичні заходи, а також виникла і розвивається наука епідеміологія.

Ці дані (табл.) опрацьовані на підставі аналізу наукових та аналітичних джерел [7–22] та представлені в інтерпретації авторів роботи, виходячи із їхнього власного досвіду та погляду на проблему.

Етіологію всіх епідемій та пандемій минулого натепер не завжди можливо достовірно диференціювати, зокрема бубонної чуми і натуральної віспи, які асоціювалися у людей із «чорною смертю». Тим паче, що епідемії різних інфекцій змінювали одна одну, а інколи могли поширюватися одночасно. Ніхто не міг тоді достовірно оцінити розповсюдженість захворювань та втрати від них. Тому наведені в таблиці історичні дані треба сприймати як інформацію, що висвітлює значення інфекційних хвороб для людства з погляду не тільки впливу на здоров'я, а й на розвиток цивілізацій, медицини, протиепідемічних та профілактичних заходів та загалом системи біологічної безпеки в глобальному розумінні.

Таблиця. Найбільш вагомі пандемії та епідемії, з якими стикнулося людство

| № з/п | Місце виникнення | Хвороба | Період часу | Додаткова інформація |
|-------|---|--|--------------------------|--|
| 1 | Китай | Невідомо | Близько 5 000 років тому | Епідемія знищила цілий регіон в Китаї. Тіла померлих спалили в будинках. Там знайшли скелети різного віку: неповнолітніх, людей молодого і середнього віку. |
| 2 | Греція | Черевний тиф, або геморагічна гарячка | 430 років до н. е. | Епідемія тривала 5 років і спустошила Афіни. Кількість жертв могла досягати 100 тисяч. Грецький історик Фулідід (460–400 рр. до н. е.) писав, що «люди з добрим здоров'ям раптово відчували сильний жар в голові, почервоніння та запалення в очах, горлі чи язика, які ставали кривавими, а дихання – смердючим». |
| 3. | Римська імперія | «Антонінова чума», або «чума Галена» (можливо, натуральна віспа) | 165–180 рр. н. е. | Спустошила римську армію та, можливо, знищила понад 5 млн осіб у Римській імперії. «Антонінова чума» цілком могла створити умови для занепаду Римської імперії, а потім і для її падіння у V столітті н. е. |
| 4. | Єгипет, Рим | «Чума Кипріяна» | 250–271 роки н. е. | Названа на честь св. Кипріяна, єпископа Карфагена (Туніс), який назвав епідемію сигналом кінця світу. За оцінками, лише в Римі помирало 5 тис. людей на день. Тіла покривали товстим шаром вапна та спалювали. |
| 5. | Єгипет, Візантійська імперія, поширившись через Сирію, Анатолію, Грецію, Італію та Північну Африку, досягла Вірменії, Галії, Ірландії | «Чума Юстиніана» | 541–542 роки н. е. | Візантійська імперія була спустошена епідемією чуми, що поклато початок її занепаду. Згодом епідемії періодично повторювалися. За деякими оцінками, загинуло до 10% населення світу. Хвороба названа на честь візантійського імператора Юстиніана (правління в 527–565 рр. н. е.). Він теж захворів, але одужав. Однак після епідемії імперія поступово почала втрачати територію. |
| 6. | Абіссинія, Іспанія, європейське Середземномор'я, Японія (VIII ст.), Америка (XV ст.) | Натуральна віспа | Із VI століття | 3 VI ст. віспа фігурує під її латинською назвою variola, вперше вжитою єпископом Марієм з Аваншу в 570 році. Від цього часу віспа забирала щороку безліч життів у Європі. Серед норманів, під час нашестя їх у Париж (846 р.), поширилася до жахливих розмірів. Протягом 735–737 рр. померло близько половини населення Японії. До XVIII ст. поширювався метод запобігання віспі – варіоляція, який був відомий в Індії та Китаї з VIII–X ст. У 1796 р. Дженер вперше провів щеплення проти віспи. |
| 7. | Азія, потім Європа | «Чорна смерть» (чума) | 1346–1353 рр. | Хвороба розповсюдилася з Азії до Європи, залишивши після себе руйнування. Померло близько 25–30 млн людей, що складало 30–50% населення постраждалих територій. Тіла померлих були поховані в братських могилах. Чума змінила перебіг історії Європи. Відсутність дешевої робочої сили, можливо, сприяла технологічним інноваціям. |
| 8. | Мексика, Гватемала, Центральна Америка | «Коколідзлі» (геморагічна гарячка або паратиф) | 1545–1548 рр. | Епідемія знищила 15 млн жителів Мексики та Центральної Америки. «Cocoliztli» – ацтекське слово, що означає «шкідник». Спочатку підозрювали, що це була геморагічна гарячка, але теперішні дослідження ДНК зі скелетів померлих ідентифікували <i>Salmonella paratyphi C</i> . |
| 9. | Америка | Епідемії «Американської чуми» (збірне поняття, зокрема і натуральна віспа) | XVI століття | Поняття цих епідемій стосувалося групи євразійських хвороб, завезених європейцями. Ці хвороби, у тому числі віспа, сприяли краху цивілізації інків та ацтеків. За деякими оцінками, 90% корінного населення Західної півкулі було втрачено. Крім того, армії ацтеків та інків були спустошені хворобами та не змогли протистояти іспанським військам. |
| 10. | Англія | «Велика лондонська чума» | 1665–1666 рр. | Чума почалася у квітні 1665 р. і швидко поширилася протягом спекотних літніх місяців. Передача збудника відбувалася через блох від інфікованих гризунів. На момент закінчення епідемії померло близько 100 тис. осіб, у тому числі 15% населення Лондона. |
| 11. | Франція | «Велика марсельська чума» | 1720–1723 рр. | Епідемія чуми почалася, коли корабель із вантажем товарів зі східного Середземномор'я пришвартувався у Марселі. Хоча корабель знаходився на карантині, це не попередило епідемію. Чума швидко поширилася, і за наступні 3 роки у Марселі та прилеглих районах могло померти до 100 тис. осіб. За оцінками, померло до 30% населення Марселя. |
| 12. | росія | «російська чума» | 1770–1772 рр. | В охопленій чумою Москві терор громадян, які перебували на карантині, переріс у насильство. Заворушення поширилися містом і завершилися вбивством архієпископа Амвросія, який закликав натовпи не збиратися на богослужіння. Імператриця Катерина II намагалася стримати чуму і видала поспішний наказ перенести всі заводи з Москви. За оцінками, могло померти до 100 тис. осіб. |
| 13. | Сполучені Штати, Філадельфія | «Жовта лихоманка» | 1793 р. | Коли хвороба охопила Філадельфію (тодішню столицю США), помилково вважалося, що раби невразливі, тому закликали наймати людей африканського походження для догляду за хворими. Під час особливо спекотної та вологої літньої погоди у Філадельфії того року різко зросла популяція комарів – векторів збудника. Лише коли настала зима, епідемія припинилася. Померло понад 5 тис. осіб. |

Передова стаття

| | | | | |
|-----|--|--|------------------------------|--|
| 14. | Починалися з Індії | 5 пандемій холери | 1817–1823 рр. | Далі Таїланд, Індонезія, Філіппіни, Японія, Китай, Оман, Туреччина, Сирія, росія. |
| | | | 1829–1851 рр. | Далі Східна і Центральна Азія, Близький Схід, росія, Фінляндія, Польща, Угорщина, Англія, Німеччина, Канада, США (1832), Латинська Америка (1833). |
| | | | 1852–1859 рр. | Була найбільш смертоносною, спустошила Азію, Європу, Північну Америку та Африку, лише у Великій Британії в 1854 р. померло 23 тис. осіб. |
| | | | 1863–1875 рр. | Протягом 1872–1873 рр. тільки в Угорщині померло 190 тис. осіб. |
| | | | 1881–1896 рр. | У 1883 р. Р. Кох виділив холерний вібрион. Під час спалаху в 1892 р. Гамбург втратив майже 1,5% населення. |
| 15. | росія, далі всі регіони світу | Пандемія грипу | 1889–1890 рр. | Перші випадки зафіксовано в росії. Вірус швидко поширився Європою та світом, навіть за відсутності авіаперевезень. За кілька місяців хвороба охопила всю земну кулю, померло близько 1 млн осіб. Епідемія досягла піку летальності за 5 тижнів. |
| 16. | Почалася з Індії | 6-а пандемія холери | 1899–1923 рр. | Значною мірою не торкнулася Західної Європи та Північної Америки через досягнення в медицині та санітарії. Але хвороба все ще спустошувала Індію, росію, Близький Схід та Північну Африку. Протягом 1918–1919 рр. в Індії померло понад 500 тис. осіб. |
| 17. | Сполучені Штати | Епідемія поліомієліту | 1916 р. | Епідемія поліомієліту, що почалася в Нью-Йорку, призвела до 27 тис. випадків захворювання та 6 тис. смертей у США. |
| 18. | Усі регіони світу | Пандемія «Іспанського грипу» | 1918–1920 рр. | За оцінками, 500 млн людей у світі захворіли. Померло 50–100 млн (3–5% населення світу), а деякі корінні громади опинилися на межі зникнення. Розповсюдженню грипу та летальності сприяли обмежені умови утримання солдатів та погане харчування під час Першої світової війни. Незважаючи на те, що хвороба швидше за все, почалася не в Іспанії, назва «Іспанський грип» прижилася. |
| 19. | Китай, Сінгапур, Гонконг із подальшим поширенням | Пандемія «Азіатського грипу» | 1957–1958 рр. | Збудник – вірус-реассортант вірусів пташиного грипу. Загальна кількість померлих у світі становила понад 1,1 млн, причому 116 тис. випадків – у США. |
| 20. | Почалася з Індонезії | 7-а пандемія холери | Із 1961 р. по теперішній час | Поширилася Азією та Близьким Сходом, досягнувши в 1971 р. Африки. У 1991 р. після 100-річної відсутності холера повернулася до Південної Америки. У 1-й рік у Перу померло 3 тис. осіб. Пандемія торкнулася близько 120 країн, переважно менш розвинутих. У 2008–2009 рр. – спалах у Зімбабве (захворіло близько 97 тис., померло 4,2 тис. осіб), у 2010–2011 рр. спалах на Гаїті (захворіло понад 500 тис. осіб). У 2017 р. спалахи в Сомалі та Ємені. В Ємені захворіло 500 тис., померло 2 тис. осіб. 02.10.–06.12.2022 р. на Гаїті зареєстровано понад 13 тис. випадків холери, зокрема 283 летальних (2,05%). Найбільшу групу ризику становили діти віком 2–4 роки (19%). |
| 21. | Гонконг, Китай, Сінгапур, Малайзія, Філіппіни, В'єтнам із подальшим поширенням | Пандемія «Гонконгського грипу» | 1968–1969 рр. | Викликана вірусом А(H3N2), який походить від А(H2N2), що спричинив пандемію в 1957–1958 рр. через антигенний шифт. Померло від 1 до 4 млн осіб. Натепер цей вірус є одним із етіологічних агентів сезонного грипу. Летальність становила 0,2%. |
| 22. | Глобальне поширення | ВІЛ-інфекція/СНІД | Із 1981 р. | Набув характеру глобальної пандемії. Забрав близько 35 млн життів з моменту його першого виявлення. Нині близько 64% із приблизно 40 млн людей, які живуть із ВІЛ, проживають у країнах Африки на південь від Сахари. Натепер існують ефективні ліки, що припиняють передачу вірусу. |
| 23. | Китай + 25 країн 5 континентів | Епідемія SARS | 2002–2003 рр. | Новий коронавірус циркулював із листопада 2002 по липень 2003 року. Природними хазяями визнано віверру цибетову (родина котятчих) та кажанів. Викликав атипичну пневмонію. Захворіло 8 096 осіб у 26 країнах, померло – 774, летальність – 9,6%. |
| 24. | Мексика, Сполучені Штати з подальшим поширенням | Пандемія свинячого/каліфорнійського грипу А(H1N1) (вірус А(H1N1)pdm09) | 2009–2010 рр. | Пандемія була викликана новим вірусом, який сформувався в Мексиці навесні 2009 р., а потім поширився на решту світу. Вірус виявився четвертинним реассортантом свинячого вірусу грипу А, який мав гени вірусів грипу людини, птиці та 2 вірусів свиней. Згідно з даними CDC, за рік у світі інфікувалося 1,4 млрд осіб і померло від 151,7 до 575,4 тис. осіб. Глобальна кількість смертей від цієї пандемії приблизно в 15 разів більша за лабораторно підтверджені випадки. 80% смертей припало на осіб молодших 65 років. Натепер цей грип набув характеристики сезонного. |
| 25. | Аравійський півострів + 26 країн | Близькосхідний респіраторний синдром (MERS) | Із 2012 р. | Із квітня 2012 р. до 12 лютого 2024 р. загалом було зареєстровано 2 621 випадок MERS, у тому числі 949 летальних (36,2%). |
| 26. | Західна Африка (Гвінея, Ліберія, Сьєрра-Леоне) | Епідемія хвороби Ебола | 2014–2016 рр. | Вірус відомий із 1976 року. Набув ремерджентних властивостей і викликав епідемію в Західній Африці в 2014–2016 рр. Понад 28,6 тис. осіб заразилися, 11,3 тис. померли (39,6%). Під час епідемії хвороба поширилася ще на 7 країн: Італію, Малі, Нігерію, Сенегал, Іспанію, Велику Британію та США. Вторинні інфікування відбулися в Італії, Малі, Нігерії та США. Вперше були застосовані вакцини за принципом «для емерджентного застосування». |
| 27. | Північна і Центральна Америка | Хвороба Зіка | 2015–2016 рр. | Як вірус, здатний викликати захворювання у людей, відомий з 1952 року. Вектор – комарі роду <i>Aedes</i> . Набув нових біологічних властивостей: здатності викликати мікроенцефалію у дітей при внутрішньоутробному інфікуванні, неврологічні ураження (синдром Гієна-Барре), передаватися статевим шляхом та персистувати в репродуктивних органах чоловіків. У 2016 р. ризик уроджених дефектів у немовлят, пов'язаних із інфікуванням матерів вірусом Зіка, виріс у 20 разів. Основні заходи профілактики – боротьба з комарами та запобігання їхнім укусам. |
| 28. | Китай з подальшим поширенням | Пандемія COVID-19 | 2020–2023 рр. | На 11.02.2024 р. у світі офіційно зареєстровано 702 951 342 випадки, зокрема 6 981 061 летальний. Спостерігається швидка мутація вірусу SARS-CoV-2, поступове зниження вірулентності, зростання контагіозності та набуття хворобою характеристик сезонної інфекції. |
| 29. | 111 країн | Мавпяча віспа | 2022–2023 рр. | На 07.02.2024 р., починаючи з 2022 р., у 111 неендемичних країнах зареєстровано 91 373 випадки. 23.07.2022 р. ВООЗ було оголошено про надзвичайну ситуацію в галузі охорони здоров'я міжнародного значення. Провідною групою ризику є чоловіки, що мають секс із чоловіками, бісексуали, особи з багатьма сексуальними партнерами, переважно чоловічої статі. Однак сприйнятливими до вірусу є більшість населення світу. Летальність при ремерджентному варіанті вірусу – 0,17%. |

Епідемії проходили світом, знищуючи певну частку населення. Так звана «Антонінова чума» призвела в наступному до занепаду Римської імперії, а колонізація Американського континенту супроводжувалася поширенням нових для цього регіону інфекцій та втра-тою більшості корінного населення. Вивчаючи історію епідемій і пандемій, можна простежити, як поступово відбувалося сприйняття «заразності» тих хвороб, які нестримно розповсюджувалися і які називали «поше-стю», і як на підставі багатовікового досвіду поступово впроваджувалися ті чи інші обмежувальні заходи. Зо-крема, під час «чуми Кипріяна» (III ст. н. е.) тіла помер-лих від цієї хвороби покривали товстим шаром вапна та спалювали. Із Індії та Китаю (VIII–X ст.) поширився метод профілактики натуральної віспи – варіоляція. У 1796 р. Дженнер вперше провів щеплення проти цієї ін-фекції, використавши вірус коров'ячої віспи, заклавши основи вакцинопрофілактики. Карантинні заходи за-стосовували вже у XVIII ст. проти чуми та в XIX ст. проти холери.

На жаль, у сучасний період епідемічні загрози продовжують залишатися надзвичайно актуальною проблемою. Періодично з'являються нові (емерджентні) для людини збудники, а деякі вже давно відомі та, начебто, взяті під контроль, знову починають роз-повсюджуватися і набувати характеристик реемер-джентних. Нещодавно світ пережив безпрецедентну за масштабами і епідеміологічними особливостями пандемію COVID-19, новий збудник якої (коронавірус SARS-CoV-2) назавжди опанував людську популяцію як біологічного хазяїна, продовжуючи інтенсивно ци-ркулювати і еволюціонувати. Протягом XX–XXI ст. епі-демії та пандемії переважно були викликані вірусами. Винятки становлять 6-а і 7-а пандемії холери.

Холера. Загалом, ураховуючи динаміку захворю-ваності на холеру та її поширеність у різних регіонах

світу, із початку XIX ст. визначено 7 пандемій цієї інфек-ції. Остання, що розпочалася в 1961 р., триває дотепер. Незважаючи на стрімкий розвиток медицини, зусилля національних систем охорони здоров'я, міжнародних організацій у боротьбі з інфекціями, зокрема й тими, що мають фекально-оральний механізм передачі збудника, у 2023 р. від холери, або так званої гострої водянистої діареї, у світі постраждало 708 200 лю-дей, зокрема 4 300 померло, що значно більше, ніж у 2022 р. (472 697 випадків і 2 349 смертей відповідно). Така динаміка є досить тривожною. У 2023 р. випад-ки були зареєстровані в 30 країнах у 5 із 6 регіонів ВООЗ, включаючи 9 країн, в яких зафіксовано понад 10 000 випадків. Епідемічні ризики зберігаються і в 2024 р.: лише в січні було зареєстровано 40 900 ви-падків, зокрема 775 летальних, у 17 країнах 4 регіонів: Африканського, Східного Середземномор'я, Амери-канського та регіону Південно-Східної Азії. На гло-бальну боротьбу з холерою впливає гостра нестача пероральних вакцин проти цієї інфекції. Із січня 2023 р. до січня 2024 р. потреба в них становила 76 млн доз при доступності лише 38 млн доз. У січні 2023 р. ВООЗ класифікувала глобальне поновлення холери як над-звичайну ситуацію 3-го класу, що є найвищим вну-трішнім рівнем надзвичайних ситуацій [23].

ВІЛ-інфекція/СНІД. Ми не будемо зупинятися де-тально на всіх епідеміях та пандеміях, які супрово-джували і супроводжують людство. Поступово ми бачимо, що бактеріальні хвороби, які мали вираже-ний епідемічний потенціал і широке розповсюджен-ня, витіснилися вірусними інфекціями. Про пандемію ВІЛ-інфекції/СНІДу існує багато окремих досліджень, а також чисельні публікації. Загалом 85,6 млн (65,0–113,0 млн) осіб було інфіковано вірусом ВІЛ і близько 40,4 млн (32,9–51,3 млн) осіб померло від ВІЛ. Станом на кінець 2022 р. у світі 39,0 млн (33,1–45,7 млн) осіб

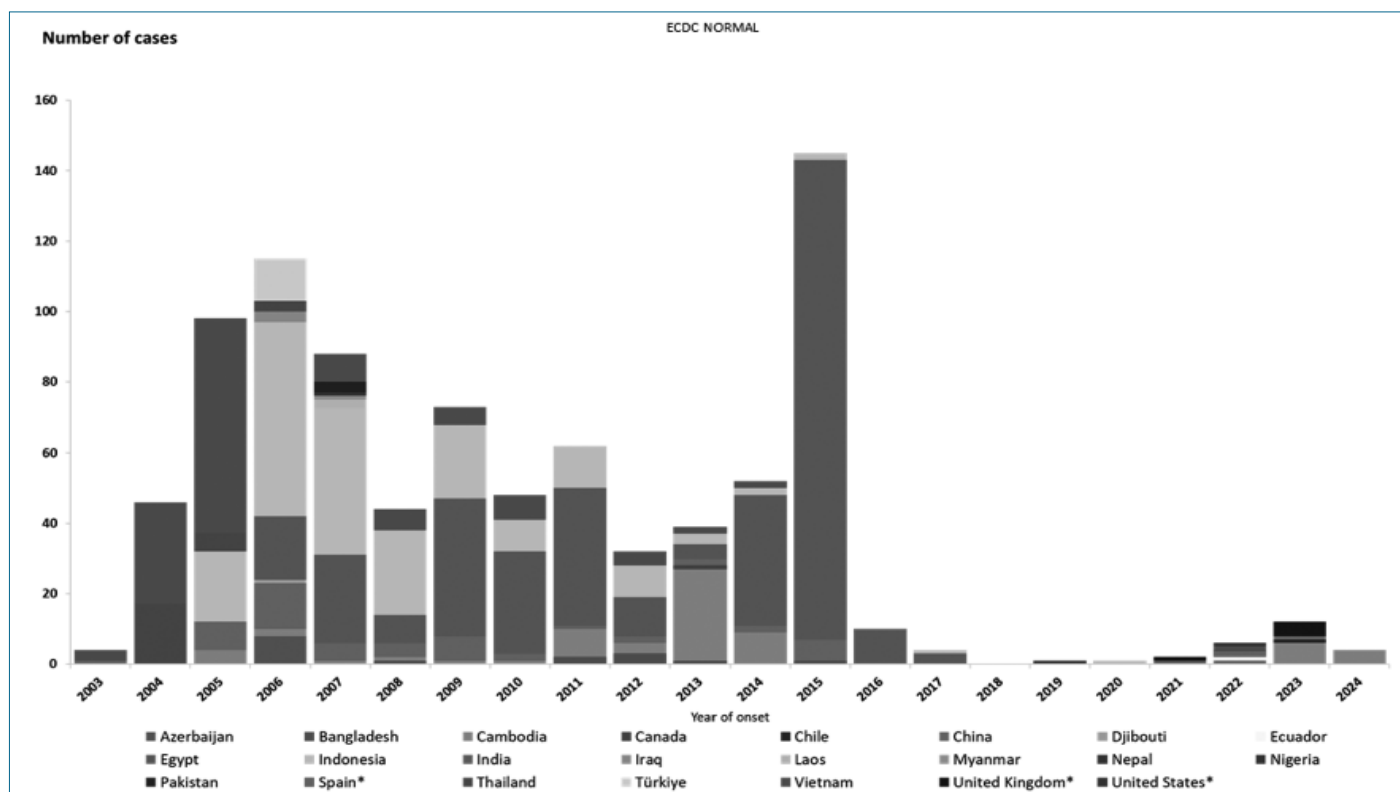


Рис. 1. Розподіл підтверджених випадків інфікування людей вірусом пташиного грипу А(H5N1) за роками (2003 р. — 12 лютого 2024 р.) [22]

Передова стаття

жили з ВІЛ. За оцінками, 0,7% (0,6–0,8%) дорослих у віці 15–49 років у світі живуть з ВІЛ, хоча тягар цієї інфекції продовжує значно відрізнятися між країнами та регіонами. У 2022 р. від хвороб, пов'язаних з ВІЛ, загалом померло 630 000 осіб. Африканський регіон ВООЗ залишається найбільш постраждалим, де майже 1 з кожних 25 дорослих (3,2%) живе з ВІЛ, і на нього припадає більше двох третин осіб, які живуть із ВІЛ у всьому світі [24].

Грип. Із кінця XIX ст. світ пережив 5 пандемій грипу, останню – уже в нинішньому XXI столітті. Наприкінці XX ст. (із 1997 р.) почали реєструватися випадки грипу серед людей, викликані високопатогенним пташиним вірусом A(H5N1). Перші випадки виникли в Гонконзі на тлі спалаху серед свійської птиці. З метою його зупинки знищили 1,5 млн птиці. Зростання кількості випадків та розширення територій, де вони реєструвалися, певні генетичні ознаки адаптації вірусу до людського організму дали підставу прогнозувати, що наступна пандемія буде викликана саме цим вірусом [25–27]. Загальна кількість випадків протягом 1997–2023 рр. становила 902 із понад 50% летальністю [28]. Найбільша кількість випадків зареєстрована в період 2004–2015 рр., протягом 2016–2021 рр. був виражений період спаду захворюваності з наступним теперішнім підйомом (рис. 1) [22]. На підставі доступної інформації, на даний момент ВООЗ оцінює ризик цього вірусу для населення як низький.

Отже, попередні прогнози щодо пандемії пташиного грипу не збулися, а в 2009–2010 рр. виникла пандемія свинячого або каліфорнійського грипу, викликана новим вірусом A(H1N1)pdm09, який виявився четвертинним реасортантом свинячого вірусу грипу А та мав гени вірусів грипу людини, птиці та 2 вірусів свиней, тобто містив унікальну комбінацію генів вірусів грипу, раніше не ідентифікованих у тварин або людей. Протягом 12 квітня 2009 р. – 10 квітня 2010 р., за оцінками CDC, у США було 60,8 млн випадків (діапазон: 43,3–89,3 мільйона), 274 304 госпіталізації (195 086–402 719) і 12 469 смертей (8 868–18 306). Щодо клінічної особливості відносно важкості перебігу слід відмітити той факт, що 87% смертей сталися серед осіб віком до 65 років, причому ризики госпіталізації та смерті у дітей та дорослих у 4–7 разів і 8–12 разів відповідно перевищували оцінки впливу сезонного грипу в 1976–2001 рр. [29]. Для оцінки глобального тягаря пандемії в 2009 р. було розраховано, що в цей час сталося 201 200 смертей, пов'язаних із респіраторною патологією (діапазон 105 700–395 600) та додатково 83 300 смертей (46 000–179 900), викликаних серцево-судинною патологією, які були наслідком пандемії. 80% смертей припадало на людей молодше 65 років, а 51% таких випадків сталися в Південно-Східній Азії та Африці [30]. Натепер ця емерджентна хвороба набула сезонного характеру і доповнила розмаїття вірусів, що викликають гострі респіраторні захворювання, а її збудник увійшов до складу сезонних вакцин. Вірус A(H1N1)pdm09 у процесі циркуляції, як й інші віруси грипу, змінює свої антигенні властивості, що потребує відповідного постійного моніторингу та періодичної заміни вакцинних штамів на актуальні.

Водночас сезонний грип, епідемічні підйоми якого ми спостерігаємо восени і взимку, а іноді ускладнення

епідемічної ситуації може тривати й до весни, також є важким тягарем для суспільства і систем охорони здоров'я країн [31] (рис. 2). Кількість легких і середньої тяжкості випадків щорічно у світі може сягати близько 9 млн, важких і критичних, що потребують госпіталізації, – понад 20 тис. (6 599 – 429 422), летальних випадків – понад 1 600 (83–5 314). Отже, незважаючи на існування ефективних вакцин проти сезонного грипу, ефективних протівірусних препаратів, епідемічний процес грипу не знижує своєї інтенсивності, продовжує забирати життя, впливаючи на економіку країн внаслідок ураження працездатного населення.

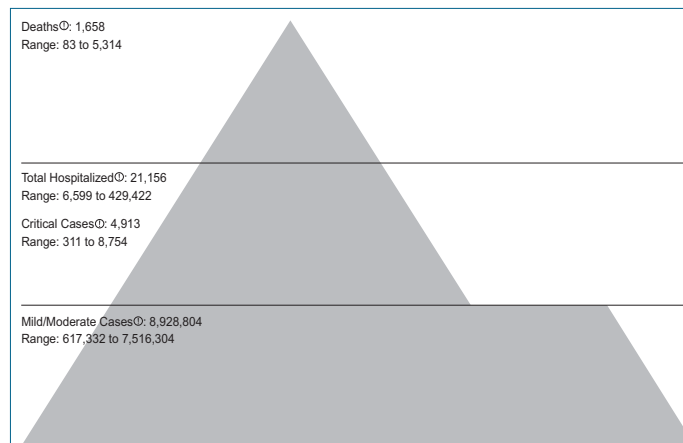


Рис. 2. Приклад результату оцінки тягаря захворювань сезонного грипу [31]

Крім зазначених вище нових вірусів грипу, протягом останніх 25 років стало відомо й про здатність інших пташиних вірусів грипу викликати захворювання у людини: A(H9N2) (1998), A(H7N7) (2003), A(H7N3), A(H10N7) (2004), A(H7N9), A(H10N8) (2013), A(H5N6) (2014), A(H7N4) (2018), A(H10N3), A(H5N8) (2021), A(H3N8) (2022), A(H10N5) (2023). Про новий вірус A(H10N5) у Китаї ВООЗ повідомила нещодавно – 13.02.2024 р. [32]. Це був вперше виділений від людини вірус грипу цього підтипу – у пацієнтки віком 60 років, яка мала контакт із хворою птицею. Крім того, в неї одночасно було визначено і сезонний вірус A(H3N2). Зазначене є ще одним підтвердженням постійного існування ризиків формування вірусів-реасортантів, які можуть у подальшому набути епідемічного потенціалу.

Привертає увагу той факт, що за останні 3 роки, тобто під час пандемії COVID-19 (2021–2023 рр.) було відкрито 4 нових пташиних віруси грипу, здатних викликати захворювання у людей. Із 2018 р. по 13.02.2024 р. серед людей зареєстровано 174 випадки пташиного грипу, із них 130 (75%) – протягом 2021–2023 рр. [33]. Це пов'язано з декількома факторами. З одного боку – із збільшенням виробництва птиці та комерційної торгівлі; зростанням ролі диких птахів, що зумовлено їх періодичною міграцією, зокрема й інфікованих птахів; зміною в моделях міграції через зміну клімату або залучення нових земель під сільськогосподарську діяльність [34]. З іншого – із підвищенням ефективності епідеміологічного нагляду під час пандемії COVID-19 за тяжким гострим респіраторним синдромом, тяжкими гострими респіраторними інфекціями та грипоподібними захворюваннями.

Високу загрозу щодо формування епідемічно значущих вірусів грипу становить вірус свиней. Однак

кількість підтипів вірусу свиней, на відміну від пташиних вірусів, лише три – *A(H1N1)v*, *A(H1N2)v*, *A(H3N2)v*. Протягом сезонів 2017/2018–2022/2023 рр. зареєстровано 49 випадків зооозного грипу у людей, викликаних цими вірусами. Найбільша кількість випадків свинячого грипу, так само, як і пташиного, була зареєстрована в період пандемії COVID-19 (61%). На початку 2024 р. ВООЗ уже повідомила про 3 випадки, які сталися в Бразилії, Іспанії та Китаї [32, 35, 36]. Окремо треба наголосити також на тому, що свині, як біологічна популяція, розглядаються як природний потенційний резервуар для формування нових реасортантів вірусів грипу.

У 2022 р. виповнилося 70 років Глобальній системі епідеміологічного нагляду за грипом та реагування на нього [37]. Завдяки її функціонуванню відбувається постійний моніторинг циркулюючих вірусів грипу, як сезонних, так і зооозних. Це дозволяє відбирати віруси-кандидати для вакцин. Штами сезонних вірусів використовуються для сезонних вакцин з урахуванням прогнозів щодо епідемічної значущості тих чи інших антигенних варіантів вірусів. Віруси-кандидати для вакцин проти зооозного грипу зберігаються на випадок загострення епідемічної ситуації, тобто, якщо той чи інший зооозний вірус грипу набуде здатності до стійкої передачі від людини до людини, або використовуються для виготовлення вакцин для застосування у тварин.

Проте наскільки проблема зооозного грипу актуальна з погляду його пандемічних ризиків, свідчить прийняття ВООЗ Плану високого рівня впровадження III Рамкової програми підготовки до пандемії грипу на 2024–2030 рр., в якому з урахуванням досвіду пандемії COVID-19 наголошується на посиленні епідеміологічного нагляду, технічному оснащенні його вірусологічної складової, зокрема геномного секвенування, та удосконаленні вакцинних технологій [38].

Тяжкий гострий респіраторний синдром. У 2002 р. неочікуваною загрозою стала емерджентна коронавірусна інфекція, викликана новим для людини вірусом, який натеper називається SARS-CoV-1, що викликав тяжкий гострий респіраторний синдром, тобто атипову пневмонію. Хвороба розпочалася в Китаї та розповсюдилася ще на 25 країн. Хоча циркуляція вірусу припинилася в 2003 р., загальна кількість захворілих досягла 8 096 осіб, із яких 774 померло (9,6%). Циркуляція поступово припинилася, нова паразитарна система проіснувала недовго, вірус не закріпився в популяції нового для нього біологічного хазяїна, зник як біологічний вид і натеper не визначається [12].

Близькосхідний респіраторний синдром. Із 2012 р. почав циркулювати новий для людини коронавірус MERS-CoV, який став етіологічним агентом емерджентної інфекції – близькосхідного респіраторного синдрому (MERS), летальність при якому сягала 36,2%. На теперішній час (на 12.02.2024 р.) захворіла 2 621 людина. Найбільша кількість захворювань зареєстрована в 2014–2015 роках. Рівні захворюваності, які спостерігалися протягом 2014–2015 рр., викликали занепокоєння щодо подальшого поширення цієї інфекції, тим паче, що у 2015 р. вона вийшла поза межі Близького Сходу [39] (рис. 3).

Як з'ясувалося, природним резервуаром збудника інфекції є верблюди. Натеper випадки зареєстровані в 27 країнах, найбільша кількість – у Саудівській Аравії, Республіці Корея, Об'єднаних Арабських Еміратах, Йорданії. Найбільший спалах за межами Близького Сходу стався в Республіці Корея в 2015 р. (186 випадків і 39 смертей). Групою ризику є люди, які знаходяться в тісному контакті з верблюдами (наприклад, фермери, працівники бійні, пастухи, власники верблюдів) та медичні працівники, що доглядають за пацієнтами з MERS. Передача вірусу MERS-CoV була задокументована протягом 2012–2016 рр. у кількох країнах,

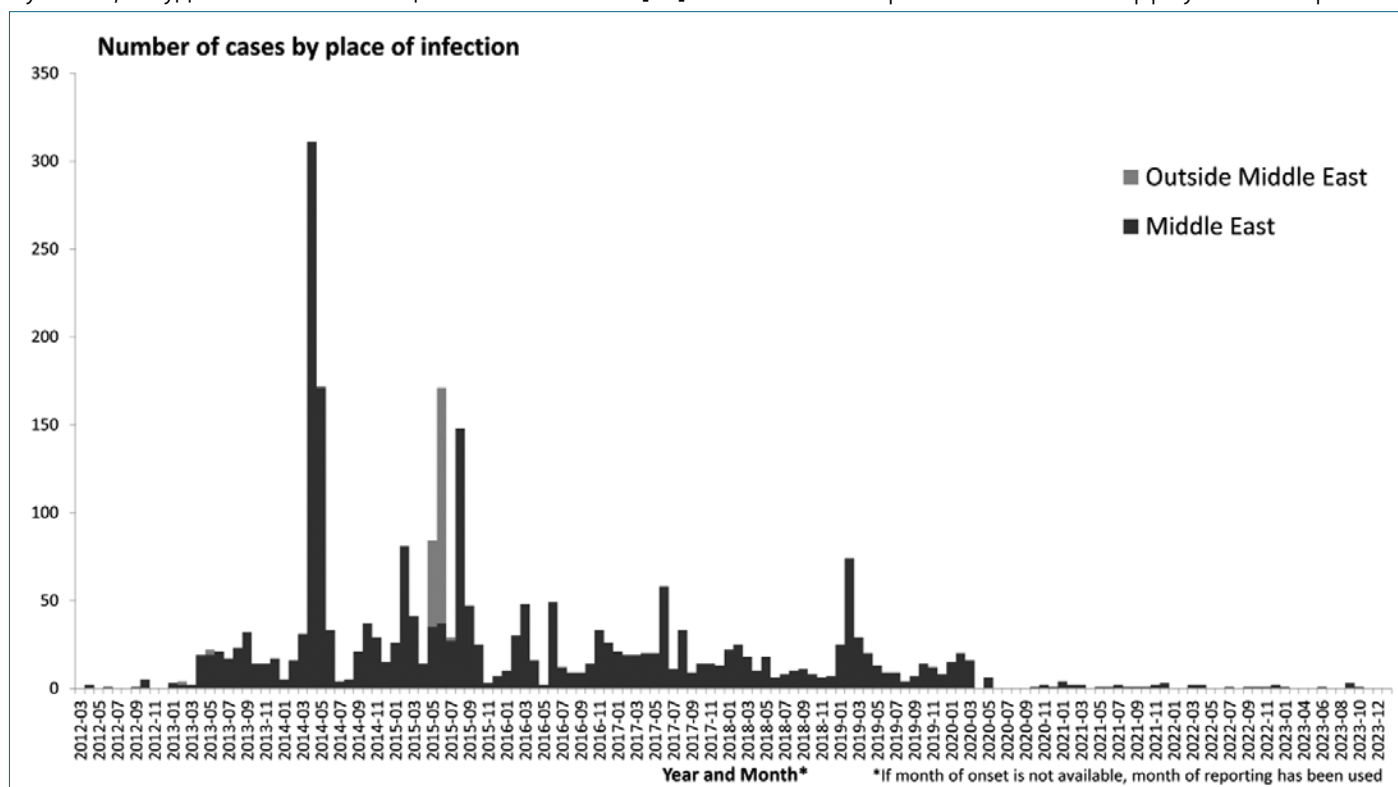


Рис. 3. Розподіл підтверджених випадків MERS-CoV (березень 2012 р. — січень 2024 р.) [39]

Передова стаття

включаючи Саудівську Аравію, Йорданію, Об'єднані Арабські Емірати, Францію, Сполучене Королівство та Республіку Корея, з різними розмірами спалаху (2–180 випадків). Із 2 600 випадків MERS, про які було відомо в 2022 р., принаймні 17% (454/2 600) спостерігалися у медичних працівників. На теперішній час інтенсивність циркуляції вірусу знизилася [40], а загроза стійкої передачі вірусу від людини до людини оцінюється як низька.

Хвороба Ебола. Перший випадок хвороби Ебола (тоді називалася «гарячка Ебола») у людини було зареєстровано в 1976 році. Від того часу періодично в деяких країнах Африки (переважно Центральної Африки) спостерігалися епідемічні спалахи, які вдавалося локалізувати і припинити. Стійкої передачі збудника від людини до людини не спостерігалось. У 2014–2016 рр. у Західній Африці виникла широкомасштабна епідемія хвороби Ебола. Її збудник (*Zaire ebolavirus*) почав циркулювати в Гвінеї ще з кінця 2013 р., поширившись пізніше на Ліберію та Сьєрра-Леоне. Почалася передача вірусу від людини до людини. За понад 2 роки захворіло 28 625 осіб, зокрема 11 325 померли (39,6%). Було зареєстровано завезення випадків хвороби Ебола ще в 7 країн (Італію, Малі, Нігерію, Сенегал, Іспанію, Великобританію та США), в деяких із них спостерігалися вторинні випадки інфікування (в Італії, Малі, Нігерії та США). При цій епідемії вперше були застосовані вакцини за принципом «для емерджентного застосування». Натепер уже існує дві ліцензовані вакцини проти *Zaire ebolavirus*, які пройшли відповідну реєстрацію в 2019 та 2020 рр. [41–43].

Хвороба Зіка. Майже в той же період (2015–2016 рр.) відбулося ускладнення епідемічної ситуації з хвороби Зіка. Вірус Зіка вперше був виявлений в Уганді в 1947 р. у мавп, у 1948 р. – у комарів *Aedes africanus*, пізніше, у 1952 р. – у людей в Уганді та Танзанії. Перший великий спалах цієї інфекції було зареєстровано в 2007 р. на о. Яп (у Тихому океані). У 2013–2014 рр. вірус викликає спалахи на 4 інших групах тихоокеанських островів [44].

У березні 2015 р. Бразилія повідомила про великий спалах хвороби, що супроводжувалася гарячкою та висипкою, яку невдовзі ідентифікували як хворобу Зіка. Протягом лютого–квітня 2015 р. було зареєстровано понад 7 000 випадків. У липні 2015 р. було встановлено, що одним із клінічних проявів цієї хвороби є синдром Пена-Барре. За теперішніми оцінками його поширеність становить 1,23%. У 2016 р. ВОЗ оголосила про зв'язок хвороби Зіка з випадками мікроцефалії та іншими неврологічними розладами. Це було визнано надзвичайною ситуацією в галузі охорони здоров'я, яка викликає міжнародне занепокоєння. На березень 2017 р. було повідомлено вже про понад 750 000 підозрілих або підтверджених випадків хвороби Зіка, які були зареєстровані на території Північної та Південної Америки. Натепер 86 країн повідомили про факти інфікування вірусом Зіка за участю комарів як векторів [45–47]. Головним вектором вірусу Зіка є комарі *Aedes aegypti*, для яких показана можливість трансваріальної передачі вірусу Зіка [48]. Також треба мати на увазі ризики розширення ареалу комарів різних видів у зв'язку зі зміною кліматичних умов, а з ними – і ризики поширення хвороби Зіка.

Вірус визначали в спермі у 61% чоловіків, обстежених протягом 30 днів після початку хвороби. У 1 чоловіка (1% від числа обстежених) РНК вірусу визначалася протягом 281 дня [16].

Після епідемії цієї інфекції кілька країн Латинської Америки рекомендували жінкам відкладати вагітність на період від 6 місяців до 2 років. Ці рекомендації поклали початок критичним дискусіям щодо проблем їх реалізації в суспільствах з обмеженим доступом до протизаплідних засобів, широко поширеними соціально-економічними нерівностями та високим рівнем незапланованої та підліткової вагітності. Водночас у деяких країнах, які постраждали від епідемії Зіка, через обмежувальну репродуктивну політику законне переривання вагітності більше не є можливим навіть на ранніх термінах, тоді, коли вади розвитку головного мозку, як частину вродженого синдрому Зіка, можна виявити за допомогою УЗД. Оскільки через зміни клімату прогнозується розширення географічної зони, де може відбуватися місцева передача вірусу Зіка, взаємозв'язок між вірусом, тератогенезом та репродуктивними правами є ще й біоетичною проблемою, яка буде актуальною на довгі роки вперед [49].

При цьому справжні географічні масштаби хвороби Зіка залишаються до кінця нез'ясованими через припущення про заниження даних. І це можна розглядати як ключовий компонент недостатньої готовності реагування на ситуацію [50]. Також треба додати, що наразі не існує вакцин для профілактики хвороби Зіка. Широко застосовуються неспецифічні засоби профілактики, спрямовані на боротьбу з комарами та захист від їхніх укусів.

COVID-19. Наступним важким випробуванням для людства стала пандемія COVID-19, викликана коронавірусом SARS-CoV-2. Вона розпочалася на початку 2020 р., швидко поширилася світом, несучи з собою безпрецедентне навантаження на системи охорони здоров'я країн та супроводжуючись високою летальністю, особливо серед людей старше 65 років та тих, хто мав супутню патологію. Це була емерджентна інфекція, до збудника якої на початку його циркуляції імунітет був взагалі відсутнім. Вірус характеризувався швидкою мінливістю, що призводило до формування значної кількості мутацій, в тому числі мутацій так званої «вакцинової втечі», а специфічний імунний захист – нетривалістю.

На початку пандемії спостерігався невисокий індекс контагіозності, який поступово збільшувався на тлі зниження патогенності SARS-CoV-2. Це відповідає класичним уявленням про формування нових паразитарних систем та їх функціонування. Патогенетичні особливості розвитку інфекційного процесу, особливо на початку пандемії, були не характерними для респіраторних інфекцій – відмічалася значна кількість коагулопатій та імунопатологічних реакцій. Але незалежно від походження збудника, при новій інфекційній хворобі еволюція епідемічного процесу розвивалася за класичним варіантом.

Натепер інтенсивність епідемічного процесу COVID-19 значно знизилася, наближаючись до характеристик сезонних респіраторних інфекцій, а його збудник циркулює паралельно з іншими респіраторними вірусами. Особливості епідемічного про-

цесу COVID-19 в Україні нами були всебічно проаналізовані та описані [51]. Що стосується глобальної ситуації щодо цієї інфекції, то значне зниження захворюваності та кількості летальних випадків спостерігається, починаючи із середини 2023 р. (рис. 4) [52]. Це пов'язано зі зміною циркулюючих варіантів коронавірусу, набуттям переважною більшістю населення специфічного імунітету як внаслідок природного інфікування, так і вакцинації, та свідчить про формування нової стійкої паразитарної системи. Однак треба пам'ятати, що еволюція вірусу SARS-CoV-2 продовжується, не виключена можливість розширення паразитарної системи завдяки включенню до її структури нових видів ссавців як біологічних хазяїв, ураховуючи багаторазові факти виділення цього вірусу від тварин. Натепер відомо щонайменше про 18 видів тварин, які можуть бути інфіковані цим вірусом [53]. Крім того, описано навіть локальні спалахи COVID-19 серед норок [54]. Віруси, що циркулюють серед людей і тварин, потребують постійного молекулярно-генетичного моніторингу для прогнозування епідемічної ситуації та своєчасної протидії.

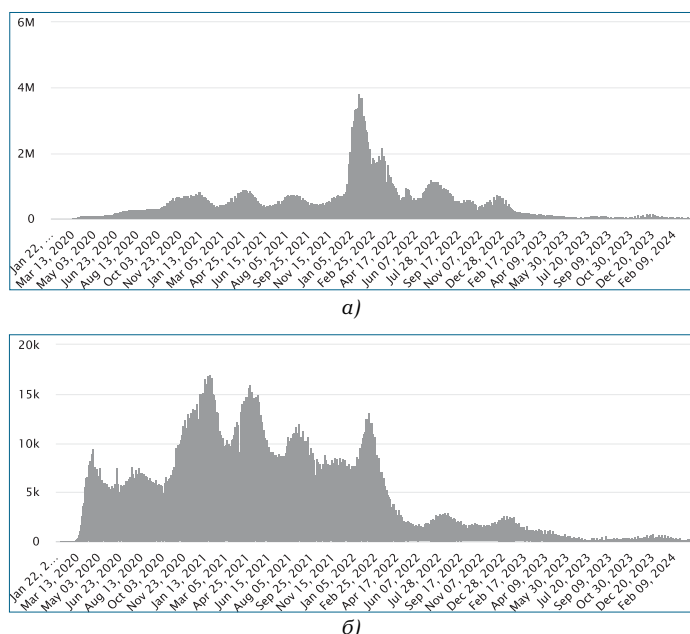


Рис. 4. Динаміка захворюваності на COVID-19 (а), динаміка летальних випадків від COVID-19 (б) (на 18.02.2024 р.) [52]

Мавпяча віспа (MPX). Вірус мавпячої віспи (monkeypox virus – MPXV) був відомий із 1958 р., а перший випадок захворювання людини зареєстрований у 1970 р. у Демократичній Республіці Конго. У травні 2022 р. на тлі пандемії COVID-19 з'явилися повідомлення про поширення цього давно відомого збудника за межі ендемічного для нього регіону, який обмежувався 7 країнами Західної та Центральної Африки. Також для цієї ремерджентної інфекції став характерним дещо інший клінічний перебіг у порівнянні з раніше відомою хворобою і новий шлях передачі збудника – статевий. Основною групою ризику для цього варіанту MPX виявилися чоловіки, які мають секс із чоловіками [55]. Багатьма дослідженнями було доведено факт наявності MPXV, здатного до реплікації, у зразках сперми пацієнтів у гострій стадії захворювання [56–58].

Менше ніж за 2 роки хвороба розповсюдилася

на 111 країн, а кількість зареєстрованих випадків на 07.02.2024 р. досягла 9 373 (проти 2 124 – в 7 ендемічних країнах), серед них 156 закінчилися летально (0,17%). В ендемічних країнах спостерігався 21 летальний випадок, а смертність дорівнювала 1%, тобто була в 6 разів вищою, ніж при ремерджентній MPX. Найвищі показники захворюваності спостерігаються у США (31 894), Бразилії (10 967), Іспанії (7 752), Франції (4 171), Колумбії (4 090), Мексиці (4 079), Великій Британії (3 875), Перу (3 812), Німеччині (3 800), Китаї (1 611), Чилі (1 449), Канаді (1 419), Нідерландах (1 287), Португалії (1 162), Аргентині (1 136). Достатньо високою є захворюваність на MPX і в інших країнах Європи: Італія – 989 випадків, Бельгія – 800, Швейцарія – 563, Австрія – 338, Ірландія – 275, Швеція – 267, Польща – 217, Данія – 198, Греція – 89, Угорщина – 82, Чехія – 71, Люксембург – 60, Румунія – 47, Фінляндія – 43, Мальта – 35, Ісландія – 17, Словаччина – 14, Естонія – 11 [59]. Інтенсивність епідемічного процесу MPX у США показано на рисунку 5 для того, щоб підкреслити, з одного боку, той факт, що епідемічний процес цієї інфекції не припиняється, з іншого боку, що за умов функціонування в країні ефективної системи епідеміологічного нагляду, випадки MPX виявляються регулярно [60].

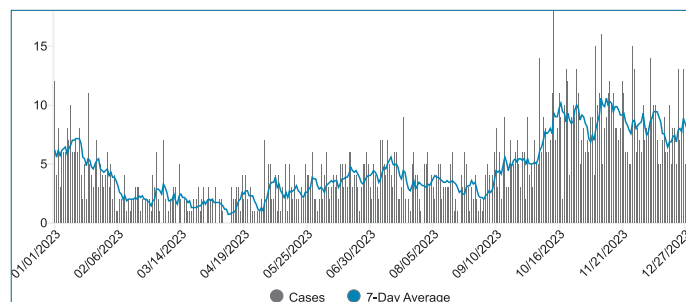


Рис. 5. Динаміка захворюваності на MPX у США в 2023 р. (в абс. ч.) [60]

В Україні за цей період виявлено лише 5 випадків MPX, що на тлі епідемічної ситуації в сусідніх країнах та високих показників постійних міграційних процесів свідчить про відсутність належного епідеміологічного нагляду за цією інфекцією.

Ураховуючи широке розповсюдження MPX у світі та укорінення нового варіанту MPXV у людській популяції, тепер широко піднімається питання щодо розробки нових лікарських засобів проти MPXV, зокрема таких, які б запобігали формуванню резистентності до цих вірусів [61], що б стало протидією подальшому поширенню MPXV.

Особливості сучасних епідемій і пандемій, потенційно пандемічні патогени, хвороба X. Ми ще раз підкреслюємо той факт, що на теперішній час серед збудників, що ускладнювали епідемічну ситуацію у світі та які є потенційними етіологічними агентами майбутніх епідемій і пандемій, переважають віруси. Це пов'язано з багатьма чинниками, які можуть впливати окремо або комплексно: більш швидкою їх мінливістю, відсутністю в більшості випадків специфічного лікування, більш легкою можливістю реалізації механізму передачі збудника внаслідок тривалого його збереження в абіотичних об'єктах, меншою «інфікуючою» дозою, глобалізацією міграційних процесів, зростанням чисельності населення та щільності

Передова стаття

заселення територій, розширенням сільськогосподарських угідь, тваринництва, різноманітних контактів із дикими тваринами, що збільшує потенціал нових зоонозних інфекцій.

Як нами вже підкреслювалось, загалом близько 60% інфекційних хвороб людини мають зоонозне походження. На подальше формування емерджентних зоонозних збудників впливає також зміна кліматичних умов, що сприяє розширенню ареалу проживання птахів і ссавців, які є природним резервуаром чисельної кількості патогенів, а також різноманітних комах – векторів патогенів. Зокрема, антропофільні види комарів *A. aegypti* і *A. albopictus*, які натеper віддають перевагу розмноженню в міському середовищі, стали головними векторами вірусів-збудників жовтої гарячки, денге, чикунгуні, хвороби Зіка. Слід зазначити, що ці віруси виникли багато століть тому як збудники інфекцій тварин у лісових осередках [62].

Аналізуючи епідемії і пандемії з великою швидкістю розповсюдження, не можна забувати й про ті інфекції, які наразі уже набули глобального або регіонального ендемічного характеру і які значно впливають на летальність від інфекційних хвороб та є важким економічним та соціальним тягарем (наприклад, ВІЛ-інфекція/СНІД, вірусні гепатити В і С, туберкульоз, малярія, інфекції, викликані резистентними бактеріями тощо). Виходячи із цього переліку, не можна також зменшувати роль бактеріальних інфекцій.

У роботі R. A. Weiss and N. Sankaran [62] наданий рисунок (рис. 6), який демонструє приблизні оцінки глобальної смертності внаслідок окремих інфекційних хвороб у 2020 р. Автори підкреслюють, що хоча COVID-19 став основним фактором смертності від інфекцій у 2020 р., але, як правило, не помічається, що подібна кількість смертей була спричинена грибовими інфекціями, які включають нещодавно виниклу епідемію, викликану *Candida aureus*. Показовим є приклад тягаря для суспільства такої розповсюдженої вірусної інфекції, як сказ. Вона вважається контрольованою завдяки вакцинації тварин і постраждалих від їхніх укусів людей. Водночас на тлі, здавалося б, поодиноких випадків сказу серед людей, за оцінками, щороку стається щонайменше 50 000 летальних випадків від нього, що призводить до економічних втрат у розмірі 8,6 млрд доларів США [63].

Вплив зміни клімату на виникнення «нових» збудників і поширення інфекційних хвороб натеper розглядається як надзвичайно актуальна проблема, яка потребує постійного вивчення і контролю.

При визначенні впливу 10 кліматичних небезпек, пов'язаних із викидами парникових газів, на відомі інфекційні хвороби людини, показано, що поширення 58% інфекційних хвороб (218 із 375 досліджених) у даний момент збільшилося внаслідок кліматичного впливу (рис. 7). При детальному вивченні 223 хвороб, такий вплив визначено для 78% інфекцій. Зроблено висновок про те, що інфекційних хвороб людини та шляхів передачі їх збудників, ускладнених кліматичними небезпеками, надто багато для комплексної адаптації суспільства. Це підкреслює нагальну потребу працювати над джерелом проблеми – скороченням викидів парникових газів [64].

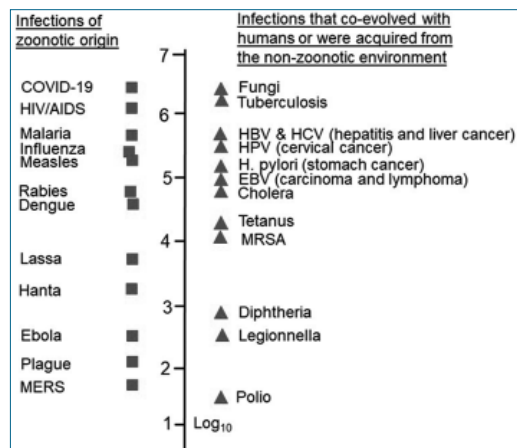


Рис. 6. Розрахункові показники кількості летальних випадків у світі в 2020 р. від актуальних зоонозних та антропонозних інфекційних хвороб (кількість випадків нагана в \log_{10}) [62]

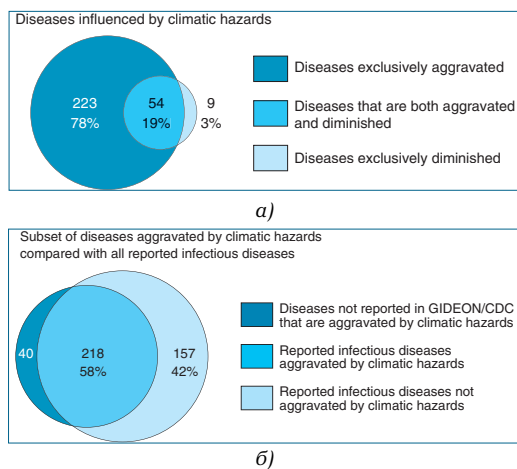


Рис. 7. Вплив змін клімату на поширеність інфекційних хвороб: а) Розподіл 223 інфекційних хвороб у залежності від впливу кліматичних змін (тільки підйом; можливі обидва варіанти: підйом або зниження; тільки зниження); б) Частина інфекційних хвороб, на які впливає клімат, серед 375 досліджених інфекційних хвороб [64]

В останній час усе частіше піднімається питання про ризику наступної пандемії та потенційно вищу вірулентність її збудника в порівнянні з попередніми. Мова йде як про відомі натеper інфекції, так і про так звану «хворобу X».

Ще в травні 2015 р. ВООЗ скликала широку коаліцію експертів для проектування плану досліджень та розроблень щодо запобігання епідеміям. Основна увага приділялася серйозним емерджентним хворобам, які можуть призвести до надзвичайної ситуації в галузі охорони здоров'я. Акценти були зроблені на наступні напрями: оцінка епідемічної загрози та визначення пріоритетних збудників; розроблення дорожніх карт для прискорення отримання й оцінки діагностичних, терапевтичних засобів та вакцин; визначення відповідних нормативних та етичних шляхів. Була надана методологія, спрямована на виявлення основних глобальних загроз інфекційних хвороб у межах постійного процесу переоцінки пріоритетів із урахуванням мінливості обставин. Передбачено, що щороку повинні визначатися 10 найбільш пріоритетних патогенів за такими критеріями: передача від людини до людини; медичні протидії; тяжкість клінічного перебігу або летальність; взаємодія в популяції людина/тварина; інші фактори; стан громадської охорони здоров'я постраждалої території; потенційний вплив на суспільство; еволюційний потенціал [65].

Використовуючи такий інструмент ВООЗ, на даний момент пріоритетними інфекційними хворобами, які становлять найбільший ризик для громадського здоров'я через їх епідемічний потенціал та/або відсутність або недостатність контрзаходів, є:

- COVID-19;
- Крим-Конго геморагічна гарячка;
- хвороба Ебола та хвороба, викликана вірусом Марбург;
- гарячка Ласса;
- MERS і SARS;
- Ніпа- та геніпавірусні інфекції;
- гарячка долини Рифт;
- хвороба Зіка;
- хвороба Х [66].

До цього переліку не входять інфекції, які хоча й становлять пандемічний ризик, але для яких існують міжнародні ініціативи моніторингу та протидії, наприклад, зоонозний грип.

Термін «хвороба Х» не є новим. Раніше при визначенні пріоритетних щодо пандемічного поширення інфекційних хвороб одну з них позначали, як «нова хвороба», пізніше стали використовувати термін «хвороба Х». Хвороба Х означає, що серйозну міжнародну епідемію може спричинити патоген, який на даний момент невідомий як збудник хвороби людини. План протидії повинен бути спрямований на ранню готовність до всебічних досліджень і розробок щодо невідомої хвороби Х [66–68].

Натепер створено Міжурядовий орган переговорів для розробки та узгодження Конвенції ВООЗ, угоди чи іншого міжнародного документа щодо запобігання пандемії, готовності та відповіді, що працює над проектом зазначеного документа. Його передбачається затвердити в 2024 р. Експерти з України також беруть участь у цій роботі. У документі велика увага приділяється науковим дослідженням як основі прийняття організаційних рішень та забезпечення системи охорони здоров'я діагностичними, лікувальними та профілактичними засобами. Прийняття цієї Конвенції та впровадження її положень на національному рівні дозволить підвищити ефективність систем біобезпеки та нарощування потенціалу протидії біологічним загрозам.

Що стосується готовності України до потенційних глобальних біологічних викликів, то, як зазначалося вище, у Глобальному індексі безпеки охорони здоров'я її рейтингове місце за показником «швидке реагування» серед 195 країн становило 100, а за загальною оцінкою готовності системи охорони здоров'я – 94 (рис. 8) [6]. Індекс швидкого реагування на виклики за 100-бальною оцінкою, розрахований для України, становив лише 34,8, у той час, як для Великої Британії та США він дорівнював відповідно 91,9 та 79,7 при середньому показнику для світу 38,4.

Хоча пандемія COVID-19 показала значення та необхідність відбудови чіткої системи швидкого реагування на біологічні небезпеки, з організації боротьби з нею винесено уроки, які продовжують аналізуватися і враховуються в більшості документів, що затверджуються на національних і міжнародних рівнях. Однак усім країнам, зокрема й Україні, необхідно докласти ще багато зусиль для досягнення дійсно належного рівня готовності попередження біологічних загроз та реагування на майбутні виклики.

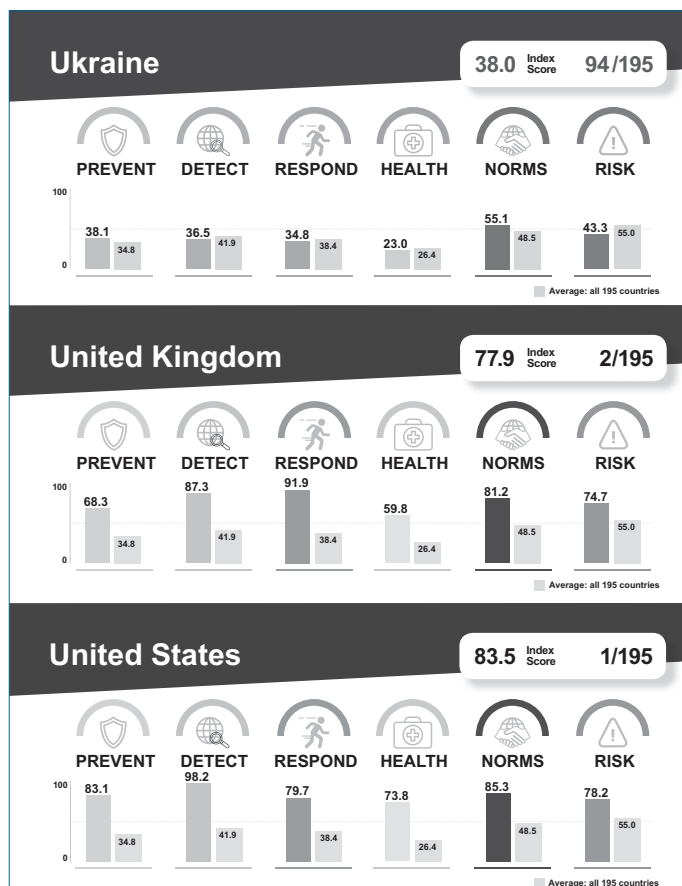


Рис. 8. Індекси оцінки України, Великої Британії та США за показниками «попередження», «виявлення та сповіщення», «швидке реагування», «система охорони здоров'я», «дотримання міжнародних норм» і «навколишні ризики» за даними Глобального індексу безпеки охорони здоров'я (оцінка проведена за 100-бальною системою) [6]

Висновки.

1. Епідемії та пандемії минулого були потужною руйнівною силою, забираючи мільйони життів і навіть змінюючи хід цивілізації. Тоді ж, спочатку на емпіричній основі, а потім на підставі доказових наукових досліджень були закладені основи протиепідемічних і профілактичних заходів, починаючи від карантинних і закінчуючи вакцинопрофілактикою.

2. Натепер зоонозні інфекційні агенти превалюють серед патогенів людини, зокрема й серед емерджентних. Серед патогенів з епідемічним і пандемічним потенціалом переважають віруси. Це пов'язано з багатьма чинниками, що впливають окремо або комплексно (швидка мінливість вірусів, відсутність специфічного лікування, легша реалізація механізму передачі внаслідок тривалого збереження в абіотичних об'єктах, менша «інфікуюча» доза, глобалізація міграційних процесів, зростання чисельності населення та щільності заселення територій). Потенціал нових зоонозних інфекцій збільшується завдяки розширенню сільськогосподарських угідь, тваринництва, різноманітних контактів із дикими тваринами тощо.

3. На тлі формування нової стійкої паразитарної системи інтенсивність епідемічного процесу COVID-19 значно знизилася, наближаючись до характеристик сезонних респіраторних інфекцій, а його збудник циркулює паралельно з іншими респіраторними вірусами. Однак ризики включення до її функціонування деяких видів тварин, як біологічних хазяїв, потребують постійного моніторингу.

4. ВООЗ, відповідно до розроблених критеріїв, про- водить постійний моніторинг потенційно пандемічних агентів, визначаючи 10 пріоритетних хвороб, вклю- чаючи хворобу Х. До переліку не включені хвороби з пандемічним потенціалом, для яких існують стійкі між- народні ініціативи моніторингу і протидії (наприклад, зоонозний грип).

5. Прийняття Конвенції ВООЗ, угоди чи іншого між- народного документа щодо запобігання пандемії, го- товності та відповіді, проєкт якої натеper проходить етап узгодження, та впровадження її положень на міжнародному та національних рівнях будуть сприяти підвищенню ефективності систем біобезпеки та по- тенціалу протидії біологічним загрозам.

6. Національна система біобезпеки України по- требує суттєвого вдосконалення в напрямку посилен- ня епідеміологічного нагляду за інфекційними хворо- бами.

Література

1. Задорожна В. І., Фролов А. Ф., Зубкова Н. Л. та ін. Поліомієліт: імунопро- філактика та її вплив на еволюцію епідемічного процесу. [Poliomijelit: imunoprofilaktyka ta ii vplyv na evoluciju epidemichnogo procesu]. Київ: DIA; 2012. 272 p. (in Ukrainian).
2. Risse G. B. Revolt against quarantine: community responses to the 1916 polio epidemic, Oyster Bay, New York. *Trans Stud Coll Physicians Phila.* 1992;14(1):23–50. PMID: 1604465.
3. Sudhan S. S., Sharma P. Human Viruses: Emergence and Evolution. *Emerging and Reemerging Viral Pathogens.* 2020;53–68. Available from: <https://doi.org/10.1016%2FB978-0-12-819400-3.00004-1>
4. Sabin N. S., Calliope A. S., Simpson S. V. et al. Implications of human activities for (re)emerging infectious diseases, including COVID-19. *J Physiol Anthropol.* 39, 29(2020). Available from: <https://doi.org/10.1186/s40101-020-00239-5>
5. Institute of Medicine (US) Forum on Microbial Threats. *Microbial Evolution and Co-Adaptation: A Tribute to the Life and Scientific Legacies of Joshua Lederberg: Workshop Summary.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2009. 5, Infectious Disease Emergence: Past, Present, and Future. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45714/>
6. Cameron E. E., Nuzzo J. B., Bell J. A. et al. Global Health Security Index (GHSI) 2019. Available from: <https://ghsindex.org/wp-content/uploads/2019/10/2019-Global-Health-Security-Index.pdf>.
7. Jarus O. The worst epidemics and pandemics in history. *Live Science.* last updated January 31, 2023. Available from: <http://www.livescience.com/worst-epidemics-and-pandemics-in-history.html>
8. Sabbatani S., Fiorino S. La peste antonina e il declino dell'Impero Romano. Ruolo della guerra partica e della guerra marcomannica tra il 164 e il 182 d.c. nella diffusione del contagio [The Antonine Plague and the decline of the Roman Empire]. *Infez Med.* 2009;17(4):261–75. Italian. PMID: 20046111
9. Sarris Peter, *Viewpoint New Approaches to the "Plague of Justinian",* Past & Present. 2022; 254(10): 315–46, Available from: <https://doi.org/10.1093/pastj/gtab024>
10. Jilani T. N., Jamil R. T., Siddiqui A. H. H1N1 Influenza. [Updated 2022 Oct 25]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513241/>
11. *Натуральна віспа.* Енциклопедія сучасної України. <https://esu.com.ua/article-70582>
12. Фролов А. Ф., Задорожная В. И. Молекулярная эпидемиология вирусных и прионных инфекций [Molekuljarnaja zrudemyologija virusnyh y prionnyh ynfekcij] Київ: DIA; 2010. 280 p. (in Russian).
13. Hasan F., Khan M. O., Ali M. Swine Flu: Knowledge, Attitude, and Practices Survey of Medical and Dental Students of Karachi. *Cureus.* *Cureus.* 2018; 10(1): e2048 Available from: <https://doi.org/10.7759%2Fcureus.2048>
14. Cartwright M. Black Death. *World History Encyclopedia.* 2023. Available from: https://www.worldhistory.org/Black_Death/
15. Delaney A., Mai C., Smoots A. et al. Population-Based Surveillance of Birth Defects Potentially Related to Zika Virus Infection – 15 States and U.S. Territories, 2016. *MMWR Wkly Rep* 2018;67:91–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6703a2>
16. Mead P. S., Duggal N. K., Hook S. A., Delorey M., Fischer M. et al. Zika Virus Shedding in Semen of Symptomatic Infected Men. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1377–85. DOI: 10.1056/NEJMoa1711038
17. Mpox Outbreak Global Map. 022–2023 Mpox Outbreak Global Map. – <https://www.cdc.gov/poxvirus/Mpox/response/2022/world-map.html>
18. Задорожна В. І., Сергеева Т. А., Шагінян В. Р. Мавпяча віспа: реемер- джентна інфекція та подальші епідеміологічні ризики. *Журнал Наці- ональної академії медичних наук України.* 2022;28(2): 399–421. DOI: 10.37621/JNAMSU-2022-2-3.
19. Cholera. HISTORY. 2024. Available from: <https://www.history.com/topics/inventions/history-of-cholera>.
20. WHO (13 December 2022). Disease Outbreak News; Cholera – Haiti. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON427>
21. Hong Kong flu. From Wikipedia, the free encyclopedia. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Hong_Kong_flu
22. European Centre for Disease Prevention and Control. Communicable Disease Threats Report. Week 7, 11–17 February 2024. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/communicable-disease-threats-report-week-7-2024.pdf>
23. WHO: Multi-country outbreak of cholera. External Situation Report n. 11, published 12 February 2024. Available from: https://reliefweb.int/attachments/13745ff2-c3af-433a-b181-30d26efbc608/20240212_multi-country_outbreak-of-cholera_sitreps_11.pdf
24. WHO. HIV. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids>
25. Geeraedts F., Goutagny N., Hornung V., Severa M., de Haan A., Pool J., Wilschut J., Fitzgerald K. A., Huckriede A. Superior Immunogenicity of Inactivated Whole Virus H5N1 Influenza Vaccine is Primarily Controlled by Toll-like Receptor Signalling. *PLoS Pathogens*, August 2008. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000138>
26. Wallace R. G. Breeding Influenza: The Political Virology of Offshore Farming. *Antipode.* 2009;41(5):916–51. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1467-8330.2009.00702.x>
27. Balish A. L., Davis C. T., Saad M. D., El-Sayed N., Esmat H., Tjaden et al. (). Antigenic and Genetic Diversity of Highly Pathogenic Avian Influenza A (H5N1) Viruses Isolated in Egypt. *Avian Diseases*, 2010;54(1): 329–334. <http://www.jstor.org/stable/40601080>
28. CDC: Technical Report: Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Viruses. Updated. December 29, 2023. Available from: https://www.cdc.gov/flu/avianflu/spotlights/2022-2023/h5n1-technical-report_december.htm
29. Shrestha S. S., Swerdlow D. L., Borse R. H., Prabhu V. S., Finelli L., Atkins C. Y. et al. Estimating the burden of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the United States (April 2009–April 2010). *Clin Infect Dis.* 2011;52(1):S75–82. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciq012>
30. Dawood F. S., Luliano A. D., Reed C., Meltzer M. I., Shay D. K., Cheng P. Y. et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(9):687–95. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(12\)70121-4](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(12)70121-4)
31. WHO (31 December 2022) Pandemic Influenza Preparedness Framework: annual progress report. Geneva. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/372197/9789240076907-eng.pdf?sequence=1>
32. WHO (13 February 2024). Disease Outbreak News; Avian Influenza A(H10N5) and Influenza A(H3N2) coinfection – China. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON504>
33. WHO: Surveillance - Avian influenza. Avian Influenza Weekly Update 2018 - 2024. Available from: <https://www.who.int/westernpacific/emergencies/surveillance/avian-influenza>
34. CDC. Reports of Avian Influenza (AI) "Bird Flu" Outbreaks Increased Globally from 2013–2022. September 7, 2023. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/spotlights/2022-2023/avian-influenza-outbreaks-increased-globally.htm>
35. WHO (7 February 2024). Disease Outbreak News; Influenza A(H1N1) variant virus – Brazil. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON502>
36. WHO (9 February 2024). Disease Outbreak News; Influenza A(H1N1) variant virus – Spain. Available from: <http://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news-item/2024-DON503>
37. WHO (15 March 2022). Celebrating 70 years of the Global Influenza Surveillance and Response System. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/celebrating-70-years-of-the-global-influenza-surveillance-and-response-system>
38. WHO (19 April 2023). Pandemic influenza preparedness framework: partnership contribution high-level implementation plan III 2024–2030. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240070141>

39. European Centre for Disease Prevention and Control. Communicable Disease Threats Report. Week 7, 11–17 February 2024. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/communicable-disease-threats-report-week-7-2024.pdf>
40. WHO (November 2022). Middle East respiratory syndrome: global summary and assessment of risk.16 Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/364525/WHO-MERS-RA-2022.1-eng.pdf?sequence=1>
41. Kaner J., Schaack S. Understanding Ebola: the 2014 epidemic. *Global Health*. 2016;12(1):53. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12992-016-0194-4>
42. WHO. Ebola. West Africa, March 2014–2016. Available from: <https://www.who.int/emergencies/situations/ebola-outbreak-2014-2016-West-Africa>
43. WHO (11 January 2020). Ebola virus disease: Vaccines. Available from: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/ebola-vaccines>
44. WHO (7 February 2016.) The history of zika virus. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-history-of-zika-virus>
45. WHO. Zika virus disease. Outbreak 2015–2016. Available from: <https://www.who.int/emergencies/situations/zika-virus-outbreak>
46. Barbi L., Coelho A.V.C., Alencar L.C.A., Crovella S. Prevalence of Guillain-Barré syndrome among Zika virus infected cases: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Infect Dis*. 2018;22(2):137–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.02.005>
47. Hills S. L., Fischer M., Petersen L. R. Epidemiology of Zika Virus Infection. *J Infect Dis*. 2017;216(10):S868–74. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jix434>
48. Li C. X., Guo X. X., Deng Y. Q., Xing D., Sun A. J., Liu Q. M. et al. Vector competence and transovarial transmission of two *Aedes aegypti* strains to Zika virus. *Emerg Microbes Infect*. 2017;6(4):e23. Available from: <https://doi.org/10.1038%2Femi.20178>
49. Stein R. A., Grayson A., Katz A., Chervenak F. A. The Zika virus: an opportunity to revisit reproductive health needs and disparities. *Germes*. 2022;12(4):519–37. DOI: <https://doi.org/10.18683%2Fgermes.2022.1357>
50. Sun H., Dickens B. L., Jit M., Cook AR., Carrasco LR. Mapping the cryptic spread of the 2015–2016 global Zika virus epidemic. *BMC Med*. 2020;18(1):399. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01845-x>
51. Задорожна В. І., Сергеева Т. А., Шагінян В. Р., Люльчук М. Г. Епідемія COVID-19 в Україні та проблеми біобезпеки. *Журнал НАМН України*. 2023; 3–4 (29):246–66. DOI: [10/37621/JNAM](https://doi.org/10.37621/JNAM)
52. COVID-19 coronavirus pandemic. Last updated: February 18, 2024. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
53. Cui S., Liu Y., Zhao J., Peng X., Lu G., Shi W., Pan Y., Zhang D., Yang P., Wang Q. An Updated Review on SARS-CoV-2 Infection in Animals. *Viruses*. 2022;14(7):1527. DOI: <https://doi.org/10.3390/v14071527>
54. Michelitsch A., Wernike K., Ulrich L., Mettenleiter T. C., Beer M. SARS-CoV-2 in animals: From potential hosts to animal models. *Adv Virus Res*. 2021;110:59–102. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2021.03.004>
55. Huang Y., Mu L. & Wang W. Monkeypox: epidemiology, pathogenesis, treatment and prevention. *Sig Transduct Target Ther* 2022;7:373. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01215-4>
56. Lapa D., Carletti F., Mazzotta V., Matusali G., Pinnetti C., Meschi S. et al. Monkeypox virus isolation from a semen sample collected in the early phase of infection in a patient with prolonged seminal viral shedding. *The Lancet Infectious Diseases*, 2022;22(9):1267–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(22\)00513-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00513-8)
57. Peiró-Mestres A., Fuertes I., Camprubi-Ferrer D., Marcos MÁ, Vilella A., Navarro M., et al. Hospital Clinic de Barcelona Monkeypox Study Group. Frequent detection of monkeypox virus DNA in saliva, semen, and other clinical samples from 12 patients, Barcelona, Spain, May to June 2022. *Euro Surveill*. 2022;27(28):2200503. Available from: <https://doi.org/10.2807%2F1560-7917.ES.2022.27.28.2200503>
58. Reda A., Abdelal A., Brakat A. M., Lashin B. I., Abouelkheir M., Abdelazeem B., Rodriguez-Morales A. J., Sah R. Monkeypox viral detection in semen specimens of confirmed cases: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2023;95(1):e28250. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.28250>
59. CDC. 2022–2023 Mpox Outbreak Global Map. Data as of 07 Feb 2024. Available from: <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/response/2022/world-map.html>
60. CDC. U.S. Mpox Case Trends Reported to CDC. Data as Reported to CDC as of 11 Jan 2024. Available from: <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/response/2022/mpox-trends.html>
61. Lu J., Xing H., Wang C. et al. Mpox (formerly monkeypox): pathogenesis, prevention, and treatment. *Sig Transduct Target Ther* 2023; 8: 458 Available from: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01675-2>
62. Weiss R. A., Sankaran N. Emergence of epidemic diseases: zoonoses and other origins. *Fac Rev*. 2022;11:2. Available from: <https://doi.org/10.12703%2Fr%2F11-2>
63. Hampson K., Coudeville L., Lembo T., Sambo M., Kieffer A., Attlan M. et al. Global Alliance for Rabies Control Partners for Rabies Prevention. Estimating the global burden of endemic canine rabies. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(4):e0003709. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003786>
64. Mora C., McKenzie T., Gaw I. M. et al. Over half of known human pathogenic diseases can be aggravated by climate change. *Nat. Clim. Chang*. 2022; 12: 869–75. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41558-022-01426-1>
65. WHO. Methodology for Prioritizing Severe Emerging Diseases for Research and Developmen. Available from: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/prioritizing-methodology.pdf>
66. WHO. Prioritizing diseases for research and development in emergency contexts. Available from: <https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts>
67. WORKSHOP ON PRIORITIZATION OF PATHOGENS. 8–9 December 2015. Blueprint for R&D preparedness and response to public health emergencies due to highly infectious pathogens. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/blueprint-for-r-d-preparedness-and-response-meeting-report.pdf?sfvrsn=156d23be_2
68. Jonkmans N., D'Acremont V., Flahault A. Scoping future outbreaks: a scoping review on the outbreak prediction of the WHO Blueprint list of priority diseases. *BMJ Glob Health*. 2021;6(9):e006623. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-006623>

Відомості про авторів:

Задорожна В. І. – д. м. н., проф., чл.-кор. НАМН України, директор ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».
E-mail: viz2010@ukr.net
ORCID: [0000-0002-0917-2007](https://orcid.org/0000-0002-0917-2007)

Шагінян В. Р. – д. м. н., старший науковий співробітник, завідувач відділу діагностики інфекційних та паразитарних хвороб ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».
ORCID: [0000-0002-2746-3414](https://orcid.org/0000-0002-2746-3414)

Винник Н. П. – к. м. н., старша наукова співробітниця відділу епідеміологічного аналізу та імунопрофілактики ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».
E-mail: vnp2006@ukr.net
ORCID: [0000-0002-5608-005X](https://orcid.org/0000-0002-5608-005X)

Information about the authors:

Zadorozhna V. I. – DSc (Medicine), Professor, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Director of the State Institution «L. V. Hromashevskyi Epidemiology and Infectious Diseases Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine».
E-mail: viz2010@ukr.net
ORCID: [0000-0002-0917-2007](https://orcid.org/0000-0002-0917-2007)

Shahinian V. R. – DSc (Medicine), Head of the Department of Diagnostics of Infectious and Parasitic Diseases of the State Institution «L. V. Hromashevskyi Epidemiology and Infectious Diseases Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine».
ORCID: [0000-0002-2746-3414](https://orcid.org/0000-0002-2746-3414)

Vynnyk N. P. – PhD (Medicine), Senior Researcher of the Department of Epidemiological Analysis and Immunoprophylaxis of the State Institution «L. V. Hromashevskyi Epidemiology and Infectious Diseases Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine».
E-mail: vnp2006@ukr.net
ORCID: [0000-0002-5608-005X](https://orcid.org/0000-0002-5608-005X)

ВЕРИФІКАЦІЯ АЛГОРИТМІВ ТЕСТУВАННЯ НА ВІЛ З ВИКОРИСТАННЯМ ШВИДКИХ ТЕСТІВ

¹ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України»

²ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України»

Адреса для листування. E-mail: olenakyslykh@gmail.com

Забезпечення точної, своєчасної та доступної за вартістю діагностики ВІЛ-інфекції є пріоритетним заходом, спрямованим на досягнення поставлених перед Україною глобальних цілей подолання епідемії ВІЛ, а саме: отримання результатів досліджень гарантованої якості для забезпечення 95% людей, які живуть з ВІЛ, та знання про свій статус. Своєчасне встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції із застосуванням швидких тестів (ШТ) набуває особливого значення в умовах воєнного стану, коли доступ до обстежень із застосуванням інструментальних методів дослідження обмежений або взагалі недоступний. Для встановлення точного діагнозу вкрай важливими є стандартизована стратегія тестування та використання продукції гарантованої якості, тоді як незадовільний вибір алгоритмів тестування може призводити до помилок діагностики. У Зведеному керівництві ВООЗ з послуг тестування на ВІЛ (редакція від 2019 р.) рекомендовано єдину «стандартну» стратегію тестування на ВІЛ для всіх закладів, де проводиться таке обстеження – отримання трьох послідовних позитивних результатів серологічних аналізів на ВІЛ і спрощено схему аналізу випадків з дискордантними результатами проведених тестів. Причини хибної діагностики багатофакторні й включають в себе помилки на різних етапах діагностичного процесу, однак неправильний підбір послідовності використання в алгоритмі діагностики тестів (наприклад, низька специфічність тестів другої і/або третьої лінії) вважають основним фактором появи значної кількості хибних діагнозів. Проведення верифікації алгоритмів тестування забезпечує можливість отримання об'єктивних фактичних даних щодо ефективності певної комбінації тестів для точної діагностики ВІЛ-інфекції перед їх масштабним впровадженням. Для цього в ході верифікації перевіряють відсутність в обраній продукції однакових помилкових результатів, що можуть призвести до невірної діагнозу. Тому нагальним питанням для країни є необхідність визначити надійний національний алгоритм тестування з резервним алгоритмом для використання в якості альтернативного у випадках, коли з будь-яких причин виконання досліджень за основним алгоритмом тимчасово неможливе.

Мета роботи. На підставі оцінки специфічності визначити найкращі комбінації ШТ, спільне використання яких забезпечить отримання гарантованих результатів тестування (з найменшою чи нульовою перехресною хибною реактивністю) у межах обраних алгоритмів тестування.

Матеріали і методи. З архіву лабораторії епідеміології парентеральних вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» для формування верифікаційної панелі підбирали зразки крові пацієнтів, охарактеризованих щодо відсутності серологічних маркерів ВІЛ. Відповідно до рекомендацій фахівців ВООЗ, розмір вибірки у 250 зразків було визначено як достатній для виявлення не менше 2–8% хибнонеактивних результатів при використанні ШТ та виявлення їхнього сукупного рівня хибної реактивності. Дане верифікаційне дослідження базувалося на стратегії тестування на ВІЛ із послідовним використанням трьох найменувань ШТ: перший тест повинен бути найбільш чутливим ($\geq 99\%$ для визначення як дійсно, так і хибнопозитивних зразків); другий та третій тести мали бути найбільш специфічними ($\geq 98\%$ для виявлення всіх хибнопозитивних), при цьому передбачалося використання декількох різних ШТ для взаємозамінності. Відповідно до рекомендацій експертів ВООЗ, технічних та операційних характеристик потенційних тестів-кандидатів для верифікаційного дослідження було обрано 7 найменувань ШТ (по 2 серії кожного найменування).

Усі зразки верифікаційної панелі досліджували у випадковому (рандомізованому) порядку і сліпим способом – тестували по 5 зразків сироваток на 2-х серіях усіх 7 найменувань ШТ протягом однієї постановки у першій половині робочого дня (зранку до обіду) у точній відповідності до інструкцій виробників із застосування.

Для візуальної оцінки результатів досліджень із застосуванням ШТ була використана шкала інтенсивності тестової лінії, за якою оцінювалися результати дослідження. Візуальна інтерпретація результатів за умови їх суб'єктивної оцінки проводилася двома інтерпретаторами незалежно один від одного (без їх відомо щодо іншого варіанту оцінки результатів і статусу самого зразка з верифікаційної панелі).

При визначенні загального статусу кожного зразка брали до уваги результати, отримані на обох серіях конкретного ШТ. Співпадаючий результат підлягав обліку як остаточний; при невизначених результатах враховували ВІЛ-реактивний результат.

Результати. В ході проведеного випробування 230 зразків сироваток верифікаційної панелі протестовано із застосуванням 7 найменувань ШТ (по дві серії кожного найменування ШТ). Недійсних результатів тестування (відсутність контрольної смуги за наявності або відсутності тестової смуги) зафіксовано не було. Всі 230 зразків з

панелі показали негативний результат при тестуванні на обох серіях п'яти найменувань ШТ, відтак їх специфічність становила 100%, тобто всі негативні матеріали були оцінені як негативні. На двох інших найменуваннях ШТ, що залишились, були отримані хибнопозитивні результати при тестуванні 7 зразків, з яких 6 зразків були оцінені як хибнопозитивні на ШТ одного найменування та 1 – на іншому; водночас не було зафіксовано перехресної хибної реактивності при застосуванні цих найменувань тестів. Відповідно до отриманих даних, специфічність першого ШТ становила 97,5% з 95% ДІ (95,5%–99,5%), а другого – 99,6% (95% ДІ (98,8%–100%)).

Висновки. Для всіх ШТ, за даними випробувань зі зразками верифікаційної панелі, не було зафіксовано перехресної хибної реактивності. Один ШТ, на якому була зафіксована найбільша кількість хибнопозитивних результатів, може бути запропонований для вибору тільки як тест першої лінії в алгоритмах тестування, водночас як інші шість найменувань ШТ можуть бути застосовані як тести першої, так і другої/третьої лінії. Отримані дані підтверджують дієвість застосування алгоритмів тестування ШТ для діагностики ВІЛ-інфекції, що на сьогодні використовуються в Україні для обстеження різного контингенту населення: як представників населення, так і ключових груп. Оцінку ефективності алгоритмів тестування на ВІЛ в країні потрібно періодично повторювати із застосуванням діагностиків, що мають різні антигенні компоненти або засновані на різних принципах дії.

Ключові слова: верифікація, тестування на ВІЛ, швидкі тести.

O. M. Kyslykh¹, I. V. Andrianova², O. V. Maksymenok¹, V. A. Martsynovska^{1,2}

VERIFICATION OF HIV TESTING ALGORITHMS USING RAPID TESTS

¹SI «The L. V. Hromashevskiy institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS of Ukraine»

²SI «Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine»

Ensuring accurate, timely and accessible diagnosis of HIV infection is a priority measure aimed at achieving global goals set for Ukraine to overcome the HIV epidemic, namely obtaining research results of guaranteed quality so that 95% of people living with HIV know their status. Timely diagnosis of HIV infection with the help of rapid tests (RT) becomes especially important in the conditions of martial law, when access to ELISA testing is limited or absent at all.

A standardized testing strategy and the use of quality-assured products are extremely important for accurate diagnosis, and the wrong choice of testing algorithm can lead to diagnostic errors. WHO Consolidated guidelines on HIV testing services (2019 edition) recommends a single «standard» HIV testing strategy for all HIV testing facilities – three consecutive positive HIV serological test results and a simplified case analysis scheme for testing when discrepant test results are obtained.

The causes of misdiagnosis are multifactorial and include errors at various stages of the testing process, but the main factor in the occurrence of a significant number of misdiagnoses is the incorrect selection of tests and/or the sequence of their use. Verification of testing algorithms makes it possible to obtain objective factual data on the effectiveness of a certain combination of tests for accurate diagnosis of HIV infection before their mass introduction. For this, during verification, the selected products are checked for the absence of the same false results, which could lead to incorrect diagnosis.

Therefore, an urgent issue for the country is the need to define a reliable national HIV testing algorithm with a backup algorithm, which would be used as an alternative in cases when, for any reason, it is temporarily impossible to conduct research according to the main algorithm.

The purpose of the work. Based on the assessment of specificity, to determine the best combinations of RTs, the joint use of which will ensure obtaining guaranteed test results (with the smallest or zero false cross-reactivity) within the framework of the selected testing algorithms.

Materials and methods. This verification study was based on an HIV testing strategy using three RTs sequentially, the first of which should be the most sensitive ($\geq 99\%$ for both true and false-reactive results); the second and third tests should be the most specific ($\geq 98\%$ to detect all false reactive results).

7 RTs brands (2 lots of each brand) were selected for the verification study. The verification panel of 230 samples of blood sera, which does not contain HIV serological markers, was prepared from the sample archive of the laboratory of epidemiology of parenteral viral hepatitis and HIV infection of the SI «The L. V. Hromashevskiy institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS of Ukraine». The testing of the samples of the verification panel took place in a random order and in a blind way – in the first half of the working day (from morning to lunch), 5 serum samples were tested for 2 lots of all 7 RTs brands in exact accordance with the instructions for using the tests.

For the visual interpretation of the testing results with rapid tests, the intensity scale of the test line was used, according to which the results of the study were evaluated. The visual interpretation of the results, taking into account their subjective evaluation, was carried out by two interpreters independently of each other (without their

Оригінальні дослідження

knowledge of the other version of the evaluation of the results and the status of the sample itself from the verification panel). When determining the general status of each sample, the results obtained on both lots of a specific RT were taken into account. The match of the result was considered final; in case of discordant results, the HIV-reactive result was taken into account.

Results. During the evaluation, 230 sera samples of the verification panel were examined using 7 RTs brands (two lots of each RT brand). Invalid test results (absence of a control strip in the presence or absence of a test strip) were not recorded. All 230 samples from the verification panel were negative when tested by both lots of five RTs brands, so their 100% specificity was confirmed. False-reactive results were obtained for the remaining two RTs brands when 7 negative samples were tested: 6 samples were tested by one RT brand and 1 sample was tested by another RT brand. At the same time, no false cross-reactive results were recorded when using these test brands. According to the obtained data, the specificity of the one RT brand was 97.5% with 95% CI (95.5%–99.5%), the other RT brand – 99.6% (95% CI (98.8%–100%)).

Conclusions. According to the results of tests with samples of the verification panel, no false cross-reaction was recorded for all RT brands. The one RT brand with the highest number of false-reactive results can be offered for selection only as a first-line test in testing algorithms, while the other six RT brands can be used as first- and second-/third-line tests. The obtained data confirm the effectiveness of the use of RT in HIV testing algorithms, which are currently used in Ukraine for different contingents of the population – both representatives of the population and key groups. Evaluation of the effectiveness of HIV testing algorithms in the country should be periodically repeated using diagnostic kits that have different antigenic components or are based on different principles of action.

Key words: verification, HIV testing, rapid tests.

Досягнення глобальних цілей Fast Track «95–95–95» до 2030 року вимагає реалізації ефективних заходів з протидії ВІЛ/СНІДу, що сприяють зниженню на 95%, порівняно з базовим показником 2010 року, рівнів захворюваності та смертності, зумовлених ВІЛ, у світі [1]. Ключовим компонентом у досягненні цих цілей є забезпечення доступу до послуг з тестування на ВІЛ (далі – ПТВ) як відправної точки для надання послуг з профілактики, лікування, догляду та підтримки у зв'язку з ВІЛ-інфекцією, із забезпеченням лабораторними службами підтримки якості та надання правильних результатів тестування на ВІЛ.

Для встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції Всесвітня організація охорони здоров'я (далі – ВООЗ) рекомендує застосовувати стратегії тестування на основі використання групи серологічних тестів на ВІЛ, що включають швидкі тести (далі – ШТ) та імуноферментні діагностикуми (далі – ІФА) [2, 3]. Чутливість кожного з тестів має становити не менше 99% (реактивність тесту фіксується не менше ніж у 99 із 100 випадків аналізу матеріалів, дійсно позитивних на ВІЛ), тоді як специфічність – не менше ніж 98% (реактивність тесту відсутня не менше ніж у 98 із 100 випадків протестованих зразків, дійсно негативних на ВІЛ), що є мінімальними пороговими значеннями для схвалення тесту в межах процедури прекваліфікації ВООЗ [4, 5].

В останні роки, у зв'язку із зростанням поінформованості про свій ВІЛ-статус, показники позитивності серед осіб, які звертаються за ПТВ, суттєво знизилися. Навіть в умовах вкрай високої поширеності ВІЛ-інфекції у країнах Південної та Східної Африки рівень позитивності знаходиться нижче порогового значення 5% (встановлено для того, щоб забезпечити прогностичну цінність позитивного результату комбінації тестів (PPV), що використовуються в межах стратегії тестування, на рівні не нижче 99%, за умови досягнення тестами мінімальних вимог щодо специфічності на рівні 98%) і, за оцінками, продовжить знижуватися на тлі широкого охоплення антиретровірусною терапією (далі – АРТ) та імовірно низької захворюваності на ВІЛ-інфек-

цію [6]. Відтак, у Зведеному керівництві ВООЗ з послуг тестування на ВІЛ (редакція від 2019 р.) була рекомендована єдина стратегія тестування на ВІЛ, згідно з якою, для визначення ВІЛ-позитивного статусу рекомендовано отримання трьох послідовних позитивних результатів серологічних досліджень. За даними огляду політики тестування було встановлено, що лише 25% національних стратегій тестування на ВІЛ повною мірою відповідали рекомендаціям ВООЗ [7, 8]. Для встановлення точного діагнозу ВІЛ-інфекції, крім стандартизованої стратегії тестування, вкрай важливими є використання алгоритмів тестування, що гарантують виключення помилок діагностики [9].

Забезпечення точної, своєчасної та доступної за вартістю діагностики ВІЛ-інфекції є пріоритетним заходом, спрямованим на досягнення поставлених перед Україною глобальних цілей подолання епідемії ВІЛ-інфекції, а саме: отримання результатів досліджень гарантованої якості для забезпечення того, щоб 95% людей, які живуть з ВІЛ, знали про свій статус.

Надання ефективних та якісних ПТВ з метою виявлення нових випадків ВІЛ-інфекції відповідає Стратегічній цілі 1 Державної стратегії у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, туберкульозу та вірусним гепатитам на період до 2030 року, схваленій розпорядженням Кабінету Міністрів України від 27 листопада 2019 року №1415-р [10] та Закону України № 2869-IX від 12 січня 2023 року «Про внесення змін до Закону України «Про протидію поширенню хвороб, зумовлених вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), та правовий і соціальний захист людей, які живуть з ВІЛ» (ст.6 ч.8) щодо забезпечення оцінки ефективності алгоритму та періодичність його перегляду [11]. Проведення верифікації алгоритмів тестування забезпечує можливість отримання об'єктивних даних щодо ефективності певної комбінації тестів для точної діагностики ВІЛ-інфекції перед їх масштабним впровадженням. Для цього в ході верифікації перевіряють відсутність в обраній продукції однакових помилкових результатів, що можуть призвести до невірного діагнозу. Якщо діагностичні засоби

характеризуються специфічністю нижче 100%, можна очікувати появу хибнопозитивних результатів тестування на ВІЛ. У разі, коли два або більше результатів тестів є хибнореактивними в тієї ж самої особи (хибна реактивність, загальна для кількох тестів), може бути неправильна чи невчасна діагностика [12].

Вимоги до отримання правильних результатів тестування набувають особливі ваги. Це зумовлено тим, що прогнозовано зростають наслідки хибних діагнозів в умовах, коли все більша кількість ВІЛ-позитивних пацієнтів розпочинає АРТ, базуючись виключно на серологічній діагностиці ВІЛ-інфекції. Наслідки, пов'язані з хибною діагностикою, можуть мати негативний вплив як на індивідуальному рівні, так і на рівні системи громадського здоров'я. Зокрема, призначення АРТ людині з хибним ВІЛ-позитивним діагнозом, яка насправді є ВІЛ-негативною, призводить до невиправданого медикаментозного навантаження на пацієнта, що може призвести до непередбачуваних побічних ефектів від прийому антиретровірусних препаратів, стресу та стигми пацієнта, а також втрати довіри до системи охорони здоров'я загалом [13–16].

Причини хибної діагностики ВІЛ-інфекції багатofакторні й включають у себе помилки на різних етапах діагностичного процесу. Серед інших, причиною хибної діагностики є неправильний підбір послідовності використання тестів в алгоритмі діагностики, наприклад, низька специфічність тестів другої і/або третьої лінії. За інформацією ВООЗ, стратегія тестування, відома як «тайбрейк» (в межах якої два результати тестів, що суперечать один одному, верифікуються шляхом отримання позитивного результату третього тесту, тоді як ВІЛ-позитивний діагноз встановлюється на основі реактивного результату усіх трьох тестів), призводить до встановлення невірної позитивної діагнозу для пацієнтів, які найімовірніше є ВІЛ-негативними. За деякими повідомленнями, неоптимальні національні стратегії тестування на ВІЛ вважаються основним фактором появи значної кількості хибних діагнозів [17–21]. Тому нагальним питанням для країн є необхідність визначити надійний національний алгоритм тестування з резервним алгоритмом для використання в якості альтернативного у випадках, коли з будь-яких причин виконання досліджень за основним алгоритмом тимчасово неможливе. Суворе дотримання верифікованого національного алгоритму тестування, а саме: комбінації та послідовності застосування конкретних медичних виробів (найменувань) для встановлення ВІЛ-статусу в рамках заданої стратегії тестування на ВІЛ, є необхідним завданням для усіх закладів охорони здоров'я (далі – ЗОЗ), де надаються ПТВ. Відхилення від такого алгоритму може призвести до встановлення хибного діагнозу, і для його уникнення слід впроваджувати верифіковані алгоритми діагностики. Верифікація у даному контексті означає «підтвердження шляхом перевірки і надання об'єктивних доказів про виконання певних вимог для конкретного цільового призначення».

Верифікаційне дослідження алгоритмів тестування на ВІЛ із застосуванням швидких тестів було виконано протягом лютого–серпня 2023 року в лабораторії епідеміології парентеральних вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції ДУ «Інститут епідеміології інфекційних хво-

роб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» на замовлення ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» за технічної підтримки Глобального Фонду з боротьби з ВІЛ, туберкульозом та малярією (далі – ГФ) та у співпраці з експертами ВООЗ.

Метою дослідження є визначення найкращих комбінацій швидких тестів, спільне використання яких забезпечить отримання гарантованих результатів тестування з найменшою чи нульовою перехресною реактивністю в межах обраних алгоритмів тестування на ВІЛ-інфекцію.

Матеріали і методи. Для реалізації поставленої мети необхідним було вирішення декількох завдань, а саме:

1. Складання переліку «кандидатів» серед швидких тестів – від 6 до 10 (вибір продуктів-кандидатів відбувся з переліку медичних виробів для діагностики *in vitro* (далі – IVD) гарантованої якості за критерієм їх діагностичних та операційних характеристик, із урахуванням зареєстрованих IVD в Україні; та/або переліку тестів, попередньо кваліфікованих ВООЗ; та/або переліку медичних виробів, що закуповуються донорами/партнерами);

2. Підготовка верифікаційної панелі зразків для досліджень, що належним чином охарактеризовані на відсутність серологічних маркерів ВІЛ.

Збір зразків від осіб, які отримали ПТВ, та формування верифікаційної панелі зразків відбувалися в лабораторії епідеміології парентеральних вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції (далі – лабораторія) ДУ «Інститут епідеміології інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» (далі – Інститут). Для формування верифікаційної панелі зразків ретроспективно були використані залишкові зразки сироватки крові осіб, які пройшли обстеження на наявність антитіл до ВІЛ у лабораторії, та зберігалися в архіві лабораторії. Серед архівних зразків сироватки крові, отриманих від військовослужбовців, людей, які вживають ін'єкційні наркотики (далі – ЛВІН) та загального населення – пацієнтів клініки Інституту, які мешкали у різних регіонах України, були обрані залишкові кількості зразків біологічного матеріалу.

Для виконання завдань дослідження, відповідно до рекомендацій ВООЗ, було визначено розмір вибірки 230 зразків, що є достатньою після виявлення не менше від 2% до 8% хибнореактивних результатів, отриманих при використанні тих чи інших засобів діагностики ВІЛ-інфекції, та виявлення їхнього сукупного рівня хибної реактивності [22]. З урахуванням необхідності виключення 8% зразків у зв'язку з реактивністю тесту або невизначеним результатом, загальна кількість зразків для відбору та складання верифікаційної панелі становила 250 сироваток крові. При цьому критеріями включення зразків крові пацієнтів у дослідження були: вік пацієнта 18 років та старше; наявність не менше 600 мкл залишкової кількості сироватки крові в архіві лабораторії, що дозволяє забезпечити тестування на всіх обраних для дослідження швидких тестах; відсутність у зразках сироваток крові серологічних маркерів ВІЛ.

Перед прийняттям рішення щодо включення зразків сироваток крові до складу верифікаційної панелі, усі матеріали з архіву лабораторії були протестова-

Оригінальні дослідження

Таблиця 1. Характеристика зразків верифікаційної панелі

| Кількість зразків | | Стать | | Походження зразків | Додаткові маркери | | | | Найменування т/с, на яких досліджувались зразки на маркери ВІЛ |
|-------------------|------------|------------|-----------|----------------------------|-------------------|----------|-----------|---------------|---|
| Абс | R±mp (%) | чоловіча | жіноча | | AT-HCV | HBsAg | AT-HBcore | AT-Trep. Pal. | |
| 25 | 10,9±2,1 | 14 | 11 | Пацієнти клініки Інституту | н/д | н/д | н/д | н/д | Genscreen™ ULTRA HIV Ag – Ab (с.1E0135 до 20.09.2022) та DIA-HIV-Ag/Ab (с. 124-22 до 08-2023) |
| 115 | 50,0±3,3 | 84 | 31 | ЛВІН | 57 | 1 | 81 | 0 | |
| 90 | 39,1±3,2 | 90 | 0 | Військовослужбовці | 4 | 1 | 7 | 4 | |
| 230 | 100 | 188 | 42 | | 61 | 2 | 88 | 4 | |

ні на вміст серологічних маркерів ВІЛ шляхом тестування методом ІФА одночасно на двох тест-системах різних найменувань та виробників, призначених для виявлення антигену р24 ВІЛ-1 та антитіл до ВІЛ 1/2. Зразки, що були негативні у двох тест-системах, подальшого дослідження не потребували. Їх статус визначався як ВІЛ-негативний. Такі зразки були кандидатами до складу верифікаційної панелі. Зразки з дискордантними результатами тестування у двох тест-системах до складу верифікаційної панелі не включалися – їх статус вважався невизначеним. Після завершення скринінгу зразків-кандидатів було відібрано 230 матеріалів, що не містили серологічних маркерів ВІЛ (табл. 1).

Рішення щодо визначення необхідної кількості ШТ в алгоритмах тестування у рамках даного верифікаційного дослідження базувалося на стратегії тестування на наявність антитіл до ВІЛ із послідовним використанням трьох найменувань швидких тестів.

Перший тест повинен бути найбільш чутливим (≥99% для визначення як дійсно, так і хибнопозитивних зразків); необхідно було вибрати не менше 2-х найменувань для взаємозамінності. Другий та третій тести мали бути найбільш специфічними (≥98% для виявлення

всіх хибнопозитивних), при цьому необхідно було вибрати декілька різних найменувань тестів для взаємозамінності.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ, технічних та операційних характеристик потенційних тестів-кандидатів [23] для верифікації обрано 7 найменувань ШТ (табл. 2).

Результати досліджень та їх обговорення.

Як було зазначено вище, для проведення дослідження обрано 7 найменувань ШТ. Усі обрані для верифікації алгоритмів тестування тести були використані у точній відповідності до інструкцій виробників до їх застосування. Усі зразки верифікаційної панелі протестовані у випадковому (рандомізованому) порядку сліпим способом.

Для оцінки алгоритмів тестування із застосуванням обраних ШТ протягом однієї постановки у першій половині робочого дня (зранку до обіду) досліджували по 5 зразків сироваток крові на усіх 7 найменуваннях швидких тестів 2-х лотів.

Для візуальної оцінки результатів досліджень із застосуванням ШТ була використана шкала інтенсивності тестової лінії, за якою оцінювалися результати дослідження (табл. 3).

Таблиця 2. Характеристика швидких тестів, обраних для дослідження

| № | Найменування ШТ | Каталоговий номер | Номери лотів | Дата виготовлення | Термін придатності | Виробник | Чутливість % | Специфічність % |
|-----|---|-------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------|---|--------------|-----------------|
| ШТ1 | Швидкий тест для визначення антитіл до ВІЛ 1/2, комплект (ONE STEP Anti-HIV (1&2) Test) | ITPW02153-TC40 | GJ22060891 GJ22060890 | 06.2022 | 06.2024 | InTecPRODUCTS,Inc | 100 | 100 |
| ШТ2 | STANDARDTM Q HIV 1/2 Ab 3-Line Test/Експрес-тест для виявлення антитіл до ВІЛ 1/2 3 лінії STANDARDTM К'ю | 09HIV30D | 53535G2AC/ 1 53535G3AC/ 1 | 16.05.2022 | 15.05.2024 | SD Biosensor, Inc. | 100 | 99,3 |
| ШТ3 | Одноступеневий тест для виявлення ВІЛ 1/2 (HIV 1/2) в цільній крові/сироватці/плазмі | W006-C4P2 | W22072001 W00620703 | 20.07.2022 11.07.2022 | 19.07.2024 10.07.2024 | Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd. | 100 | 100 |
| ШТ4 | First Response® HIV 1-2.0 Card Test (Версія 2.0) Експрес-тест ВІЛ-1.2.0, «Швидка відповідь» | PI05FRC05 | 77 G 12 22 S 77 G 13 22 S | 07.2022 | 06.2024 | Premier Medical Corporation PVT. LTD. | 100 | 100 |
| ШТ5 | Bioline TM ВІЛ-1 3.0 експрес-тест для одночасного виявлення IgG, IgM, IgA антитіл до ВІЛ-1 та ВІЛ-2 /BIOLINE TM HIV-1/2 3.0 | 03FK16 | 03ADG038B 03ADG049B | 09.09.2021 12.03.2022 | 08.09.2023 10.03.2024 | Ебботт Діагностікс Корея Інк. | 100 | 99,7 |
| ШТ6 | MERISCREEN HIV 1-2 WB | HVWRPD-02 | M1042251 M10*2182 | 04.2022 09.2021 | 03.2024 08.2023 | Meril Diagnostics Private Limited | 99,4 | 99,9 |
| ШТ7 | Швидкий тест для виявлення антитіл до вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) (колоїдне золото), цільна кров/сироватка/плазма | WJ-1810E | V20220401 V20220501 | 02.04.2022 16.05.2022 | 01.10.2023 15.11.2023 | Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co. LTD, Пекін, Китай | 100 | 98,5 |

Таблиця 3. Шкала оцінки результатів досліджень із застосуванням швидких тестів при інтерпретації результатів

| Шкала оцінки | Інтенсивність тестової лінії |
|--------------|------------------------------|
| 0 | Негативний |
| +w | Дуже слабка гранична лінія |
| + | Лінія слабкої інтенсивності |
| ++ | Лінія помірної інтенсивності |
| +++ | Лінія високої інтенсивності |

Візуальна інтерпретація результатів за умови їх суб'єктивної оцінки проводилася двома навченими інтерпретаторами незалежно один від одного.

При визначенні загального статусу кожного зразка з використанням діагностичного засобу, що проходив оцінку, були взяті до уваги результати, отримані при тестуванні як на лоті 1, так і на лоті 2. Співпадаючий результат підлягав обліку як остаточний, тобто, за відсутності реактивності на обох лотах, результат оцінювали як ВІЛ-негативний. У разі реактивності на обох лотах, результат оцінювали як ВІЛ-реактивний. При неспівпадаючих результатах у лотах 1 та 2 результат вважався ВІЛ-реактивним.

В ході проведеного випробування 230 зразків сироваток крові з верифікаційної панелі були протестовані із застосуванням 7 найменувань ШТ – по два різних лота кожного найменування ШТ. Тестування передбачало паралельне використання експрес-тестів без попередньої рекомендації щодо їх вибору як тестів для 1, 2 або 3 ліній. Метою такого тестування було оцінювання отримання можливих хибних реакцій і можливих перехресних хибних реакцій при тестуванні на тестах різних найменувань і виробників.

Після закінчення лабораторного етапу отримано такі дані:

1. Відсутність недійсних результатів тестування на наявність антитіл до ВІЛ – не зафіксовано відсутності контрольної смуги.

2. Усі 230 зразків з панелі показали негативний результат при тестуванні на п'яти з 7 найменувань ШТ з використанням 2-х різних лотів (табл. 4).

Таблиця 4. Результати тестування верифікаційної панелі

| Найменування ШТ | Кількість зразків | Отримані результати | | | | Класифікація зразків за результатами тесту | Референтний (еталонний) результат |
|--|-------------------|---------------------|------------|-----------------|------------|--|-----------------------------------|
| | | Інтерпретатор 1 | | Інтерпретатор 2 | | | |
| | | Лот №1 | Лот №2 | Лот №1 | Лот №2 | | |
| STANDARD Q HIV 1/2 Ab 3-Line Test (ШТ1) | 230 | негативний | негативний | негативний | негативний | негативний | негативний |
| First Response HIV 1-2.0 Card test (Version 2.0) ШТ2 | 230 | негативний | негативний | негативний | негативний | негативний | негативний |
| ONE STEP Anti-HIV (1&2) Test (ШТ3) | 230 | негативний | негативний | негативний | негативний | негативний | негативний |
| One Step HIV1/2 Whole Blood/Serum/Plasma Test (ШТ4) | 230 | негативний | негативний | негативний | негативний | негативний | негативний |
| Bioline HIV-1/2 3.0 (ШТ5) | 230 | негативний | негативний | негативний | негативний | негативний | негативний |

Як видно з представлених даних, при дослідженні усіх 230 зразків, що не містили антитіла до ВІЛ, не було виявлено матеріалів, які б давали хибнопозитивну реакцію при тестуванні на ШТ 5 найменувань з 7. Крім того, при застосуванні цих ШТ не відмічена варіабельність інтерпретації результатів незалежними фахівцями.

Таким чином, специфічність 5 ШТ при дослідженні 230 зразків сироваток крові становила 100%, тобто всі негативні матеріали були оцінені як негативні – це тест-системи STANDARD Q HIV 1/2 Ab 3-Line Test, First Response HIV 1-2.0 Card test (Version 2.0), ONE STEP Anti-HIV (1&2) Test, One Step HIV1/2 Whole Blood/Serum/Plasma Test, Bioline HIV-1/2 3.0.

3. При тестуванні 7 з 230 сироваток крові за допомогою експрес-тестів 2-х найменувань були отримані хибнопозитивні результати:

а) 6 зразків були оцінені як хибнопозитивні на тест-системі Rapid Test for Antibody to HIV (Colloidal Gold Device) – Wantai, виробник Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co., Пекін, Китай та MERISCREEN HIV 1-2 WB; при цьому хибні результати були отримані як на 2-х серіях, так і тільки в одному лоті, тобто всього 9 хибнореактивних результатів. (табл. 5).

Таблиця 5. Результати тестування верифікаційної панелі з використанням ШТ Rapid Test for Antibody to HIV (Wantai)

| Номер зразка панелі | Результати тесту Rapid Test for Antibody to HIV (Wantai) ШТ6 | | | | Класифікація зразка за результатами тесту | Референтний (еталонний) результат |
|---------------------|--|------------|-----------------|------------|---|-----------------------------------|
| | Інтерпретатор 1 | | Інтерпретатор 2 | | | |
| | V20220501 | V20220401 | V20220501 | V20220401 | | |
| 430102 | +++ | +++ | +++ | +++ | позитивний | негативний |
| PBO | ++ | негативний | ++ | негативний | позитивний | негативний |
| 0030 | ++ | ++ | ++ | ++ | позитивний | негативний |
| 0151 | + | + | + | + | позитивний | негативний |
| 0110 | + | негативний | + | негативний | позитивний | негативний |
| 85 | + | негативний | + | негативний | позитивний | негативний |

Решта зразків з панелі (224 з 230 зразків) на тест-системі Rapid Test for Antibody to HIV (Wantai) були оцінені відповідно до їх еталонного результату – тобто як негативні.

б) Ще один зразок був оцінений як хибнопозитивний на тест-системі MERISCREEN HIV 1-2 WB, виробник Meril Diagnostics Pvt. Ltd., Мумбай, Індія; хибний результат отриманий на ШТ однієї серії, інші матеріали з панелі (229 з 230 зразків) були оцінені на тест-системі MERISCREEN HIV 1-2 WB відповідно до їх референтного значення – тобто як негативні.

Згідно з отриманими даними, для ШТ, при застосуванні яких були отримані хибнореактивні результати, були розраховані показники специфічності тест-систем в дослідженні, які становили:

Оригінальні дослідження

- для тестів Rapid Test for Antibody to HIV (Wantai) – 97,5% з 95% ДІ (95,5%–99,5%),
- для тестів MERISCREEN HIV 1-2 WB (Meril Diagnostics Pvt. Ltd.) – 99,6% з 95% ДІ (98,8%–100%).

Для того щоб перевірити, чи пов'язані отримані хибнореактивні результати тестування на ВІЛ цих 7 зразків сироваток крові з можливою перехресною реактивністю, що зумовлена наявністю серологічних маркерів збудників деяких інфекційних хвороб, ці зразки сироваток крові були також охарактеризовані на наявність антитіл до вірусу гепатиту С (АТ-НСV), антитіл до корового антигену (АТ-Нbcore) вірусу гепатиту В та антитіл до збудника сифілісу (АТ-Т.pallidum), а також поверхневого антигену (НВsAg) вірусу гепатиту В (табл. 6).

Таблиця 6. Результати тестування хибнореактивних зразків сироваток крові на наявність серологічних маркерів вірусних гепатитів В і С та сифілісу

| Номер (код) зразка панелі | Серологічні маркери | | | |
|---------------------------|---------------------|------------|------------|---------------|
| | АТ-НСV | АТ-Нbcore | НВsAg | АТ-Т.pallidum |
| 430102 | негативний | негативний | негативний | негативний |
| PBO | негативний | негативний | негативний | негативний |
| 0030 | негативний | негативний | негативний | негативний |
| 0151 | + | негативний | негативний | негативний |
| 0110 | + | + | негативний | негативний |
| 85 | + | негативний | негативний | негативний |
| 0106 | + | + | негативний | негативний |

Як видно з представлених даних, взаємозв'язок між наявністю у зразках сироваток крові інших серологічних маркерів певних інфекційних захворювань та хибнореактивними результатами тестування на ВІЛ із застосуванням швидких тестів Rapid Test for Antibody to HIV (Wantai) та MERISCREEN HIV 1-2 WB (Meril Diagnostics) не був підтверджений.

Слід зазначити, що при застосуванні зазначених найменувань ШТ хибна реактивність при тестуванні тих самих зразків з верифікаційної панелі не спостерігалась, тобто не було зафіксовано загальної хибної реактивності для цих найменувань тестів. Проте, оскільки зазначені тести все ж таки виявляють випадки хибної реактивності, вони не можуть розглядатись як такі, що можуть сумісно використовуватись в одному алгоритмі тестування.

Отже, за результатами верифікаційного дослідження всіх кандидатів ШТ не була зафіксована загальна хибна реактивність. Виходячи з отриманих даних, а також операційних і технічних характеристик тестів пропонується наступний перелік діагностиків як тестів першої, другої та третьої лінії для вибору алгоритмів тестування (табл. 7).

Таблиця 7. Рекомендації до вибору тестів в алгоритмі тестування

| № | Найменування ШТ | Тести першої лінії | Тести другої/третьої ліній |
|-----|--|--------------------|----------------------------|
| ШТ7 | Швидкий тест для виявлення антитіл до вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) (колоїдне золото), цільна кров/сироватка/плазма (Wantai) | так | ні |

| | | | |
|-----|--|-----|-----|
| ШТ6 | MERISCREEN HIV 1-2 WB | так | так |
| ШТ1 | Швидкий тест для визначення антитіл до ВІЛ 1/2, комплект (ONE STEP Anti-HIV (1&2) Test) | так | так |
| ШТ2 | STANDARD TM Q HIV-1/2 Ab 3-Line Test / Експрес-тест для виявлення антитіл до ВІЛ 1/2 3 лінії STANDARD TM К'ю | так | так |
| ШТ3 | Одноступеневий тест для виявлення ВІЛ 1/2 (HIV 1/2) в цільній крові/сироватці/плазмі | так | так |
| ШТ4 | First Response® HIV 1-2.0 Card Test (Версія 2.0) Експрес-тест ВІЛ-1.2.0, «Швидка відповідь» | так | так |
| ШТ5 | Bioline™ ВІЛ-1 3.0 експрес-тест для одночасного виявлення IgG, IgM, IgA антитіл до ВІЛ-1 та ВІЛ-2 /BIOLINETM HIV-1/2 3.0 | так | так |

Таким чином, тестами першої лінії можуть бути обрані будь-який з 7 тестів, що увійшли до переліку ШТ для верифікаційного дослідження. Тим часом тестами другої або третьої лінії можуть бути обрані 6 з 7 найменувань ШТ, що увійшли до цього переліку.

Алгоритми тестування на ВІЛ із застосуванням ШТ, що наразі закуповуються за кошти програм ГФ та PEPFAR, є прийнятними та ефективними при обстеженні представників загального населення та ключових груп для визначення у них ВІЛ-статусу, а саме:

Алгоритм 1:

- Тест №1. Rapid Test for Antibody to Human Immunodeficiency Virus (HIV) (Colloidal Gold Device), Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co, Ltd, China. Швидкий тест для виявлення антитіл до вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) (колоїдне золото).
- Тест №2. First Response HIV 1-2.0 Card Test, Premier Medical Corporation PVT. LTD., India; Експрес-тест ВІЛ-1.2.0, «Швидка відповідь».
- Тест №3. Bioline TM ВІЛ-1 3.0 Ебботт Діагностікс Корпорація Інк.; Експрес-тест для одночасного виявлення IgG, IgM, IgA антитіл до ВІЛ-1 та ВІЛ-2.

Алгоритм 2:

- Тест №1. Rapid Test for Antibody to Human Immunodeficiency Virus (HIV) (Colloidal Gold Device), Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co, Ltd, China. Швидкий тест для виявлення антитіл до вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) (колоїдне золото).
- Тест №2. One Step HIV 1/2 Whole Blood/Serum/Plasma Test, Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd., China. Одноступеневий тест для виявлення ВІЛ 1/2 в цільній крові/сироватці/плазмі.
- Тест №3. ONE STEP Anti-HIV (1&2) Test (ADVANCED QUALITY), InTec Products, Inc.. China, Швидкий тест для визначення антитіл до ВІЛ 1/2 (колоїдне золото).

У випадку неможливості застосування Rapid Test for Antibody to Human Immunodeficiency Virus (HIV) (Colloidal Gold Device), Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co, Ltd, China як тестів першої лінії, можуть бути застосовані ШТ MERISCREEN HIV 1-2 WB (Meril Diagnostics Pvt. Ltd.) або STANDARD TM Q HIV-1/2 Ab 3-Line Test/Експрес-тест для виявлення антитіл до ВІЛ 1/2 3 лінії STANDARD TM К'ю. Крім того, MERISCREEN HIV 1-2 WB (Meril Diagnostics Pvt. Ltd.) або STANDARD TM Q HIV-1/2 Ab 3-Line Test/Експрес-тест для виявлення антитіл до ВІЛ 1/2 3 лінії STANDARD TM К'ю можуть бути використані також як тест 2 або 3 ліній.

За такої умови швидкі тести Rapid Test for Antibody to Human Immunodeficiency Virus (HIV) (Colloidal Gold Device), Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co, Ltd, China, та MERISCREEN HIV 1-2 WB (Meril Diagnostics Pvt. Ltd.) не рекомендовані для використання у комбінації в межах одного алгоритму тестування із застосуванням ШТ як такі, що мали випадки отримання хибнопозитивних результатів тестування, хоча й не зафіксована їхня перехресна реактивність при тестуванні тих самих зразків сироваток.

Дані алгоритми тестування за допомогою ШТ не передбачають їх застосування для обстеження на наявність антитіл до ВІЛ вагітних жінок та донорів крові. Відповідно до галузевих стандартів медичної допомоги, для обстеження вагітних рекомендовано використання тестів, призначених або для одночасного виявлення антигену р24 ВІЛ-1 та антитіл до ВІЛ 1/2, або для одночасного виявлення серологічних маркерів ВІЛ та сифілісу в умовах безпосереднього звернення вагітних жінок по медичну допомогу в антенатальні клініки [24]. ШТ не використовуються для дослідження донорської крові крім випадків, визначених нормативно-правовими актами.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, регулярний перегляд алгоритму тестування кожні три-п'ять років забезпечить адекватну роботу тестів, впровадження покращених тестів і певну конкуренцію серед виробників. При кожному перегляді чинних алгоритмів тестування слід оцінювати їх програмну прийнятність, враховувати частоту випадків невизначеного ВІЛ-статусу, дискордантних і недійсних результатів тестування, а також потреби в додатковому навчанні персоналу та в перегляді інструктивних матеріалів.

Представлене верифікаційне дослідження сприятиме оновленню поточних алгоритмів тестування на ВІЛ-інфекцію та їх приведенню у відповідність до актуальних рекомендацій ВООЗ з метою забезпечення підбору алгоритмів, що зводитимуть до мінімального ризику встановлення неправильного діагнозу, до їх впровадження у широку практику. Крім того, це дослідження сприятиме вибору тих видів продукції (діагностикуми), котрі задовольняють нагальні потреби країни.

Висновки.

1. Для 7 ШТ-кандидатів, за даними випробувань, не було зафіксовано загальної хибної реактивності.

2. За результатами дослідження, виходячи з отриманих даних, всі 7 найменувань ШТ можуть бути запропоновані для застосування в алгоритмах тестування в Україні.

3. Тести Rapid Test for Antibody to HIV (Wantai) та MERISCREEN HIV 1-2 WB (Meril Diagnostics Pvt. Ltd.) не рекомендовані для використання у комбінації в одному алгоритмі тестування.

4. Отримані дані підтверджують дієвість застосування алгоритмів тестування з використанням ШТ для діагностики ВІЛ-інфекції, що на сьогодні використовуються в Україні для обстеження різних контингентів – як представників т. з. «загального» населення, так й ключових груп, тому можуть бути рекомендовані проектам міжнародної технічної допомоги для закупівлі та подальшого використання в алгоритмах тестування на ВІЛ з метою досягнення цільового показника перших 95%.

5. Надати пропозиції щодо закупівлі швидких тестів за кошти місцевих бюджетів з урахуванням визначених у верифікаційному дослідженні переліку ШТ та послідовності їх застосування в алгоритмах тестування на ВІЛ для надання ПТВ (відповідно до результатів верифікаційного дослідження та ч.8 ст.6 Закону України «Про протидію поширенню хвороб, зумовлених вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), та правовий і соціальний захист людей, які живуть з ВІЛ»).

6. Потребують верифікації алгоритми тестування на ВІЛ із застосуванням швидких тестів вагітних жінок, де серед тестів першої лінії слід обрати тести, призначені як для одночасного виявлення антигену р24 ВІЛ-1 та антитіл до ВІЛ 1/2, так і для одночасного виявлення серологічних маркерів ВІЛ та сифілісу.

7. Оцінку ефективності алгоритмів тестування на ВІЛ в країні потрібно періодично (один раз у 3–5 років) повторювати із застосуванням діагностикумів, що мають різні антигенні компоненти або використовують різні принципи дії (т. з. ортогональні тести).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Fast-Track strategy to end the AIDS epidemic by 2030. <http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/World-AIDS-Day-Report-2014>
2. Global programme on AIDS. Recommendations for the selection and use of HIV antibody tests. *Wkly Epidemiol Rec Relev Epidemiol Hebd World Heal Organ.* 1992;67: 145–149. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/228362>
3. UNAIDS-WHO. Revised recommendations for the selection and use of HIV antibody tests. *Wkly Epidemiol Rec.* 1997;72: 81–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9238418>
4. Selecting and purchasing HIV, HBsAg and HCV in vitro diagnostics. Geneva: World Health Organization; 2021. Available from: https://www.who.int/diagnostics_laboratory/procurement/purchase/en/, accessed 8 November 2021
5. Consolidated guidelines on HIV testing services. Geneva: World Health Organization; 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/179870/1/9789241508926_eng.pdf
6. Giguère K., Eaton J. W., Marsh K., Johnson L. F., Johnson C. C., Ehui E. et al. Trends in knowledge of HIV status and efficiency of HIV testing services in sub-Saharan Africa, 2000–20: a modelling study using survey and HIV testing programme data. *Lancet HIV.* 2021;8(5):E284–E293. Available from: [https://doi.org/doi:10.1016/S2352-3018\(20\)30315-5](https://doi.org/doi:10.1016/S2352-3018(20)30315-5)
7. Fonner V. A., Sands A., Figueroa C., Baggaley R., Quinn C., Jamil M. S. et al. Country adherence to WHO recommendations to improve the quality of HIV diagnosis: a global policy review. *BMJ Glob Heal.* 2020;5: e001939. Available from: <https://doi.org/doi:10.1136/bmjgh-2019-001939>
8. Consolidated guidelines on HIV TESTING SERVICES 5Cs: Consent, Confidentiality, Counselling, Correct results and Connection, ANNEX 2. An analysis of 48 national HIV testing and counselling policies: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/180208/WHO_HIV_2015.19_eng.pdf?sequence=1
9. Всесвітня організація охорони здоров'я 2020 Consolidated guidelines on HIV testing services, 2019 <https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-155058-1>
10. Державна стратегія у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, туберкульозу та вірусним гепатитам на період до 2030 року. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1415-2019-r#Text>
11. Закон України від 12 січня 2023 року № 2869-IX «Про внесення змін до Закону України «Про протидію поширенню хвороб, зумовлених вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), та правовий і соціальний захист людей, які живуть з ВІЛ» <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2869-20#Text>

Оригінальні дослідження

12. Klarkowski D., O'Brien D. P., Shanks L., Singh K. P. Causes of false-positive HIV rapid diagnostic test results. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014; 12:49–62 Available from: <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.866516>
13. Eaton J. W., Johnson C. C., Gregson S. The cost of not retesting: human immunodeficiency virus misdiagnosis in the antiretroviral therapy "Test-and-Offer" era. *Clin Infect Dis.* 2017;65. Available from: <https://doi.org/doi:10.1093/cid/cix341>
14. Lasry A., Kalou M. B., Young P. R., Rurangirwa J., Parekh B., Behel S. Cost implications of HIV retesting for verification in Africa. *PLoS One.* 2019;14(7):e0218936. Available from: <https://doi.org/doi:10.1371/journal.pone.0218936>
15. Bhattacharya R., Barton S., Catalan J. When good news is bad news: psychological impact of false positive diagnosis of HIV. *AIDS Care.* 2008;20:560–564. Available from: <https://doi.org/doi:10.1080/09540120701867206>
16. Johnson C. C., Dalal S., Baggaley R., Taegtmeier M. A public health approach to addressing and preventing misdiagnosis in the scale-up of HIV rapid testing programmes. *J Int AIDS Soc.* 2017;20(S6):22190. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.7448/IAS.20.7.22290>
17. Johnson C. C., Fonner V., Sands A., Ford N., Obermeyer C. M., Tsui S., Wong V., Baggaley R. To err is human, to correct is public health: a systematic review examining poor quality testing and misdiagnosis of HIV status. *J Int AIDS Soc.* 2017;20(S6):21755. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.7448/IAS.20.7.21755>
18. Al-Kindi H., Al-Jardani A. HIV serology false positivity among expatriates from Africa: a screening dilemma. *J Med Microbiol.* 2020;69(6):812–816. Available from: <https://doi.org/doi:10.1099/jmm.0.001186>
19. Kim S., Lee J. H., Choi J. Y., Kim J. M., Kim H. S. False-positive rate of a «fourth-generation» HIV antigen/antibody combination assay in an area of low HIV prevalence. *Clin Vaccine Immunol.* 2010;17(10):1642–1644. Available from: <https://doi.org/doi:10.1128/CVI.00258-10>
20. Reid J., Van Zyl G., Linström M., Korsman S., Marais G., Preiser W. High positive HIV serology results can still be false positive. *IDCases.* 2020;21:e00849. Available from: <https://doi.org/doi:10.1016/j.idcr.2020.e00849>
21. Smotrys M., Magge T., Alkhuja S., Gandotra S. D. Babesiosis as a cause of false-positive HIV serology. *BMJ Case Rep.* 2018; 2018:bcr2017223738. Available from: <https://doi.org/doi:10.1136/bcr-2017-223738>
22. Optimizing HIV testing algorithms: a generic verification protocol for selecting appropriate HIV serology assays and assessing the level of shared false reactivity. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240039162>
23. WHO verification tool kit. HIV test selection tool. Available from: <https://www.who.int/tools/optimizing-hiv-testing-algorithms-toolkit>
23. Guidance for procurement of in vitro diagnostics and related laboratory items and equipment. Geneva: World Health Organization; 2017 (https://www.who.int/diagnostics_laboratory/publications/procurement/en/, accessed 17 November 2019).
24. Стандарти медичної допомоги «Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини», затверджені наказом МОЗ України від 26.04.2022 №692 – <https://www.dec.gov.ua/mtd/profilaktyka-peredachi-vil-vid-materi-do-dytyny/>

Відомості про авторів:

Кислик О. М. – науковий співробітник лабораторії епідеміології інфекційних хвороб ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».
ORCID: 0009-0003-7387-210°

Андріанова І. В. – імунолог референс-лабораторії з діагностики ВІЛ/СНІДу, вірусних та особливо небезпечних патогенів ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України».

Максименко О. В. – к. б. н., старший науковий співробітник лабораторії епідеміології інфекційних хвороб ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».
ORCID: 0009-0004-3566-2124

Марциновська В. А. – к. м. н., старший науковий співробітник лабораторії епідеміології інфекційних хвороб ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України»; Головний фахівець відділу управління та протидії ВІЛ-інфекції ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України».
ORCID: 0000-0001-8283-0179

Information about the authors:

Kyslykh O. M. – researcher at the laboratory of epidemiology of infectious diseases, SI «The L. V. Hromashevskyi Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS of Ukraine».
ORCID: 0009-0003-7387-210°

Andrianova I. V. – immunologist of the reference laboratory for diagnosis of HIV/AIDS, viral and particularly dangerous pathogens, SI «Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine».

Maksymenok O. V. – Candidate of Biological Sciences, senior researcher at the laboratory of epidemiology of infectious diseases, SI «The L. V. Hromashevskyi Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS of Ukraine».
ORCID: 0009-0004-3566-2124

Martsynovska V. A. – Candidate of Medical Sciences, senior researcher at the laboratory of epidemiology of infectious diseases, SI «The L. V. Hromashevskyi Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS of Ukraine»; Chief Specialist of HIV management and counteraction department SI, «Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine».
ORCID: 0000-0001-8283-0179

КЛІНІЧНІ ТА ДЕЯКІ ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПРОЯВІВ ГЕРПЕСВІРУСНИХ УРАЖЕНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ НА ФОНІ ПОСТКОВІДНОГО СИНДРОМУ

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», Київ, Україна

Адреса для листування. E-mail: padyac@gmail.com

У статті наводяться дані сучасної літератури про актуальність серйозної проблеми охорони здоров'я, проблеми у діагностиці постковідного синдрому, ускладнення, складну Т-клітинну та перехресну відповідь імунної системи.

Проведено детальний аналіз та аргументовано літературними даними проявів уражень центральної та периферичної нервової системи при герпесвірусних інфекціях на фоні постковідного синдрому. Наведено прояви імунних відповідей та аутоімунних змін при COVID-19.

Метою роботи було дослідити клінічні та імунологічні особливості перебігу герпесвірусних уражень нервової системи у пацієнтів з постковідним синдромом та без нього.

Було обстежено 96 пацієнтів з ураженнями нервової системи герпесвірусної етіології, що перенесли COVID-19 в анамнезі (в середньому за 2–2,5 міс. до надходження у відділення). У пацієнтів, які перенесли COVID, значно частіше проявляється ураження окремих ЧМН (у 2,14 раза), порушення функції ФТО (2,1 раза), розсіяна неврологічна симптоматика (у 2 рази), розлади психіки (у 1,8 раза), розлади сну (у 3,5 раза) та лихоманка (у 2,4 раза).

Авторами статті встановлено, що у хворих з ураженнями нервової системи на тлі постковідного синдрому та активації нейротропних збудників найчастіше зустрічався головний біль, прояви атаксії та вегетативної дисфункції, розсіяна неврологічна симптоматика, пірамідна недостатність.

Усім пацієнтам було визначено активність аутоантитіл до нейроантигенів (основного білку мієліну, NSE, S100, загального мозкового антигену людини). У хворих із постковідним синдромом виявлено статистично достовірне підвищення рівню аутоантитіл до основного білку мієліну, білку S100 та нейроспецифічної енолази, порівнюючи з групою спостереження. Ці дані показують більш тяжкий перебіг уражень нервової системи на тлі постковідного синдрому, що зі свого боку пов'язано з більш глибоким ураженням структур нервової системи.

Ключові слова: постковідний синдром, ураження нервової системи, аутоімунна відповідь, герпесвіруси.

P. A. Dyachenko, O. L. Panasyuk,

O. G. Andreeva, V. Yu. Klyus, B. A. Parkhomets

CLINICAL AND SOME IMMUNOLOGICAL FEATURES OF THE MANIFESTATIONS OF HERPESVIRUS LESIONS OF THE NERVOUS SYSTEM AGAINST THE BACKGROUND OF THE POST-COVID SYNDROME

SI «L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The article presents data from the current literature on the relevance of a serious health problem, problems in the diagnosis of post-COVID syndrome, complications, complex T-cell and cross-talk immune system responses.

A detailed analysis of the manifestations of central and peripheral nervous system lesions in herpesvirus infections with post-COVID syndrome is carried out and substantiated by the literature. The manifestations of immune responses and autoimmune changes in COVID-19 are presented.

The aim of the study was to investigate the clinical and immunological features of the course of herpesvirus lesions of the nervous system in patients with and without post-COVID syndrome.

Оригінальні дослідження

We examined 96 patients with nervous system lesions of herpesvirus etiology who had a history of COVID-19 (on average 2–2.5 months before admission to the department). Patients who have had COVID are much more likely to have lesions of individual CNS (2.14 times), PTO dysfunction (2.1 times), diffuse neurological symptoms (2 times), mental disorders (1.8 times), sleep disorders (3.5 times) and fever (2.4 times).

The authors of the article found that in patients with nervous system lesions against the background of post-COVID syndrome and activation of neurotropic pathogens, headache, ataxia and autonomic dysfunction, diffuse neurological symptoms and pyramidal insufficiency were most common.

The activity of autoantibodies to neuroantigens (myelin basic protein, NSE, S100, and human general brain antigen) was determined in all patients. In patients with post-COVID syndrome, a statistically significant increase in the level of autoantibodies to myelin basic protein, S100 protein, and neurospecific enolase was detected compared to the control group. These data indicate a more severe course of nervous system lesions in the setting of post-COVID syndrome, which in turn is associated with deeper damage to the structures of the nervous system.

Key words: Long-COVID, nervous system injuries, autoimmune response, herpesviruses.

Розлади нервової системи при COVID-19 дуже мінливі [1, 2]. Вони включають інфекційно-токсичні енцефалопатії, ураження периферичних нервів і м'язів, гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК), а також пост- і параінфекційні аутоімунні ураження нервової системи [3]. Імовірність розвитку істинних вірусних енцефалітів при COVID-19 є спірним питанням. У літературі є повідомлення про розвиток енцефалітів у пацієнтів із COVID-19. Однак привертає увагу слабке лабораторне підтвердження даних випадків. У всіх спостереженнях у хворих відзначався нормальний або трохи змінений склад цереброспінальної рідини (ЦСР), а РНК SARS-CoV-2 була виявлена тільки в поодиноких випадках [4].

Однією з найчастіших форм ураження ЦНС при COVID-19 [5, 6] є вторинна інфекційно-токсична енцефалопатія. В її основі можуть лежати пряме пошкодження гематоенцефалічного бар'єру, гіпоксичне, дисметаболічне та імунно-опосередковане ураження нервової системи [7, 8]. За даними Helms та співавт. [5], симптоми залучення ЦНС супроводжувалися пірамідною недостатністю з посиленням сухожильних рефлексів, клонусами стоп та двосторонніми розгинальними патологічними рефлексими у 67% випадків. У поодиноких випадках відбувається розвиток атаксії та симптоматичних судом [3]. У периферичній крові у пацієнтів із симптомами ураження ЦНС виявлявся нижчий рівень лімфоцитів, ніж у пацієнтів без таких. Даний показник може свідчити про більш виражену імуносупресію, а пацієнти з ознаками ураження ЦНС можуть мати найгірший прогноз перебігу захворювання.

Ураження периферичної нервової системи та м'язів при COVID-19 можуть бути пов'язані як з безпосереднім вірусним ушкодженням, так і з постінфекційними аутоімунними механізмами. Мао та співавт., які проаналізували клінічні дані у 214 пацієнтів з COVID-19, у 78 (36,4%) виявили неврологічні порушення.

Синдром тривалого COVID, або пост-COVID-19, спочатку отримав широке визнання серед груп соціальної підтримки, а потім у наукових і медичних спільнотах. Ця хвороба погано вивчена, оскільки вона вражає тих, хто пережив COVID-19 будь-якого рівня тяжкості захворювання, навіть молодших дорослих, дітей та тих, хто не був госпіталізований. Патофізіологія цього стану невідома, навіть якщо деякі гіпотези були висунуті, але ще не продемонстровані. Тривалий COVID характеризується дуже гетерогенною групою

підгострих та/або хронічних симптомів і ознак, які виникають після гострої фази інфекції SARS-CoV-2 і мають дуже різну тривалість. Наявність цього синдрому у людини не залежить від тяжкості гострої інфекції SARS-CoV-2. Крім симптомів і ускладнень, люди з тривалим COVID-19 часто повідомляли про погіршення якості життя, психічного здоров'я та проблеми з роботою [10, 11]. Кількість людей, які страждають від тривалого COVID-19, є високою, навіть якщо це спостерігається лише у частини суб'єктів, які хворіли на COVID-19. Таким чином, тривалий COVID є серйозною проблемою охорони здоров'я, і з ним потрібно боротися, щоб забезпечити належний доступ до допомоги всім людям, які цього потребують [9].

Тривалий COVID може мати безперервний або рецидивуючий і ремітуючий перебіг [12]. Може спостерігатися збереження одного чи кількох ознак гострого COVID-19 або поява нових симптомів. Більшість людей із пост-COVID-синдромом ПЛР-негативні, що вказує на мікробіологічне відновлення. Іншими словами, пост-COVID-синдром – це часовий ланцюг між мікробіологічним та клінічним відновленням [13]. Існує кілька проблем у діагностиці тривалого COVID-19. Час клінічного одужання залежить від тяжкості захворювання; тоді як супутні ускладнення заплутують визначення часу для діагностики. У значної частини інфікованих осіб SARS-CoV-2 протікає безсимптомно, і багато людей не пройшли жодного тесту для підтвердження інфекції SARS-CoV-2. Якщо у цих осіб згодом з'являться множинні симптоми, поставити діагноз тривалої хвороби COVID без попередніх ознак інфекції SARS-CoV-2 буде складно.

Відмічено, що у пацієнтів з пригніченням імунітету та тих, хто проходить діаліз, відповідь антитіл (АТ), може сприяти хронічній персистенції вірусу [14]. Також показано, що Т-клітини CD4+ і CD8+, викликані інфекцією SARS-CoV-2, спрямовані проти ряду антигенів, включаючи структурні та неструктурні білки та значною мірою пов'язані з більш м'якими дисоціаціями [14]. В експерименті показано, що АТ-опосередковане виснаження CD8+ Т-клітин у реконвалесцентних мавках частково скасовує захист від повторного зараження SARS-CoV-2, що може свідчити про роль Т-клітин CD8+ [15]. З огляду на значущість цього механізму для індукції нейтралізуючих АТ у реконвалесцентів була вивчена дуже детально відповідь Т-клітин CD4+ на білок S [16–18]. Ці дослідження виявили числен-

ні Т-клітинні епітопи в рецептор-зв'язуючому домені, включаючи імунодомінантний сайт, який є висококонсервативним. Одним із обмежень, які накладає важка форма COVID-19, є виражена Т-клітинна лімфопенія, що впливає на здатність господаря створити стійку імунну відповідь. Антитіла і Т-клітини пам'яті, сформовані після вакцинації загалом нагадують такі при інфекції SARS-CoV-2, але їх роль у протекції чи патології ще належить встановити. Крім того, було встановлено, що виявлення CD4+ Т-клітин пам'яті, специфічних для комплексу транскрипції ранньої транскрибованої реплікації можуть забезпечувати перехресний захист від SARS-CoV-2 [19]. До того ж, перехресно реактивні АТ, викликані сезонними коронавірусами, можуть впливати на перебіг захворювання, а також імунної відповіді de novo на SARS-CoV-2 [21, 22]. Індукція як CD4+, так і CD8+ Т-клітин відіграє центральну роль в ефективному Т-клітинному імунитеті при інфекційних і злоякісних захворюваннях [22]. Перехресна реактивність Т-клітин до різних видів вірусів або навіть до різних патогенів – добре відоме явище для забезпечення гетерологічного імунитету після контакту з неідентифікованим патогеном [23]. Перехресно-реактивні Т-клітини при контакті з АГ SARS-CoV-2 відповідають посиленням імунної відповіді як при зараженні, так і вакцинації [24]. Показана велика частота спайк-специфічних Т-клітинних відповідей у когорті до пандемічних донорів, які не підвищилися від експансії Т-клітин в системі in vitro. Відповідно, інтенсивність і різноманітність цих раніше наявних Т-клітинних відповідей були значно нижчими, ніж у реконвалісцентів і вакцинованих осіб. Проте, на відміну від попередніх даних, показано, що перехресно-реактивні Т-клітинні відповіді проти пептидного пулу Prot_S1, що покриває всю N-кінцеву частку домену S1 шиповидного білка, який описаний як HCoV гомологічний, ніж S-кінцеву частку, покритий пептидним пулом Prot_S. Це вказує на те, що перехресна реактивність заснована не тільки на схожості послідовностей, але також на фізико-хімічних і HLA-зв'язуючих властивостях.

Мета роботи – дослідити клінічні та імунологічні особливості перебігу герпесвірусних уражень нервової системи у пацієнтів з постковідним синдромом та без нього.

Матеріали і методи. Відповідно до поставленої мети, нами було проаналізовано медичні картки 96 хворих (24 чоловіків та 72 жінок, середнім віком 41,9±7,2 року) пролікованих у відділенні нейроінфекцій протягом 2020–2023 рр., які мали в анамнезі перенесену коронавірусну хворобу – в середньому за 2–2,5 міс. до надходження у відділення, з виявленими АТ IgG до SARS-CoV-2 та з ознаками уражень нервової системи. Усім пацієнтам було визначено активність аутоантитіл до нейроантігенів (основного білку мієліну, NSE, S100, загальному мозковому антигену людини). Діагноз встановлювався відповідно до наказів МОЗ України, міжнародних клінічних рекомендацій, на підставі даних анамнезу, результатів клінічного, інструментального та лабораторного обстежень (ПЛР(+) SARS-CoV-2, Ag SARS-CoV-2, наявності в крові IgG SARS-CoV-2). Лабораторна частина дослідження проводилася на базі клінічної лабораторії ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».

У групу зіставлення (група 2) було взято 107 історій хвороб пацієнтів з верифікованими запальними ураженнями нервової системи, які лікувались у відділенні нейроінфекцій у період 2015–2019 рр. Чоловіків було 33 (30,8%) пацієнти, жінок – 74 (69,3%), співвідношення чоловіків і жінок дорівнювало 1:2,2. Середній вік хворих склав 36,9 року (діапазон 20–65 років).

Вакциновані особи та особи, які мали клінічні прояви ураження нервової системи до захворювання на коронавірусну інфекцію, були виключені з дослідження.

Результати та обговорення.

Нами було обстежено 96 пацієнтів з ураженнями нервової системи герпесвірусної етіології, що перенесли COVID-19 в анамнезі (в середньому за 2–2,5 міс. до надходження у відділення) та мали скарги неврологічного характеру, які з'явилися після перенесеної коронавірусної інфекції. Перенесення COVID-19 підтверджувалось даними анамнезу та виявленням специфічних антитіл у сироватці крові пацієнтів.

Щодо залучення в патологічний процес структур центральної та периферійної нервової системи виокремлено: менінгоенцефаліт, енцефаліт, розсіяний енцефаломієліт, енцефаломієлополірадикулоневрит, арахноїдит, арахноенцефаліт, синдром Гена-Барре.

Таблиця 1. Розподіл за нозологічними формами хворих обох груп

| | Група 1 | Група 2 |
|---------------------------------|------------|------------|
| менінгоенцефаліт | 7 (7,3%) | 9 (8,4%) |
| енцефаліт | 17 (17,7%) | 21 (19,6%) |
| розсіяний енцефаломієліт | 9 (9,4%) | 11 (10,3%) |
| енцефаломієлополірадикулоневрит | 8 (8,3%) | 7 (6,5%) |
| арахноїдит | 27 (28,1%) | 28 (26,2%) |
| арахноенцефаліт | 25 (26%) | 26 (24,3%) |
| синдром Гена-Барре | 3 (3,1%) | 5 (4,7%) |
| Всього | 96 (100%) | 107 (100%) |

Щодо залучення в патологічний процес збудників інфекційних хвороб виокремлено: HSV1/2, VZV, EBV, CMV, HHV6, HHV7, а також їхні асоціації.

Таблиця 2. Частота деяких неврологічних синдромів у пацієнтів обох груп з ураженнями нервової системи

| | Група 1 (n=96) | Група 2 (n=107) | p |
|--|----------------|-----------------|-------|
| головний біль | 95,8% | 86,9% | >0,1 |
| вестибуло-атактичний синдром | 86,6% | 82,2% | >0,05 |
| вегетативна дисфункція | 58,3% | 42% | <0,05 |
| лихоманка | 20% | 8,4% | <0,05 |
| розлади сну | 26,6% | 7,5% | <0,05 |
| психічні розлади | 21,6% | 12,1% | <0,05 |
| пірамідна недостатність | 39,2% | 35,5% | >0,1 |
| судоми | 25% | 29,9% | >0,05 |
| розсіяні неврологічні симптоми | 53,3% | 27,1% | <0,05 |
| порушення функції органів малого тазу | 11,6% | 5,6% | <0,05 |
| погіршення слуху | 14,1% | 5,6% | <0,05 |
| ураження окремих черепно-мозкових нервів | 30% | 14% | <0,05 |

Примітка: p – достовірність суттєвості відмінностей між показниками у різних групах хворих за критерієм Вілкоксона.

Оригінальні дослідження

Як ми бачимо з таблиці 2, у хворих з ураженнями нервової системи на фоні постковідного синдрому та активації герпесвірусів найчастіше (але статистично не достовірно) зустрічався головний біль, прояви атаксії та вегетативної дисфункції, розсіяна неврологічна симптоматика та пірамідна недостатність. При порівнянні з пацієнтами групи зіставлення звертає на себе увагу, що у пацієнтів, які перенесли COVID, значно частіше проявлялися ураження окремих черепно-мозкових нервів (у 2,14 раза), порушення функції тазових органів (у 2,1 раза), розсіяна неврологічна симптоматика (у 2 рази), розлади психіки (у 1,8 раза), розлади сну (у 3,5 раза) та лихоманка (у 2,4 раза). Ці дані показують більш тяжкий перебіг уражень нервової системи на фоні постковідного синдрому, що зі свого боку пов'язано з більш глибоким ураженням структур нервової системи.

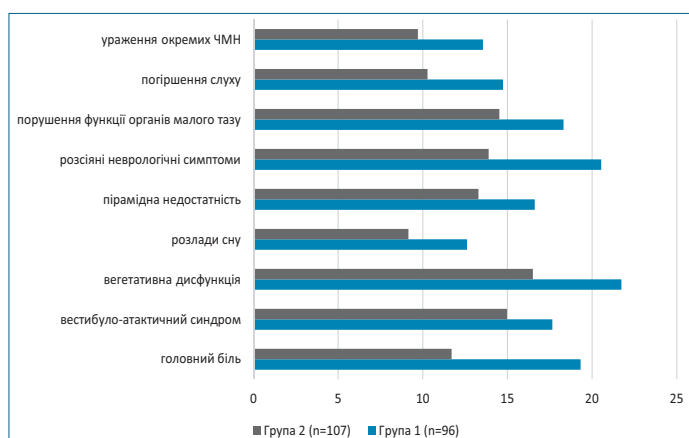


Рисунок 1. Тривалість у днях деяких неврологічних синдромів у пацієнтів обох груп

При вивченні неврологічної симптоматики у пацієнтів обох груп виявлено достовірне підвищення тривалості цефалгічного синдрому, вегетативної дисфункції, розсіяної неврологічної симптоматики, порушень функції органів малого тазу та погіршення слуху в пацієнтів з перенесеним COVID в анамнезі, що вказує на більш тяжкий і торпідний перебіг захворювання.

| | Контроль | 1 група | 2 група | p |
|----------|------------|------------|-------------|-------|
| CD19+, % | 8,51±2,17 | 10,11±3,27 | 7,33±3,28 | >0,05 |
| CD3+, % | 70,4±8,88 | 68,94±8,91 | 71,85±7,156 | >0,05 |
| CD4+, % | 38,82±6,7 | 68,38±8,37 | 59,55±5,65 | <0,05 |
| CD8+, % | 32,2±6,38 | 24,54±7,49 | 33,03±8,29 | >0,05 |
| CD56+, % | 8,55±2,61 | 10,39±5,14 | 13,48±5,93 | >0,05 |
| IPI | 1,225±0,35 | 2,83±0,38 | 1,78±0,45 | <0,05 |

Примітка: p – достовірність суттєвості відмінностей між показником у різних групах хворих за критерієм Вілкоксона.

При обстеженні клітинної ланки імунітету виявлено, що у хворих із ураженнями нервової системи та постковідним синдромом відбуваються досить виражені зміни: зростання рівня лімфоцитів з маркерами CD4+,

імунорегуляторного індексу, зниження CD8+. Ці зміни говорять про виражені порушення клітинної імунної відповіді, зменшення функціональної активності ефекторних клітин імунної системи у хворих з постковідним синдромом та активністю герпесвірусів.

Враховуючи те, що аутоімунні процеси відіграють велику негативну роль у патогенезі уражень нервової системи, нами було проведено вивчення рівня деяких аутоантитіл до нейроантигенів у пацієнтів з постковідним синдромом та без нього.

| | Група 1 (n=46) | Група 2 (n=107) | p |
|------------|----------------|-----------------|-------|
| AAT к ОБМ | 37,15±5,12 | 28,84±4,64 | <0,05 |
| AAT к S100 | 24,31±3,9 | 16,48±1,8 | <0,05 |
| AAT к NSE | 28,97±5,37 | 23,74±5,02 | <0,05 |
| AAT к ЗМА | 31,46±5,1 | 28,19±5,27 | >0,1 |

Примітка: p – достовірність суттєвості відмінностей між показником в різних групах хворих за критерієм Вілкоксона.

При аналізі рівня аутоантитіл до нейроантигенів звертає на себе увагу суттєве підвищення рівня аутоантитіл до основного білку мієліну, білку S100 та нейроспецифічної енолази порівняно з групою спостереження, що дає уявлення про більш активний аутоімунний процес щодо нервової тканини у хворих з постковідним синдромом.

Наводимо клінічний приклад.

Хвора 53 роки. Звернулася зі скаргами на зникнення чутливості, зі слів хворої: «Спочатку на нижніх кінцівках, через кілька днів на верхніх», неможливість встати з ліжка, нездатність відчувати температуру навколишнього середовища, порушення координації, зниження працездатності, біль в очах, диплопію, гіперакузію, сльозогінність. У неврологічному статусі: у свідомості, емоційно лабільна, орієнтована, на питання відповідає адекватно. Очні щілини S=D, зіниці S=D, фотореакція не знижена, тремор повік незначний, при конвергенції не доводить ліве око, спостерігається горизонтальний ністагм зліва і справа. Зазначається диплопія. Гіперакузія. Асиметрія обличчя (більше праворуч) внаслідок ураження лицевого нерву. Легка девіація язика вліво. Черевні рефлекси різко знижені. Сухожильні рефлекси на в/к знижені, S≥D, на н/к знижені S≥D. С-м Шофара (+), с-м Россолімо (-), с-м Ласега (+). С-м Нері (-), Гордона (+), Штрюмпеля (-), с-м Шарапова (-) з обох боків, Чаддока (-), Пуссепа (-), Бабінського (-), Марінеску-Радовичі (-). Знижено м'язову силу на нижніх кінцівках справа – 0,5б, зліва 1б. На верхніх кінцівках м'язова сила 2б. Менінгеальні симптоми не виявляються. Чутливість нижньої кінцівки різко знижена до середньої третини стегна, S≥D. На верхніх кінцівках різко знижено S≥D до ліктя. Сечовипускання вільне. Закрепи.

Хворіє з 22.03.2021 р., коли з'явилася гіпостезія в нижніх кінцівках. Звернулася по медичну допомогу до сімейного лікаря (при обстеженні виявлено тромбоз, коагулопатію). За 3 тижні до початку захворювання перенесла COVID-19 у легкій формі (лі-

кувалась вдома, мала позитивний тест на АГ SARS-CoV-2). Стан різко погіршувався (з'явилась висхідна слабкість у нижніх кінцівках, гіпо- а потім і анестезія нижніх кінцівок та тулуба до рівня лобкового синтезу). Хвора була направлена у відділення нейроінфекцій ДУ ІЕІХ НАМНУ.

При обстеженні під час госпіталізації до стаціонару виявлено антитіла IgG EA EBV у сироватці крові. Ліквор (29/03): цитоз – 2 (87,5% лімфоцити, 12,5% нейтрофіли), білок – 1,1 г/л. Реакція Панді (++) , Апельта (+). Глюкоза – 5 ммоль/л, хлориди 107,7 ммоль/л. IgG, DNA EBV – виявлені, IgG, DNA інших герпесвірусів, tbc, Tox. gondii, мікрофлора – не виявлені.

Діагноз: пост-COVID-синдром у вигляді синдрому Гійєна-Барре з переважним ураженням кінцівок у вигляді млявого тетрапарезу (більше нижнього парапарезу), з порушенням функції тазових органів, на тлі EBV-інфекції у стадії активації, тяжкий, затяжний перебіг.

Було проведено лікування: ганцикловір внутрішньовенно крапельно у дозі 10 мг/кг/добу, імуноглобулін людський для внутрішньовенного введення у дозі 2 г/кг/курс, нейропротекторна, протизапальна, дезінтоксикаційна, ангіопротекторна терапія.

У результаті лікування протягом 3 тижнів, хвора виписана з одужанням, відсутністю неврологічного дефіциту. При проведенні контрольних досліджень крові та спинномозкової рідини маркерів активності EBV не виявлено.

Висновки.

Вперше в Україні було проведено порівняльне дослідження клінічного перебігу уражень нервової системи, викликаних персистуючими збудниками на фоні постковідного синдрому. Показано, що у пацієнтів, які перенесли COVID, значно частіше проявляється ураження окремих ЧМН (у 2,14 раза), порушення функції тазових органів (у 2,1 раза), розсіяна неврологічна симптоматика (у 2 рази), розлади психіки (у 1,8 раза), розлади сну (у 3,5 раза) та лихоманка (у 2,4 раза). Ці дані показують більш тяжкий перебіг уражень нервової системи герпесвірусної етіології на фоні постковідного синдрому, що зі свого боку пов'язано з більш глибоким ураженням структури нервової системи.

При обстеженні клітинної ланки імунітету виявлено, що у хворих із ураженнями нервової системи та постковідним синдромом відбуваються досить виражені зміни: зростання рівня лімфоцитів з маркерами CD4+, імунорегуляторного індексу, зниження CD8+. Ці зміни говорять про виражені порушення клітинної імунної відповіді, зменшення функціональної активності ефektorних клітин імунної системи у хворих із герпесвірусними ураженнями нервової системи та постковідним синдромом.

При проведенні порівняльного аналізу рівнів аутоантитіл до деяких нейроантигенів, у хворих із постковідним синдромом виявлено статистично достовірне підвищення рівня аутоантитіл до основного білку мієліну, білку S100 та нейроспецифічної енолази порівняно з групою спостереження, що дає уявлення про більш активний аутоімунний процес щодо нервової тканини у хворих із постковідним синдромом та герпесвірусними ураженнями нервової системи.

Література

1. Inciardi R. M. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020;. URL:[http://refhub.elsevier.com/S0889-1591\(20\)30685-1/h0025](http://refhub.elsevier.com/S0889-1591(20)30685-1/h0025) (дата звернення: 11.05.2020).
2. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; Vol.395, №10223: 497–506.
3. Mao L. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020. URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7149362> (дата звернення: 11.05.2020).
4. Xiang P. et al. First case of 2019 novel coronavirus disease with Encephalitis. ChinaXiv. 2020. T202003, 00015. URL:<http://www.chinaxiv.org> (дата звернення: 08.05.2020).
5. Helms J. et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. N Engl J Med. 2020. URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7179967> (дата звернення: 08.05.2020).
6. Filatov A. et al. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. Cureus. 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7170017> (дата звернення: 11.05.2020).
7. Steardo L. et al. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. Acta Physiol (Oxf). 2020; URL:<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apha.13473> (дата звернення: 11.05.2020).
8. Wu Y. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. Brain Behav Immun. 2020; Vol.1591(20): 30357-3.
9. Silvia Staffolani, Valentina Iencinell, Matteo Cimatti, Marcello Tavio. Long COVID-19 syndrome as a fourth phase of SARS-CoV-2 infection. eCollection 2022 Mar 1;30(1):22–29. DOI: 10.53854/liim-3001-3.
10. Harry Crook, Sanara Raza, Joseph Nowell, Megan Young, Paul Edison. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. BMJ. 2021 Jul 26;374:n1648. DOI: 10.1136/bmj.n1648.
11. Olalekan Lee Aiyegbusi, Sarah E Hughes, Grace Turner. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. J R Soc Med. 2021; Sep 114(9):428–442. DOI: 10.1177/01410768211032850. Epub 2021 Jul 15
12. Nabavi Nikki. Long covid: how to define it and how to manage it. BMJ. 2020; 370. DOI:10.1136/bmj.m3489.m3489. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Garg P., Arora U., Kumar A., Wig N. The «post-COVID» syndrome: how deep is the damage? J Med Virol. 2020 Aug DOI:10.1002/jmv.26465. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Lucas C., Fernández F., Bañón S. et al. Impact of circulating SARS-CoV-2 variants on mRNA vaccine-induced immunity. Nature 2021; 600: 523–529.
15. Kemp S. A., Collier D. A., Datir R. P. et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. Nature 2021; 592: 277–282.
16. Rydzynski Moderbacher C., Kim C., Mateus J. et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. Cell. 2020; 183: 996–1012
17. McMahan K., Yu J., Mercado N. B., Loos C. et al. Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Nature 2021; 590: 630–634.
18. Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S. I. et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. Cell.2020; 181: 1489–1501.
19. Le Bert N., Tan A. T., Kunasegaran K. et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. Nature 2020; 584: 457–462.
20. Low J. S., Vaquerinho D., Mele Fet al. Clonal analysis of immunodominance and cross-reactivity of the CD4 T cell response to SARS-CoV-2. Science. 2021; 372: 1336–1341.
21. Sette A., S. Crotty S. Pre-existing immunity to SARS-CoV-2: the knowns and unknowns. Nat. Rev. Immunol. 2020; 20: 457–458.

Оригінальні дослідження

22. Guthmiller J. J., Wilson P. C. Remembering seasonal coronaviruses. *Science*. 2020; 370: 1272–1273.
23. Tan A. C., La Gruta N. L., Zeng W., Jackson D. C. Precursor frequency and competition dictate the HLA-A2-restricted CD8+ T cell responses to influenza A infection and vaccination in HLA-A2.1 transgenic mice. *J. Immunol.* 2011; 187: 1895–1902.
24. L. B. Rodda, J. Netland, L. Shehata, K. B. et al. Functional SARS-CoV-2-specific immune memory persists after mild COVID-19. *Cell* 2021; 184:169–183.

Відомості про авторів:

Дьяченко П. А. — к. м. н., завідувач відділу нейроінфекції Центру інфекційних уражень нервової системи ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України».
ORCID 0000-0002-0459-9861

Панасюк О. Л. — д. м. н, керівник Центру інфекційних уражень нервової системи ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України».
ORCID: 0000-0002-5849-6606

Андреева О. Г. — к. м. н., с. н. с. відділу нейроінфекції Центру інфекційних уражень нервової системи ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України».

Клюс В. Ю. — к. м. н., с. н. с. відділу нейроінфекції Центру інфекційних уражень нервової системи ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України».

Пархомець Б. А. — н. с. відділу нейроінфекції Центру інфекційних уражень нервової системи ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України».

Information about the authors:

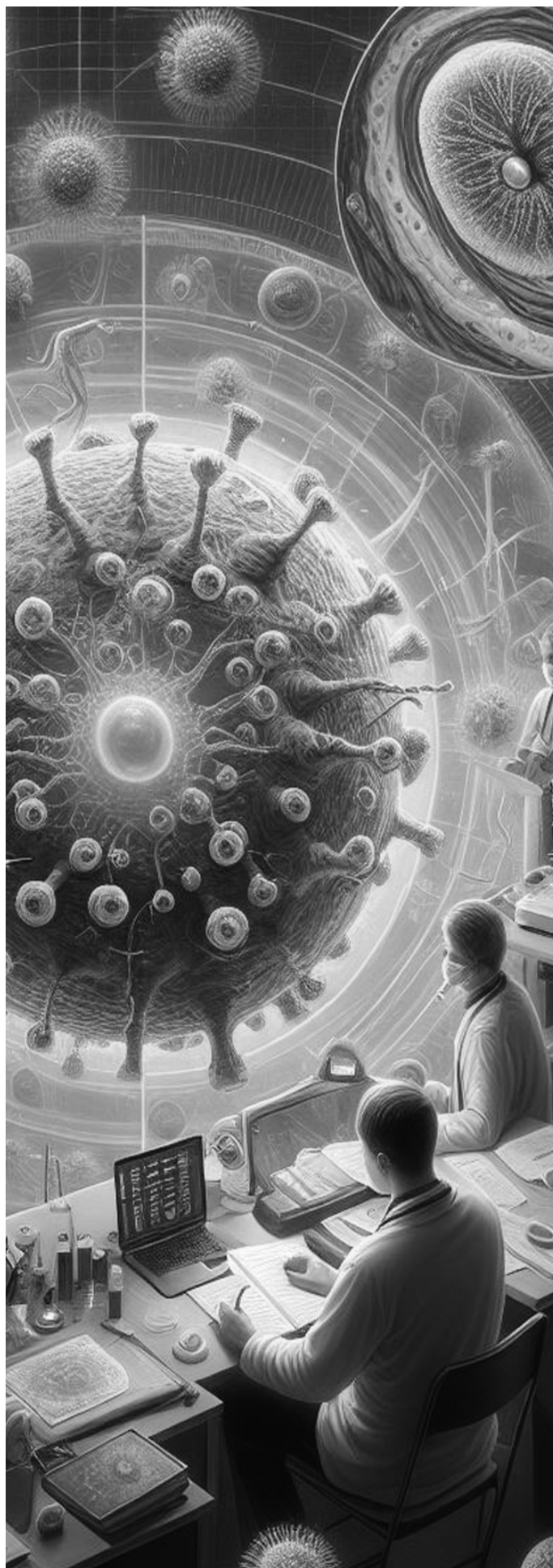
Dyachenko P. A. — PhD of medicine, Head of the department of neuroinfection Center of infectious disorders of the nervous system, SI «L. V. Hromashevskiy institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS of Ukraine».
ORCID 0000-0002-0459-9861

Panasjuk O. L. — Doctor of Medicine, Head of the Center for Infectious Diseases of the Nervous System of the SI «L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Medical Sciences of Ukraine».
ORCID: 0000-0002-5849-6606

Andreeva O. G. — PhD of medicine, senior researcher of the department of neuroinfections of the Center for Infectious Lesions of the Nervous System of the SI «L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

Klyus V. Yu. — PhD of medicine, senior researcher of the department of neuroinfections of the Center for Infectious Lesions of the Nervous System of the SI «L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

Parkhomets B. A. — a researcher at the neuroinfection department of the Center for Infectious Lesions of the Nervous System of the SI «L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases National Academy of Medical Sciences of Ukraine».



IMPACT OF IFNL-3 (IL-28B) POLYMORPHISM ON THE KINETICS OF HBV DNA AND QHBsAg AND HBsAg CLEARANCE DURING THERAPY WITH PEGINTERFERON α -2A IN PATIENTS WITH HBeAg-NEGATIVE CHRONIC HEPATITIS B, GENOTYPE D

SI "The L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Disease of NAMS of Ukraine"

Corresponding Author: Sergii V. Fedorchenko, Department of Viral Hepatitis and AIDS, SI "The L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine" Amosova str. 5a, Kiev, 03038, Ukraine.
Tel: +38098 103 76 21; e-mail: fedorchenkosv@i.ua

Abstract. In recent years baseline predictors of Peg-IFN response have been identified, one of the host factors may be include: genetic polymorphism IFNL-3 (IL-28B).

The aim of the study. We investigated the effect of IFNL-3 polymorphism (SNP 12979860, SNP rs8099917) on HBV DNA kinetics, qHBsAg, SVR rate and HBsAg clearance. as one of the positive prognostic factors of SBB induction.

Methods. We investigated the effect of IFNL-3 polymorphism (SNP 12979860, SNP rs8099917) on the kinetics of HBV DNA, qHBsAg, the rate of SVR and HBsAg clearance. 108 patients with HBeAg-negative hepatitis B, genotype D were enrolled into the study.

Results. Of 46 patients with CC SNP 12979860, a decline in the concentration of HBsAg $>0.5 \log_{10}$ at 12 weeks of treatment, was noticed in 23 (50.0%) persons in the group of 61 patients, and in 14 (23.0%) with CT alleles (OR=3.36, 95% CI 1.35–8.4, $P<0.005$). SVR was achieved in 19 (41, 3%) and 12 (19.7%), respectively (OR=3.35, 95% CI 1.12–7.5, $P<0.005$). Decline in HBV DNA $>2 \log_{10}$ at week 12 was observed in 42 (91.3%), and in 61 patients with CT – in 54 (88.5%) (OR=1.36, CI 0.32–6.75, $P=0,0639$). At 24 weeks of therapy, the decline in HBV DNA by $2 \log_{10}$ in the group of patients with CC was detected in 46 (100%) and in those with CT in 61 patients (100%). SVR was achieved in 20 persons (43.5%) and in 11 (18%), respectively (OR=3.5, 95% CI 1.34–9.31, $P<0.005$). In 1 patient with TT alleles, a $2 \log_{10}$ decrease in HBV DNA was recorded at 12 and 24 weeks of therapy. In the group of TT SNP rs8099917 alleles carriers ($n=63$), a decline in HBsAg concentration $>0.5 \log_{10}$ at week 12 was achieved in 27 (42.8%), in the TG group ($n=45$) – only in 5 (11.1%) (OR=6.0, 95% CI 1.96–21.74, $P<0.001$). SVR was documented in 24 (38.1%) and 7 (15.6%), respectively (OR=3.34, 95% CI 1.20–10.19, $P<0.01$). At 12 weeks of therapy in the group with TT alleles, a $2 \log_{10}$ decline in HBV DNA was observed in 58 individuals (92.0%), in the group with TG – in 40 (88.8%) (OR=1.45, 95% CI 0.31–6.73 $P=0.575$). At week 24: in TT – 63 patients (100.0%) and in TG – 45 patients (100.0%). SVR was achieved in 23 (36.5%) and 8 (17.7%), respectively (OR=2.66, 95% CI 0.99–7.7, $P<0.05$).

Conclusion. The presented study demonstrates that favorable genetic polymorphism IFNL-3 (SNP 12979860 and SNP rs8099917) is one of the most significant baseline positive predictive factors on SVR induction.

Key words HBeAg-negative chronic hepatitis B, peginterferon, IFNL-3 (IL-28B) polymorphism, sustained virological response, HBsAg.

ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ IFNL-3 (IL-28B) НА КІНЕТИКУ ДНК HBV ТА КЛІРЕНС QHBsAg ТА HBsAg ПІД ЧАС ТЕРАПІЇ ПЕГІНТЕРФЕРОНОМ α -2А У ХВОРИХ НА HBeAg-НЕГАТИВНИЙ ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ В, ГЕНОТИП D

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України»

Адреса для листування: Федорченко С. В., відділ вірусних гепатитів та СНІД, ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України» вул. Амосова, 5, Київ, 03038, Україна.
Тел: +380 98 103 76 21; e-mail: fedorchenkosv@i.ua

Анотація. В останні роки були визначені базові предиктори відповіді Peg-IFN, одним із факторів хазяїна може бути генетичний поліморфізм IFNL-3 (IL-28B).

Мета. Ми досліджували вплив поліморфізму IFNL-3 (SNP 12979860, SNP rs8099917) на кінетику ДНК HBV, qHBsAg, швидкість SVR і кліренс HBsAg як один із позитивних прогностичних факторів індукції СВВ.

Методи. У дослідження було включено 108 хворих на HBeAg-негативний гепатит В, генотип D.

Результати. Із 46 пацієнтів із СС SNP 12979860 зниження концентрації HBsAg $>0,5 \log_{10}$ через 12 тижнів лікування спостерігалось у 23 (50,0%) осіб у групі 61 пацієнта та у 14 (23,0%) з алелі СТ (OR=3,36, 95% ДІ 1,35–8,4, $P<0,005$). СВВ було досягнуто у 19 (41, 3%) і 12 (19,7%) відповідно (OR=3,35, 95% ДІ 1,12–7,5, $P<0,005$). Зниження HBV DNA $>2 \log_{10}$ на 12 тижні спостерігалось у 42 (91,3%), а у 61 пацієнта з ХТ – у 54 (88,5%) (OR=1,36, СІ 0,32–6,75, $P=0,0639$). Через 24 тижні терапії зниження ДНК HBV на $2 \log_{10}$ у групі хворих на СС виявлено у 46 (100%), а з СТ – у 61 пацієнта (100%). СВВ було досягнуто у 20 осіб (43,5%) і в 11 (18%) відповідно (OR=3,5, 95% ДІ 1,34–9,31, $P<0,005$). В одного пацієнта з алелями ТТ було зареєстровано зниження ДНК HBV на $2 \log_{10}$ на 12 і 24 тижні терапії. У групі носіїв алелів ТТ SNP rs8099917 ($n=63$) зниження концентрації HBsAg $>0,5 \log_{10}$ на 12 тижні досягнуто у 27 (42,8%), у групі ТГ ($n=45$) – лише у 5 (11,1%) (OR=6,0, 95% ДІ 1,96–21,74, $P<0,001$). СВВ було задокументовано у 24 (38,1%) і 7 (15,6%) відповідно (OR=3,34, 95% ДІ 1,20–10,19, $P<0,01$). Через 12 тижнів терапії в групі з алелями ТТ зниження ДНК HBV на $2 \log_{10}$ спостерігалось у 58 осіб (92,0%), у групі з ТГ – у 40 (88,8%) (OR=1,45, 95% ДІ 0,31–6,73 $P=0,575$). На 24 тижні: в ТТ – 63 хворих (100,0%) і в ТГ – 45 пацієнтів (100,0%). СВВ було досягнуто у 23 (36,5%) та 8 (17,7%) відповідно (OR=2,66, 95% ДІ 0,99–7,7, $P<0,05$).

Висновок. Представлене дослідження демонструє, що сприятливий генетичний поліморфізм IFNL-3 (SNP 12979860 і SNP rs8099917) є одним із найбільш значущих базових позитивних прогностичних факторів індукції СВВ.

Ключові слова. HBeAg-негативний хронічний гепатит В, пегінтерферон, поліморфізм IFNL-3 (IL-28B), стійка вірусологічна відповідь, HBsAg.

Introduction.

I dentification of the IFNL-3 gene polymorphism (rs12979860, rs12980275, and rs8099917) has been widely used in clinical practice to predict the achievement of a sustained virological response (SVR) in the treatment of chronic hepatitis C virus with interferon-containing treatment regimens, as well as for the likelihood of spontaneous HCV clearance [1–3]. The study of this genetic polymorphism over the past 8–10 years has not provided unambiguous data on its effect on the natural course of chronic viral hepatitis B (CHB) (rate of HBeAg seroconversion to anti-HBe, HBsAg clearance, and incidence of hepatocellular carcinoma (HCC)) [4, 5].

Peginterferon belongs to the first line of drugs recommended by EASL, AASLD, NICE for the treatment of HBeAg-positive and HBeAg-negative variants of chronic hepatitis B virus. The studies conducted in different

regions of the Globe dedicated to the likely influence of IFNL-3 polymorphism on DNA HBV, qHBsAg kinetics and also the clearance of HBsAg vary significantly. Thus, in a study of HBeAg-positive and HBeAg-negative patients in Southeast Asia treated with peginterferon, no effect of IFNL-3 polymorphism (rs12979860, rs12980275 and rs8099917) on the rate of anti-HBe seroconversions, HBsAg clearance was found [6–8]. At the same time, other researchers from this region report a significant effect of genetic polymorphism on the outcomes of peginterferon therapy [9].

Comparison of the results of studies carried out in Southeast Asia and Europe is not entirely correct, since the HBeAg-positive variant of chronic viral hepatitis B, with a vertical transmission route and a dominant HBV C genotype prevails in Asia. Throughout Europe about 80% are diagnosed with HBeAg-negative CHB with a preva-

lence of the D genotype and horizontal route of transmission [10, 11]. There exist significant ethnic differences in the distribution of IFNL-3 polymorphism in Asian and European patients with CHB [12]. Based on the foregoing, in the future, when discussing the results obtained, we will focus on the research conducted in Europe, with the inclusion of HBeAg-positive and HBeAg-negative patients.

Review of literature data on the possible effect of IFNL-3 polymorphism on the efficacy of peginterferon therapy in European patients with CHB did not give unambiguous results. Thus, in treating HBeAg-negative patients with genotype D with peginterferon, no effect of SNP rs12979860, rs8099917, rs12980275 on the induction of virological and biochemical responses, HBsAg clearance and the rate of anti-HBs seroconversion was observed [13, 14].

At the same time, a large number of studies have been published confirming the correlation between IFNL-3 polymorphism and the rate of SVR induction, HBsAg clearance, both in HBeAg-positive variant of chronic hepatitis B [15] and in HBeAg-negative one [16, 17].

Our aim was to study the effect of SNP IFNL-3 (rs12979860, rs8099917) on the kinetics of HBV DNA, qHBsAg, SVR induction rate, and HBsAg clearance in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B, genotype D during 48 week long therapy with peginterferon α -2a.

Materials and methods. The study was conducted from June 1917 to November 2020 and included 117 HBeAg-negative patients with CHB (108 patients (92.3%) with genotype D, 9 (7.7%) – with genotype A). 81 (75%) males, 27 (25%) females, the average age was 48.6 ± 3.9 . Of 108 patients with genotype D, who completed 48 weeks treatment 48, anti-HBe was detected in 79 subjects (73.1%), in the remaining 29 patients HBeAg was not detected. All patients were of Slavonic origin.

Patients inclusion criteria:

- Age of 18 years or older;
- Informed consent signed;
- Level of DNA HBV viremia $>2 \cdot 10^3$ IU/mL, ALT >40 U/mL;
- Genotype D HBV.

Patients exclusion criteria:

- Decompensated liver disease, which were marked as Child-Pugh classes B or C;
- Current HCC confirmed by ultrasonography or CT, or history of HCC;
- Co-infection with HDV, HCV or HIV;
- Detected laboratory abnormalities, such as ALT level more then ten times the upper limit of the normal range, platelets count lower than $100\ 000\ \text{mm}^3$ and severe anemia with hemoglobin levels $<9.0\ \text{g/d}$;
- Another form of liver disease in addition to viral hepatitis;
- Patients with creatinine clearance $<35\ \text{ml/min}$ or dialysis.

Assessment of Liver fibrosis. Fibrosis stage was determined by "FibroScan 502 touch" equipment. Results are measured using kiloPascal's (kPa) and range from 2 to 75. Stages of fibrosis: F0-F1 – 2–8 kPa, F2 – 8–10kPa, F3 – 10–14 kPa, F4 – 14 or higher. Absence of fibrosis or moderate fibrosis (F0–F2 according to METAVIR) were found in 91 patients (84.3%), severe fibrosis and liver cirrhosis (F3–F4 according to METAVIR) – in 17 patients (15.7%).

Virologic Testing. HBsAg levels were determined by Elecsys HBsAg II Quant reagent kits (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN), HBV DNA levels were tested with the qualitative COBAS Amplicor HBV Test (Roche Molecular Systems, Branchburg, NG; lower limit of detection, 50 IU/mL). HBV genotype was determined using the VERSANT HBV Genotype 2.0 Assay (LiPA; Siemens Medical Solutions Diagnostics, Tarrytown, NY). Antibodies directed against HCV, HDV and HIV infection status were determined by the Aksum system (Abbot. Laboratories, Chicago, IL, USA) by determining anti-HBs (AUSAB), and HBsAg (HBsAgV2). Anti-HIV and anti-HCV were tested by Abbott PRISM (Abbott Laboratories, Chicago, IL. USA). Anti-HBe, HBeAg were determined by Elecsys (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN). Anti-HDV were tested by DiaSorin ETI-AB-DELTAK-2. All assays were performed according to the manufacturer's instructions.

Testing for IFNL-3 (IL-28B). Genomic DNA was isolated from peripheral blood according to the QIAamp DNA Blood Mini Kit from Qiagen (Hilden, Germany). SNPs rs12979860 and rs8099917 in the region of the IL28B gene were analyzed by the StepOnePlus Real-Time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, CA) with the help of a custom TaqMan SNP Genotyping Assay developed together with Applied Biosystems. Amplicon sequencing was used to validate the genotyping techniques.

Autoantibody. ANA was performed using ELISA kits (Phadia GmbH, Freiburg, Germany), Anti-LKM1 and Anti-SLA were determined by ELISA kits (Eagle Biosciences, Inc. Amherst, NH, USA).

Statistical analysis. Database management and statistical analysis were performed using commercially available software systems (Microsoft Office Excel 2010, Microsoft Corp, Redmond, WA; SPSS 2006 for Windows version 16, SPSS Inc, Chicago, IL; and MedCalc 11.4.2.0, Software bvba, Mariakerke, Belgium). Data were analyzed by using Mann-Whitney U test as well as χ^2 test, and the degree of association between independent variables of the favorable SNP IFNL-3(rs12979860, rs8099917) and unfavorable one SVR achieved, was determined by calculation the corresponding odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (95% CI) by means of simple logistic regression. Data were analyzed in the univariate analysis according to variables of interest using Fisher's exact test. Data were analyzed in IBM SPSS Version22; p-values <0.05 were considered statistically significant.

Informed consent. Informed consent was obtained from each patient.

Ethics committee approval. Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of the State Institution "L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the NAMS of Ukraine".

The diagnosis of chronic hepatitis B virus infection was made based on the presence of HBsAg in the serum at least 12 months before the patient was enrolled in the study. Treatment with peginterferon α -2a – 180 mg once a week, for 48 weeks was carried out in patients with baseline viremia level of $>2 \cdot 10^3$ IU/mL, ALT activity >40 U/mL. Coinfection was ruled out on the basis of negative test results for anti-HCV, anti-HIV and anti-HDV [18]. Autoimmune hepatitis was ruled out when results for anti-ANA, anti-LKM-I and anti-SLA were negative.

Оригінальні дослідження

At the start of therapy all patients were divided into four groups by the IFNL-3 polymorphism rs12979860 CC, and CT, TT, patients were also selected for rs8099917 TT and TG, GG.

The efficacy of peginterferon therapy was assessed by the kinetics of qHBsAg and HBV DNA concentrations every 3 months in each of the groups during 48 weeks of therapy. Laboratory tests were done 48 weeks after the end of treatment to determine the outcomes of therapy. SVR has been documented when HBV DNA was $<2 \times 10^3$ IU/mL, ALT activity was normal ($N < 40$ U/mL). There was HBsAg clearance or anti-HBs seroconversion. HBsAg clearance was diagnosed when a negative qualitative test was obtained, there was seroconversion of anti-HBs and the presence of antibodies >10 IU/ml.

The virological response, assessed by the kinetics of qHBsAg and HBV DNA during the first 24 weeks of peginterferon therapy, is decisive for deciding whether the therapy is effective. In the absence of any decline in HBsAg concentration and a decline in HBV DNA level of less than $2 \log_{10}$ IU/ml at 12 weeks, peginterferon treatment should be discontinued (PARC-rule), since the likelihood of achieving SVR is extremely low [19]. Treatment is terminated early if the HBV DNA level decline is $<2 \log_{10}$ IU/ml at HBsAg concentration $>20,000$ IU/ml at 24 weeks of therapy (NICE-rule) [20].

In our study we ignored the stop rules and continued therapy for 48 weeks with the determination of the HBV DNA concentration, qHBsAg at baseline, 12, 24, 36 and 48 weeks of treatment. SVR was documented 48 weeks or more after the end of therapy in 108 patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus, genotype D. To determine the effect of IFNL-3 polymorphism on DNA HBV kinetics, and qHBsAg we divided our patients into four groups, as mentioned above and also assessed the rate of SVR induction and HBsAg clearance 48 weeks after the end of treatment in each of the groups. Determining HBV DNA concentration and qHBsAg at 12 weeks of therapy is critical to assess the likelihood of achieving SVR. However, the PARC-rule dictate the amount of the required HBsAg concentration decline for using it. On the other hand, some patients in whom peginterferon therapy should be discontinued, based on the stopping PARC-rule, reach SVR if treatment is continued for up to 48 weeks [21]. The study of the qHBsAg kinetics at 12 weeks of peginterferon therapy demonstrated that patients with a decline in HBsAg concentration $>0.5 \log_{10}$ have the highest chances of achieving SVR (NPV – 90%, PPV – 89%) [22]. Based on the above, at 12 weeks, we took into account a decline in HBsAg concentration $>0.5 \log_{10}$, compared to the baseline.

At 24 weeks of treatment we evaluated the efficacy of therapy associated with on the IFNL-3 polymorphism using the PERSEAS-rule (decline in q HBsAg $>\log_{10}$ and DNA HBV $>2 \log_{10}$ [21]. At this stage we evaluated the stopping NICE-rule (decline in DNA HBV $<2 \log_{10}$ IU/ml with an HBsAg concentration $>20,000$ IU/mL) [20].

Side effects and modification of peginterferon α -2a dosing. Not a single patient had prematurely terminated treatment due to side effects. Anemia in 26 patients (24.1%), headache in 31 patients (28.7%), cytopenia (neutropenia, thrombopenia) in 43 patients (39.8%) and diarrhea in 8 patients (7.4%) were registered most often. Due

to the development of cytopenia in fifteen patients, the daily dose of peginterferon was reduced to 90–120 mg per week for 2–4 weeks, with subsequent resumption of the drug dose to 180 mg per week. The use of growth factors was allowed (thirty one patients).

Results.

Kinetics of q HBsAg depending on IFNL-3 polymorphism (rs12979860 and rs8099917).

At the first stage of studying the kinetics of qHBsAg, we analyzed how the baseline concentration of HBsAg affects the dynamics of this protein during treatment and achievement of SVR with and without taking into account the IFNL-3 polymorphism. We considered the baseline concentration of HBsAg $<2,000$ IU/ml low. This baseline low concentration was found in 21 patients (19.4%) of 108. 16 persons (76.2%) from this group achieved SVR and 15 (17.2%) in the group of 87 patients with high HBsAg concentration (OR=15.36, 95% CI 4.37–60.1, $P < 0.001$).

The next stage of research was dedicated to studying the effect of IFNL-3 polymorphism on the achievement of SVR depending on the baseline concentration of HBsAg. The HBsAg concentration <2000 IU/ml was found in 9 (19.6%) of 46 patients with CC rs12979860 and in 12 (19.7%) of 61 patients with CT rs12979860. SVR was achieved in 9 (100%) patients with CC and in 10 (83.3%) patients with CT alleles. In 37 patients with a high baseline HBsAg concentration, SVR was achieved in 8 patients (21.6%) of 37 patients with CC and in the group of 49 patients with CT in 4 (8.2%). One patient with TT and high HBsAg concentration did not respond to therapy.

In the group of patients with TT SNP rs8099917, the initial low level of qHBsAg was detected in 15 patients (23.8%) out of 63 and in 5 (11.1%) out of 45 with TG. SVR was achieved in 15 patients (100%) with TT and 3 (60%) with the TG allele. In a group of 48 people with TT with a high concentration of HBsAg, SVR was achieved in 9 (18.8%) and in 4 (10%) in those with TG ($n=40$). The GG allele was not detected in any of the patients.

Finally, we analyzed the kinetics of HBsAg concentration depending on IFNL-3 polymorphism at the start of therapy, 12, 24, 36 and 48 weeks. The first 24 weeks of treatment proved to be decisive in terms of the nature of the response to therapy and the likelihood of achieving SVR.

Thus, out of 46 patients with CC SNP rs12979860, a decline in HBsAg concentration $>0.5 \log_{10}$ at 12 weeks of treatment, compared with baseline values, was noticed in 23 persons (50%) and in a group of 61 patients with CT alleles – in 14 (23%) (OR=3.36, 95% CI 1.35–8.4, $P < 0.005$).

At 24 weeks of therapy, a decline in HBsAg concentration $>\log_{10}$ in the CC group was noticed in 25 people (54.3%), and in 16 (26.2%) patients with CT (OR=3.35, 95% CI 1.37–8.2, $P < 0.01$), SVR was achieved in 19 (41.3%) and 12 (19.7%), respectively (OR=3.35, 95% CI 1.12–7.5, $P < 0.005$).

The distribution of patients by SNP rs8099917 also demonstrated a close relationship between genetic polymorphism, qHBsAg kinetics, and the likelihood of achieving SVR. Thus, in the group of TT alleles carriers ($n=63$), a decline in HBsAg concentration $>0.5 \log_{10}$ at 12 weeks of treatment was achieved in 27 (42.8%), and in only 5 (11.1%) in the TG group ($n=45$) (OR=6.0, 95% CI 1.96–21.74, $P < 0.001$).

At 24 weeks of therapy, a decline in HBsAg $>\log_{10}$ in the group with TT was achieved in 25 (39.7%), and in 7 (15.6%) in that with TG (OR=3.57, 95% CI 1.29–10.87 P<0.01). At 48 weeks after the end of treatment, SVR was documented in 24 (38.1%) and 7 (15.6%), respectively (OR=3.34, 95% CI 1.20–10.19, P<0.01) (Table 1).

Table 1. Kinetics of HBsAg concentration related to IFNL-3 polymorphism (rs12979860 and rs8099917)

| IFN L-3 | Decline in HBsAg concentration | | | | |
|-------------|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------|
| | 12 wk. 0,5 log ₁₀ | 24 wk. log ₁₀ | 36 wk. log ₁₀ | 48 wk. log ₁₀ | SVR |
| rs12979860: | | | | | |
| CC n=46 | 23 (50%) | 25 (54.3%) | 27 (58.7%) | 32 (69.6%) | 19 (41.3%) |
| CT n=61 | 14 (23%)* | 16 (26.2%)* | 16 (26.2%)* | 16 (26.2%)* | 12 (19.7%)* |
| TT n=1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| rs8099917: | | | | | |
| TT n=63 | 7 (42.8%) | 25 (39.7%) | 30 (47.6%) | 35 (55.5%) | 24 (38.1%) |
| TG n=45 | 5 (11.1%)* | 7 (15.6%)* | 9 (20.0%)* | 13 (28.9%)* | 7 (15.6%)* |

* P<0.05 as compared with the favorable IFNL-3 polymorphism. SVR-sustained virologic response.

Kinetics of HBV DNA concentration depending on IFNL-3 polymorphism (rs12979860 and rs8099917). At the start of therapy we considered the HBV DNA concentration $<6 \log_{10}$ low. Of the 108 patients enrolled in the study, a low concentration was found in 82 individuals – 75.9%, and high concentration in 26 (24.1%) individuals. Treatment resulted in achievement of SVR in 27 patients with a low concentration (32.9%) and in 4 with a high concentration (15.4%) (OR=7.2, 95% CI 0.80–11.75, P=0.085).

We further proceeded with studying the effect of IFNL-3 genetic polymorphism on SVR achievement depending on the baseline HBV DNA concentration. A low baseline concentration of DNA HBV in the group of patients with rs12979860 CC (n=46) was detected in 32 individuals (69.6%) and with CT (n=61) it was detected in 49 (80.3%) patients. SVR was achieved in 13 individuals (40.6%) with CC and 10 (20.4%) with CT (OR=2.67, CI 0.89–8.1, P<0.05). In a group of 14 CC patients with a high level of HBV DNA, SVR was achieved in 5 (35.7%) in the group of 12 individuals with CT – in 3 (25%) (OR=1.67, CI 0.23–13.85, P=0.555).

One patient with TT alleles had low HBV DNA level. In the group of patients with SNP rs8099917, the baseline low level of HBV DNA was detected in 45 (71.4%) of 63 patients with TT and in 29 (64.4%) of 45 patients with TG alleles. SVR was achieved in 20 (44.4%) patients with TT and in 4 (13.8%) with TG (OR=3.13, CI 1.3–7.55, P<0.005). In the group of 18 people with CC with a high concentration of DNA HBV SVR was achieved in 4 (22.2%), in 16 patients with TG – in 3 (18.7%) (OR=1.23, CI 0.17–10.1, P=0.803). Finally, we analyzed the kinetics of HBV DNA at baseline, 12 and 24 weeks of therapy, depending on the IFNL-3 polymorphism, and the likelihood of achieving SVR.

In the group of 46 patients with SNP 12979860 CC, a decline in HBV DNA $>2 \log_{10}$ at week 12 was observed in 42 (91.3%), and in 61 patients with CT – in 54 (88.5%) (OR=1.36, CI 0.32–6.75, P=0.0639). At 24 weeks of therapy, the decline in HBV DNA by $2 \log_{10}$ in the group of patients with CC was detected in 46 (100%) and in those with CT in 61 patients (100%). SVR was achieved in 20 per-

sons (43.5%) and in 11 (18%), respectively (OR=3.5, 95% CI 1.34–9.31, P<0.005). In 1 patient with TT alleles, a $2 \log_{10}$ decrease in HBV DNA was recorded at 12 and 24 weeks of therapy.

The effect of SNP rs8099917 polymorphism on the kinetics of HBV DNA concentration at 12 and 24 weeks of peginterferon therapy was studied in 108 people: 63 patients with the TT allele and 45 patients with the TG allele.

At 12 weeks of therapy in the group with TT alleles, a $2 \log_{10}$ decline in HBV DNA was observed in 58 individuals (92.0%), in the group with TG – in 40 (88.8%) (OR=1.45, 95% CI 0.31–6.73 P=0.575). At week 24: in TT – 63 patients (100.0%) and in TG – 45 patients (100.0%). SVR was achieved in 23 (36.5%) and 8 (17.7%), respectively (OR=2.66, 95% CI 0.99–7.7, P<0.05) (Table 2).

Table 2. Kinetics of HBV DNA concentration related to IFNL-3 polymorphism rs12979860 and rs8099917

| IFN L-3 | Decline in HBsAg concentration | | | | |
|-------------|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------|
| | 12 wk. 0,5 log ₁₀ | 24 wk. log ₁₀ | 36 wk. log ₁₀ | 48 wk. log ₁₀ | SVR |
| rs12979860: | | | | | |
| CC n=46 | 39 (85%) | 41 (90%) | 27 (58.7%) | 46 (100%) | 19 (41.3%) |
| CT n=61 | 54 (88.5%) | 53 (98.1%) | 53 (98.1%) | 53 (98.1%) | 12 (19.7%)* |
| TT n=1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| rs8099917: | | | | | |
| TT n=63 | 58 (92%) | 63 (100%) | 63 (100%) | 63 (100%) | 24 (38.1%) |
| TG n=45 | 40 (88.9%) | 45 (100%) | 45 (100%) | 45 (100%) | 7 (15.6%)* |

* P<0.05 as compared with the favorable IFNL-3 polymorphism. SVR-sustained virologic response.

IFNL-3 polymorphism (SNP 12979860, SNP rs8099917) and HBsAg clearance. Of 108 patients infected with the D genotype HBV who have been receiving peginterferon therapy for 48 weeks, HBsAg clearance was recorded in 9 (8.3%) persons. Of these, 5 females and 4 males, the average age 34.9 ± 9.4 . Portoseptal fibrosis (F3) was diagnosed in only one patient. A baseline low HBsAg level of <2000 IU/ml was recorded in 5 out of 9 patients. At 12 weeks of therapy, a decline in HBsAg concentration $>0.5 \log_{10}$ or a negative qualitative test for HBsAg was documented in 8 out of 9 individuals. At 24 weeks all patients with detectable HBsAg concentration achieved a decline in this protein $>\log_{10}$. All patients showed a decline in HBV DNA of $>2 \log_{10}$ at 12 and 24 weeks. Elimination of HBsAg was noted in all patients during therapy with seroconversion in 2 individuals. In 48 weeks after the end of treatment, seroconversion was documented in 2 more patients. Thus, at 48 weeks, anti-HBs seroconversion was detected in 4 out of 9 persons.

Interesting data were obtained on the effect of IFNL-3 (SNP 12979860, SNP rs8099917) on HBsAg clearance, so the distribution of the favorable CC allele (SNP 12979860) in the general group of patients (n=108) was 46 (42.6%) persons and in patients with HBsAg clearance 7 (77.7%) of 9 patients (OR=4.72, CI 0.84–47.9 P<0.05) were found to be carriers of the CC allele. Favorable polymorphism TT allele (SNP rs8099917), was detected in 8 (88.8%) of 9 patients, while among 108 patients in 63 (58.3%) (OR=5.71, CI 0.71–259.0, P=0.071) (Table 3).

Table 3. Dynamics of qHBsAg in patients with HBsAg clearance associated with IFNL-3 polymorphism

| Patient | Gender | Age | F-stage | rs12979860 rs8099917 | Base line qHBsAg IU/ml | 12 wk. HBsAg IU/ml | 24 wk. HBsAg IU/ml | 36 wk. HBsAg IU/ml | 48 wk. HBsAg IU/ml | FU 48 wk. |
|---------|--------|-----|---------|-------------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------|
| 1 | m | 43 | F3 | CC/TT | 2198 | 527 | 458 | 129 | - | + |
| 2 | m | 40 | F1 | CC/TT | 3358 | - | - | - | - | - |
| 3 | f | 22 | F0 | CC/TT | 32082 | 4209 | - | - | + | + |
| 4 | f | 35 | F0 | CC/TT | 1475 | 52,7 | <10 | <10 | + | + |
| 5 | f | 49 | F0 | CC/TT | 1861 | 430 | 33.5 | - | - | + |
| 6 | f | 20 | F0 | CC/TT | 1117 | - | - | - | - | - |
| 7 | m | 29 | F1 | CC/TT | 980 | 641 | 28,3 | - | - | - |
| 8 | f | 32 | F2 | CT/TT | 10 ⁷ | 155 | - | - | - | - |
| 9 | m | 44 | F0 | CT/TG | 62220 | 30804 | 441 | - | - | - |

+ seroconversion anti-HBs. FU – follow-up.

Discussion.

Peginterferon α -2a therapy for chronic HBeAg-negative hepatitis for 48 weeks often leads to the development of a number of side effects, the most common of them being: flu-like syndrome, headache, myalgia, fatigue, depression, weight loss, hair loss, cytopenia, which significantly reduces the quality of life of patients. In some cases, therapy can lead to life-threatening conditions (the development of autoimmune diseases, mental disorders, decompensation of the process in patients with advanced forms of fibrosis). Peginterferon treatment leads to the induction of SVR in 25–35% of patients with HBsAg clearance in 3–9% [21]. And although the rate of HBsAg clearance 5 years after the end of treatment increases to 12% [22, 23], peginterferon therapy can hardly be called highly effective.

Based on the above, in recent years baseline predictors of Peg-INF response have been identified, according to which it is possible to pre-select patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus in whom therapy would be most effective. These predictive factors can be roughly divided into the viral factors and the host ones. Positive baseline viral predictive factors include: a low level of HBV DNA, genotypes A or B, and possibly a low baseline concentration of HBsAg [24, 25]. Host factors include: high ALT activity, young age, female sex, and genetic polymorphism [26]. Over the past 10 years, the effect of IFNL-3 on SVR induction, HBsAg clearance during peginterferon therapy in patients with chronic HBeAg-positive and HBeAg-negative hepatitis B has been studied with the greatest frequency.

108 patients with HBeAg-negative variant of hepatitis B, genotype D were enrolled into the study. Anti-HBe was detected in 79 (73.1%) participants. The absence of fibrosis or moderate fibrosis was diagnosed in 91 (84.3%) patients. All patients were divided into four groups for IFNL-3 polymorphism, as previously mentioned.

At the first stage of our research, we studied the effect of the baseline HBsAg concentration on the likelihood of achieving SVR regardless of the IFNL-3 gene polymorphism. Then, the effect of SNP 12979860 and SNP rs8099917 polymorphism and baseline concentration on the achievement of SVR and finally we followed the kinetics of qHBsAg depending on genetic polymorphism at 12, 24, 36 and 48 weeks of peginterferon therapy. The baseline low concen-

tration of HBsAg (<2000 IU/ml) was determined in 21 out of 108 patients (19.4%). As a result of peginterferon treatment resulted in achievement of SVR in 16 (76.2%) and 15 (17.2%) of 87 patients with high HBsAg concentration. The baseline low HBsAg concentration was recorded in 9 (19.6%) of 46 patients with CC SNP 12979860 alleles and in 12 (19.7%) of 61 with CT SNP 12979860. SVR was achieved in 9 (100%) with CC and in 10 (83.3%) individuals with CT alleles.

Of 37 people with CC alleles with a high baseline HBsAg concentration, SVR was achieved in 8 (21.6%) persons and in the group of 49 patients with CT – in 4 (8.2%). One patient with TT allele with high HBsAg concentration did not respond to therapy. The distribution of patients by SNP rs8099917 IFNL-3 polymorphism demonstrated that the initial low level of qHBsAg was detected in 15 (23.8%) individuals out of 63 with the TT allele and in 5 (11.1%) out of 45 patients with the TG allele. SVR was achieved in 15 (100.0%) with TT and 3 (60.0%) with TG alleles.

Based on the data obtained, we concluded that the most favorable predictive factors include a low baseline qHBsAg concentration and a favorable IFNL-3 polymorphism in SNP 12979860 CC and SNP rs8099917 TT, in which all patients achieved SVR. Analyzing the kinetics of qHBsAg at 12 and 24 weeks of treatment and the likelihood of achieving SVR, we can conclude that favorable genetic polymorphism (SNP 12979860 CC and SNP rs8099917 TT) leads to a faster decline in HBsAg concentration during therapy and increases the induction of SVR by more than 2 times compared to the unfavorable IFNL-3 polymorphism.

Of 46 patients with CC SNP 12979860, a decline in the concentration of HBsAg >0.5 log₁₀ at 12 weeks of treatment, compared with the baseline values, was noticed in 23 (50.0%) persons, in the group of 61 patients in 14 (23.0%) with CT alleles.

At 24 weeks of therapy, a decline in HBsAg >log₁₀ concentration in the CC group was noticed in 25 (54.3%), and 16 (26.2%) in patients with CT, SVR was achieved in 19 (41.3%) and 12 (19.7%), respectively.

The distribution of patients by SNP rs8099917 also demonstrated a close relationship between genetic polymorphism, qHBsAg kinetics, and the likelihood of achieving SVR. In the group of TT alleles carriers (n=63), a decline in HBsAg concentration >0.5 log₁₀ at week 12 was achieved in 27 (42.8%), in the TG group (n=45) – only in 5 (11.1%).

At 24 weeks of therapy, a decline in qHBsAg >log₁₀ in the group with TT was achieved in 25 (39.7%), and in 7 (15.6%) of those with TG. At 48 weeks after the end of treatment, SVR was documented in 24 (38.1%) and 7 (15.6%), respectively.

Of 108 patients with chronic HBeAg-negative hepatitis B, the baseline low concentration of HBV DNA (<6 log₁₀ IU/ml) was detected in 82 (75.9%) persons, and a high one – in 26 (24.1%) persons. SVR was achieved in 27 (32.7%) patients with low concentration and in 4 (15.4%) with high concentration.

The baseline low concentration of HBV DNA in the group of patients with IFNL-3 (SNP 12979860) CC (n=46) was detected in 32 (69.6%) persons, in those with CT (n=61) – in 49 (80.3%) patients. SVR was achieved in 13 (40.6%) persons with CC and 10 persons (20.4%) with CT. Of 14 patients with CC with a high level of DNA HBV SVR was achieved in 5 (35.7%); of 12 with CT – in 3 (25.0%).

The selection of patients by the IFNL-3 polymorphism (SNP rs8099917) did not demonstrate any dependence

between the baseline HBV DNA concentration with the groups carrying the TT and TG alleles. Initial low level of viremia was detected in 45 (71.4%) of 63 patients with TT and in 29 (64.4%) of 45 with TG alleles. SVR was induced in 20 (44.4%) with TT and in 4 (13.8%) with TG. In 18 patients with a high concentration of DNA HBV, SVR was achieved in 4 (22.2%) and in the group of 16 patients with TG – in 3 (18.7%) individuals.

The correlation between the kinetics of HBV DNA and the IFNL-3 polymorphism, was analyzed at 12 and 24 weeks of therapy with an assessment of the likelihood of achieving SVR. Of 46 patients with SNP 12979860 allele CC, a decline in HBV DNA $>2 \log_{10}$ at week 12 was observed in 42 (91.3%) and in 54 (88.5%) of 61 patients with CT. At 24 weeks of therapy, the decline in HBV DNA by $>2 \log_{10}$ in the CC group was found in 46 (100.0%) and in 61 (100.0%) patients in the CT group. SVR was achieved in 20 (43.5%) and in 11 (18.0%) persons, respectively.

At week 12 in the TT group (SNP rs8099917), a decline in HBV DNA by $>2 \log_{10}$ was noticed in 58 (92.0%) of 63 persons, in the group with TG alleles in 40 (88.8%) of 45. At week 24: TT – 63 (100.0%) patients and TG – 45 (100.0%) patients. SVR was achieved in 23 (36.5%) and 8 (17.7%), respectively.

Predictors of HBsAg clearance were assessed depending on the baseline HBsAg concentration, qHBsAg dynamics, HBV DNA, and genetic polymorphism IFNL-3 (SNP 12979860 b SNP rs8099917).

HBsAg clearance was diagnosed in 9 (8.3%) persons, 5 females and 4 males. Portoseptal fibrosis (F3-META-VIR) was documented in only 1 patient. The rest of the patients had minimal fibrosis. The baseline low level of qHBsAg <2000 IU/ml was detected in 5 out of 9 persons (55.6%), while among 108 patients in the general group, only in 21 (19.4%). The baseline low concentration of DNA HBV $<6 \log_{10}$ was detected in 7 out of 9 (77.8%) persons with HBsAg clearance and in 82 (75.9%) persons in the general group.

At 12 weeks of treatment, a decline in HBsAg concentration $>0.5 \log_{10}$ or a negative qualitative test was documented in 8 out of 9 persons. At 24 weeks all 9 patients achieved a decline in qHBsAg $>\log_{10}$ concentration. At 12 and 24 weeks of treatment, a decline in HBV DNA of $>2 \log_{10}$ was achieved in all patients.

HBsAg clearance was observed in all patients during therapy, with seroconversion in 2 persons. In another two patients, anti-HBs seroconversion was documented 48 weeks after the end of treatment.

The presented study demonstrates the effect of genetic polymorphism IFNL-3 (SNP 12979860 and SNP rs8099917) on SVR induction and HBsAg clearance in patients with chronic HBeAg-negative hepatitis B, genotype D during therapy with peginterferon- $\alpha 2a$ for 48 weeks. Without taking into account the genetic polymorphism of IFNL-3, one of the most significant baseline positive predictive factors of the virus was a low concentration of HBsAg ($<2,000$ IU/ml), as indicated by other authors [27–30]. The baseline HBsAg concentration did not depend on favorable SNP 12979860 CC and SNP rs8099917 TT or unfavorable SNP 12979860 CT and SNP rs8099917 TG genetic polymorphism. However, all patients with a baseline low HBsAg concentration and favorable IFNL-3 polymorphism achieved SVR. The baseline HBsAg concentration and the decline in this viral protein in the serum during treatment reflects the dynamics of HBV ccc DNA clearance from HBV-infected hepatocytes [31].

The baseline HBV DNA concentration had a lower predictive value in assessing the achievement of SVR than q HBsAg, as well as with taking into account the IFNL-3 polymorphism.

This work demonstrates the key effect of IFNL-3 polymorphism (SNP 12979860 and SNP rs8099917) on the kinetics of qHBsAg and HBV DNA at 12 and 24 weeks of therapy. The most significant decline in these viral markers was observed with a favorable polymorphism of SNP 12979860 alleles CC and SNP rs8099917 TT alleles. Recent studies have shown that such a response to peginterferon therapy at 12 and 24 weeks of therapy leads to an increase in the likelihood of SVR induction [30, 31]. HBsAg clearance was documented in 9 (8.3%) of 108 individuals. In 7 of them alleles of CC SNP 12979860 (77.7%) were detected in the general population of patients (n=108) in 46 (42.6%) and TT SNP rs8099917 in 8 (88.8%), in the general group – in 63 (58.3%).

A meta-analysis conducted in recent years on the effect of IFNL-3 polymorphism (SNP 12979860 and SNP rs8099917) on SVR achievement and HBsAg clearance during peginterferon therapy confirmed this close relationship [9, 32, 33]. And although the identification of IFNL-3 polymorphism is not recommended by any of the national protocols for the treatment of CHB, the favorable genetic polymorphism SNP 12979860, the CC allele is widely used in clinical practice as a positive predictive factor, as rescue therapy with Peg-IFN for selected patients with resistance (YMDD-mutations) to nucleoside analogs [34].

The authors declare no conflict of interest.

References

- Ekstrom V., Kumar R., Zhao Y., Ling Yee M. et al. Real world experience with pegylated interferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1 population with favourable IL28B polymorphism. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017; 5(3):208–212. doi: 10.1093/gastro/gow033.
- Fedorchenko S. V., Klymenko Z. B., Martynovich T. L., Lyashok O. V., Yanchenko V. I. IL-28B genetic variation, gender, age, jaundice, hepatitis C virus genotype, and hepatitis B virus and HIV co-infection in spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2019; 30(5). 436–444. doi: 10.5152/tjg.201918328.
- Fedorchenko S. V. Coinfekciya HCV/HBV. [Coinfection HCV/HBV]. Kiev Monograph VSI "Medicina", 2018, 120 p.
- Zhao J., Zhang X., Fang L. et al. Association between IL28B Polymorphisms and Outcomes of Hepatitis B Virus Infection: A meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2020; 21(1):88. doi: 10.1186/s12881-020-01026-w.
- Regina Souza da Silva Conde S., Luciana L. Rocha, Ferreira V. M. et al. Absence of correlation between IL-28B gene polymorphisms and the clinical presentation of chronic hepatitis B in an Amazon Brazilian population. *Dis Markers*. 2014; 534. doi: 10.1155/2014/534534.
- Mehdizadeh Baghbani. J., Mirnajid Gerami. S., Ghojzadeh M. et al. Interleukin 28B Genetic Polymorphism and Spontaneous Recovery from Hepatitis B Virus Infection in an Iranian Azeri Population. *Hepatitis Monthly*; 2017; 17 (9); e11706 doi: 10.5812/hepatmon.11706.
- Holmes J. A., Nguyen T., Ratnam D. et al. // IL28B genotype is not useful for predicting treatment outcome in Asian chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon- α . *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 May; 28(5):861–6. doi: 10.1111/jgh.12110.
- Wei L., Wedemeyer H., Liaw Y. F. et al. No association between IFNL3 (IL28B) genotype and response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-positive or -negative chronic hepatitis B. *PLoS One*. 2018 Jul; 17; 13(7): e0199198. doi: 10.1371/journal.pone.0199198.
- Zhifeng Lin, Junguo Zhang, Xiaomin Ma et al. The Role of Interferon Lambda 3 Genetic Polymorphisms in Response to Interferon Therapy in Chronic Hepatitis B Patients: An Updated Meta-Analysis. *Hepat Mon*. 2016 Jul; 16(7): e37534. doi: 10.5812/hepatmon.37534.
- MacLachlan J. H., Cowie B. C. Hepatitis B Virus Epidemiology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. May 2015; 5(5):a021410–a02141 doi:10.1101/cshperspect.a021410.

Оригінальні дослідження

- Alexopoulou A., Karayiannis P. HBeAg negative variants and their role in the natural history of chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.* 2014 Jun 28; 20(24):7644–52. doi: 10.3748/wjg.v20.i24.7644.
- Griffiths S. J., Dunnigan C. M., Russell C. D., Haas J.G.J. The Role of Interferon- λ Locus Polymorphisms in Hepatitis C and Other Infectious Diseases. *Innate Immun.* 2015;7: 231–242. doi.org/10.1159/000369902.
- Willem P. Brouwer. P. A., Rijckborst V. et al. Polymorphisms near the IL28B Gene Are Not Associated with Response to Peginterferon in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Patients. *Journal of Hepatology.* April 2013; 58: S299–S299. doi:10.1016/S0168-8278(13)60739-4.
- Mangia A., Santoro R., Mottola L. et al Lack of association between interleukin 28B variant and HBsAg clearance after interferon treatment. *Journal of Hepatology.* 2011; 54: S 525 (Poster).
- Sonneveld M. J., Vincent W., Wong S., Woltman A. M. et al. Polymorphisms Near IL28B and Serologic Response to Peginterferon in HBeAg-Positive Patients With Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology.* Volume 142, Issue 3, March 2012, Pages 513–520. doi.org/10.1053/j.gastro.2011.11.025.
- Lampertico P., Viganò M., Cheroni C. et al. // IL28B polymorphisms predict interferon-related hepatitis B surface antigen seroclearance in genotype D hepatitis B e antigen-negative patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2013 Mar; 57(3):890–6. doi: 10.1002/hep.25749.
- Boglione L., Cusato J., Allegra S. et al. // Role of IL28-B polymorphisms in the treatment of chronic hepatitis B HBeAg-negative patients with peginterferon. *Antiviral Res.* 2014 Feb;102:35–43. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.11.014.
- Fedorchenko S. V. Hronicheskay HDV-infekcia. [Chronic HDV-infection]. *Kiev Monograph VSI "Medicina"*, 2014, P. 152.
- EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management to hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology.* 2017.vol. 67. 370–398.
- Antiviral treatment for chronic hepatitis B. NICE Pathway last updated: 10 August 2020. P. 1–13.
- Goulis I., Karatapanis S., Akriviadis E. A. et al. On treatment prediction of post treatment sustained response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative Patients Chronic Hepatitis B (CHB) Patients using HBsAg and HBV DNA levels at weeks 12 and 24: PERSEAS cohort final results. *Hepatology.* 2013. Vol.58: 697A–698A, pp. 697A–698A.
- Moucari R., Mackiewicz V., Olivier L. et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology.* 2009 Apr; 49(4):1151–7. doi: 10.1002/hep.22744.
- Marcellin P., Bonino F., Yurdaydin C. et al. Hepatitis B surface antigen levels: association with 5-year response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e-antigen-negative patients. *Hepatol Int.* 2013 Mar;7(1):88–97. doi: 10.1007/s12072-012-9343-x.
- Wu S., Luo W., Wu Y. et al. HBsAg quantification predicts off-treatment response to interferon in chronic hepatitis B patients: a retrospective study of 250 cases. *BMC Gastroenterology.* 2020 Apr 21; 20(1):121. doi: 10.1186/s12876-020-01263-6.
- Takkenberg R.B., Jansen L., De Niet A. et al. Baseline hepatitis B surface antigen (HBsAg) as predictor of sustained HBsAg loss in chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon- α 2a and adefovir. *Antivir Ther.* 2013; 18(7):895–904. doi: 10.3851/IMP2580.
- Lampertico P., Messinger D., Cornberg M. et al. A genotype-specific baseline score predicts post-treatment response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Ann Gastroenterol.* 2018; 31 (6):712–721. doi: 10.20524/aog.2018.0300.
- Vlachogiannakos J., Papatheodoridis G. V. et al. HBeAg-negative chronic hepatitis B: why do I treat my patients with pegylated interferon- α ? *Liver International.* 2014, 34:127–132. doi: 10.1111/liv.12404.
- Lampertico P., Messinger D., Oladipupo H. et al. An easy-to-use baseline scoring system to predict response to peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis B in resource-limited settings. *Antivir Ther.* 2018; 23(8):655–663. doi: 10.3851/IMP3251.
- Ming-Hui Li, Lu Zhang, Xiao-Jing Qu et al. Kinetics of Hepatitis B Surface Antigen Level in Chronic Hepatitis B Patients who Achieved Hepatitis B Surface Antigen Loss during Pegylated Interferon Alpha-2a Treatment. *Chin Med J (Engl).* 2017 Mar 5; 130 (5):559–565. doi: 10.4103/0366-6999.200554.
- Chuaaypen N., Posuwan N., Chittmittraprap S. et al. Predictive role of serum HBsAg and HBcrAg kinetics in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B receiving pegylated interferon-based therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Mar; 24(3):306.e7–306.e13. doi: 10.1016/j.cmi.2017.07.016.
- Chuaaypen N., Sriprapun M., Praianantathavorn K. et al. Kinetics of serum HBsAg and intrahepatic cccDNA during pegylated interferon therapy in patients with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Med Virol.* 2017 Jan; 89(1):130–138. doi: 10.1002/jmv.24601.
- Chong Zhang, Zhengrong Yang, Ziyi Wang et al. HBV DNA and HBsAg: Early prediction of response to peginterferon α -2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Int J Med Sci.* 2020; 17(3): 383–389. doi: 10.7150/ijms.39775.
- Sang Yu Y., Yao-Ren H., Guo-Sheng G. et al. Interleukin-28B Polymorphisms predict the efficacy of peginterferon alpha in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Frontiers in Medicine.* 2021 July; 8. article 691365.
- Stanzione M., Stornaiuolo G., Rizzo V. et al. HBsAg seroconversion after pegylated interferon alfa 2a rescue in a lamivudine-resistant patient with HBeAg-negative chronic hepatitis B and favourable IL28-B genotype. *Infez Med.* 2016 Jun 1; 24(2):144–6. PMID: 27367326.

Information about the authors:

Fedorchenko S. V. – doctor of medical sciences, head of the department Viral Hepatitis and AIDS, SI "L. V. Hromashevskiy institute of epidemiology and infection diseases of NAMS of Ukraine".
ORCID: 0000 0002 5338 7072

Martynovych T. L. – PhD of medicine, Department of Viral Hepatitis and AIDS, SI "L. V. Hromashevskiy institute of epidemiology and infection diseases of NAMS of Ukraine".
ORCID: 0000 0002 3046 7993

Klimenko Zh. B. – PhD of medicine, Department of Viral Hepatitis and AIDS, SI "L. V. Hromashevskiy institute of epidemiology and infection diseases of NAMS of Ukraine".
ORCID: 0000 0002 3160 7740

Liashok O. V. – PhD of medicine, Department of Viral Hepatitis and AIDS, SI "L. V. Hromashevskiy institute of epidemiology and infection diseases of NAMS of Ukraine".
ORCID: 0000 0002 2857 292X

Solianyuk I. V. – Department of Viral Hepatitis and AIDS, SI "L. V. Hromashevskiy institute of epidemiology and infection diseases of NAMS of Ukraine".

Reznyk V. A. – Department of Viral Hepatitis and AIDS, SI "L. V. Hromashevskiy institute of epidemiology and infection diseases of NAMS of Ukraine".

Відомості про авторів:

Федорченко С. В. – д. м. н., завідувач відділу вірусних гепатитів та СНІДу ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».
ORCID: 0000 0002 5338 7072

Мартинюк Т. Л. – к. м. н., старший науковий співробітник відділу вірусних гепатитів та СНІДу ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».
ORCID: 0000 0002 3046 7993

Клименко Ж. Б. – к. м. н., старший науковий співробітник відділу вірусних гепатитів та СНІДу ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».
ORCID: 0000 0002 3160 7740

Ляшок О. В. – к. м. н., старший науковий співробітник відділу вірусних гепатитів та СНІДу ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».
ORCID: 0000 0002 2857 292X

Соляник І. В. – лікар-інфекціоніст відділення вірусних гепатитів та СНІДу ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».

Резник В. А. – лікар-інфекціоніст відділення вірусних гепатитів та СНІДу ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ЗАХВОРЮВАННЯ, ПІДОЗРІЛОГО НА ХВОРОБУ ЛАЙМА, З НЕЗВИЧАЙНИМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ СЕРОЛОГІЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ

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

Адреса для листування. E-mail: for.prof.zaytsev@gmail.com

У статті наведено випадок захворювання, підозрілого на хворобу Лайма з незвичайними результатами серологічного обстеження: позитивними результатами дослідження на антитіла IgM та IgG до *B. burgdorferi*, отриманими методом блот-аналізу (WB), та негативними результатами обстеження методом імуноферментного аналізу (ІФА), що були зроблені пізніше у двох інших лабораторіях.

Розглянуто переваги двоетапної діагностики хвороби Лайма з послідовним використанням ІФА та WB і можливі наслідки діагностики захворювання з використанням тільки однієї лабораторної техніки. Звертається увага на відмінності в інтерпретації результатів WB згідно з критеріями Центру з контролю та профілактики захворювань (CDC, США) та виробників альтернативних тест-систем.

Розглянуто фактори, що можуть сприяти хибнопозитивним результатам обстеження: залежні від пацієнта (наявність супутніх ревматичних, інфекційних хвороб) та від помилкової інтерпретації результатів лабораторних досліджень (врахування слабопозитивних смуг як позитивний результат, наявність декількох смуг в межах однієї, нехтування незначним зміщенням смуги щодо її розташування у контролі тощо). Також звертається увага на вплив на результати дослідження наявності «анамнестичних» антитіл у певного відсотка людей, що проживають у ендемічних із хвороби Лайма областях.

Грунтуючись на наведених теоретичних положеннях, проведено ретельний аналіз щодо відповідності клінічних проявів випадку захворювання, що розглядається у статті, критеріям ранньої локалізованої форми хвороби Лайма. На підставі критеріїв, знайдених в наукових публікаціях, проведено клініко-епідеміологічне зіставлення даних пацієнтки з результатами лабораторного обстеження щодо їх достовірності.

Під час діагностики хвороби Лайма слід спиратись насамперед на клінічні дані, а результати лабораторного обстеження вважати додатковим підтвердженням діагнозу. Підкреслюється, що висока специфічність (98%) лабораторного обстеження забезпечується тільки завдяки двоетапному методу дослідження при послідовному використанні ІФА та WB. У випадку сумнівних результатів WB слід провести зіставлення клініко-епідеміологічних даних з результатами лабораторного обстеження щодо їх достовірності.

Ключові слова: *Borrelia burgdorferi*, діагностика, IgM IgG імуноблот, хвороба Лайма, серологія.

I. A. Zaytsev

A CLINICAL CASE OF SUSPECTED LYME DISEASE WITH UNUSUAL SEROLOGICAL RESULTS

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article presents a case of a disease suspected of Lyme disease with unusual results of serological examination: positive results of IgM and IgG antibodies to *B. burgdorferi*, obtained by the method of blot analysis (WB), and negative results of examination by the method of enzyme immunoassay (ELISA), which were made later in two other laboratories.

The advantages of the two-stage diagnosis of Lyme disease with the sequential use of ELISA and WB and the possible consequences of the diagnosis of the disease using only one laboratory technique are considered. Attention is drawn to differences in the interpretation of WB results according to the criteria of the Center for Disease Control (CDC, USA) and manufacturers of alternative test systems.

Factors that can contribute to false-positive examination results are considered: depending on the patient (the presence of concomitant rheumatic, infectious diseases) and on the erroneous interpretation of the results of laboratory tests (considering weakly positive bands as a positive result, the presence of several bands within one, neglecting a slight shift of the band in relation to its location in control, etc.). Attention is also drawn to the impact on the results of the study of the presence of «anamnestic» antibodies in a certain percentage of people living in areas endemic for Lyme disease.

Практикуючому лікарю

Based on the above theoretical propositions, a thorough analysis was carried out regarding the compliance of the clinical manifestations of the case of the disease considered in the article with the criteria of the early localized form of Lyme disease. On the basis of the criteria found in scientific publications, a clinical and epidemiological comparison of the patient's data with the results of laboratory examination was carried out regarding their reliability.

A conclusion is made regarding the need to rely on clinical data when diagnosing Lyme disease, and to consider laboratory examination results as additional confirmation of the diagnosis. It is emphasized that the high specificity (98%) of the laboratory examination is ensured only due to the two-stage research method with the sequential use of ELISA and WB. In case of questionable WB results, clinical and epidemiological data should be compared with the results of laboratory examination for their reliability.

Key words: *Borrelia burgdorferi, diagnosis, IgM IgG immunoblot, Lyme disease, serology.*

Хвороба Лайма є найпоширенішим трансмісивним захворюванням в Україні. За 11 місяців 2022 р. в Україні було зареєстровано 3 671 випадок захворювання, за той самий час 2023 року – вже 4 734 (приріст 28,9%) [1]. За відсутності національних рекомендацій з цього захворювання, здається дуже важливим накопичення певних знань та обмін досвідом ведення складних для діагностики та лікування хворих з хворобою Лайма чи підозрою на неї. В даній статті проведено аналіз клінічного випадку захворювання, підозрілого на хворобу Лайма, з незвичайними результатами серологічного обстеження. Також наводяться літературні дані стосовно можливої інтерпретації отриманих результатів обстеження та альтернативного діагнозу.

Пацієнтка К., 1991 р. н., 26.05.23 помітила сверблячу пляму на передній поверхні лівої голілки. За порадою дерматолога обстежилася на бореліоз. Методом вестерн-блот (WB) 28.05.23 виявлено антитіла IgM та IgG до *B. burgdorferi*. Дослідження методом ІФА, проведене 30.05.23 та 01.06.23 в іншій лабораторії, показало негативний результат. На думку пацієнтки, укуси кліщом був можливий на початку травня (06.05.23), коли пацієнтка ходила у високій траві, хоча факту укусу комах того дня не пам'ятає.

За словами пацієнтки, більше року тому теж могли бути укуси кліщів. З приводу артралгій, які турбують пацієнтку декілька років, неодноразово зверталась до ревматолога, однак, ані інструментально, ані лабораторно підтвердженого ушкодження суглобів встановлено не було. У зв'язку з викиднем, на підставі обстеження, гінекологом встановлено діагноз антифосфоліпідного синдрому.

При огляді 06.06.23 на передній поверхні лівої голілки є пляма до 3-4 см в діаметрі з папулою в центрі. Центр плями забарвлений більш інтенсивно з ціанотичним відтінком. Розміри плями не змінилися з дати її появи.

Аналізуючи даний випадок, слід звернути увагу на два аспекти: клінічний, тобто на відповідність проявів хвороби діагнозу хвороба Лайма, та лабораторний, щодо підтвердження діагнозу методом WB та його спростування методом ІФА.

Формально, є певні дані щодо хвороби Лайма, точніше її ранньої, локалізованої стадії, а саме – мігруючої еритеми (МЕ): укуси кліща не виключено, інкубаційний період, хоча і довгий (20 днів), але можливий, в місці укусу є досить велика еритема. Оскільки пацієнтка зверталася до дерматолога, можна вважати, що альтернативні дерматологічні діагнози було виключено.

Наскільки вірогідним є клінічний діагноз? Пацієнтка не впевнена щодо укусу кліща, але, згідно з літературними даними, про укуси кліща пам'ятають не більше 25% пацієнтів з еритемою. У цьому випадку все ускладнюється локалізацією еритеми. Підвищені шанси передачі інфекції виникають здебільшого тоді, коли кліщ був прикріплений до шкіри протягом більше 36 годин [2]. Вочевидь, що з цим критерієм є певні проблеми, бо важко уявити, що кліща протягом цього часу не помітили саме на передній поверхні голілки. Тому, МЕ знаходять переважно в пахвовій западині, пахвинній ділянці, підколінній ямці чи лінійній поясу або поруч із нею, тобто у таких місцях, де кліща важко одразу помітити. МЕ зазвичай повільно розширюється протягом декількох днів або тижнів, часто з просвітленням у центрі, і може досягати діаметра більше 20 см. І лише у перші дні МЕ може бути рівномірно червоною. Пацієнтку було оглянуто на 12-й день хвороби, і на цей час пляма була відносно невелика – до 3-4 см в діаметрі, без будь якого просвітлення в центрі. Навпаки, вона була більш інтенсивно забарвлена і в центрі плями була папула. І головне, що, за словами пацієнтки, розміри плями не змінилися з дати її появи. Також у пацієнтки не було таких конституціональних симптомів, як стомлюваність, нездужання, млявість, легкий головний біль, міалгії, артралгії, регіонарна лімфаденопатія, але ж вони не є обов'язковими.

Отже, сумнівний епідеміологічний анамнез, відносно тривалий інкубаційний період, відсутність динаміки у розвитку передбачуваної МЕ, говорить про те, що клінічно діагноз хвороби Лайма є малообґрунтованим.

Що можна сказати стосовно проведеного лабораторного обстеження хворої? По-перше, якщо діагноз МЕ не викликає сумнівів, то жодного лабораторного підтвердження хвороби взагалі не потрібно. Це пов'язано з тим, що у більшості випадків імуноглобуліни в крові на момент появи МЕ ще відсутні. По-друге, призначення антибіотиків впливає, з одного боку, на продукцію антитіл, з іншого – на переключення синтезу IgM на IgG. Оскільки таким способом негативний результат тесту не виключає діагноз, лабораторне обстеження хворих з очевидною МЕ не є обов'язковим. Слід зазначити, що у мешканців високоендемічних регіонів в крові можуть бути наявні антитіла внаслідок контакту зі збудником у минулому, що теж утруднює інтерпретацію результатів лабораторного обстеження.

Але, якщо рішення про необхідність обстеження прийнято, то воно повинно бути проведено за певними правилами, а саме: за так званою двоетапною (двоступеневою) схемою [3]. Спершу призначається обстеження на наявність антитіл IgM та IgG методом ІФА, потім – підтверджуючий тест методом WB. Така стратегія тестування була запроваджена ще у 1995 році [4], оскільки з самого початку появи комерційних тест-систем стало зрозуміло, що їх чутливість загалом була адекватною, однак специфічність виявилася доволі низькою. Тобто використання тільки ІФА супроводжувалося великою кількістю хибнопозитивних результатів. Тому зараз, за наявності позитивного або сумнівного результату обстеження методом ІФА, хворих обстежують методом WB (рис. 1).

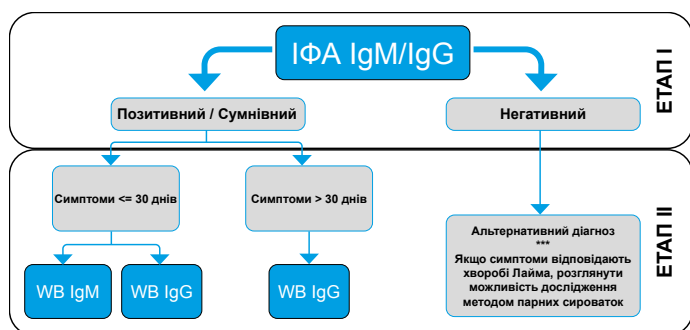


Рисунок 1. Стандартна двоетапна схема діагностики хвороби Лайма

По-перше, це дає певну економічну ефективність, оскільки дослідження методом ІФА є дешевшим, ніж WB. По-друге, метод ІФА є більш чутливим, ніж WB, що дозволяє виявити якомога більше хворих. По-третє, використання WB, якому притаманна більша специфічність, дозволяє відхилити хибнопозитивні результати ІФА, отримані на першому етапі діагностики [5]. У такий спосіб специфічність двоетапного методу дослідження вдалося довести до більш ніж 98% [6].

Як ми знаємо, ці правила при обстеженні пацієнтки були порушені: спочатку було проведено дослідження методом WB, яке показало наявність як IgM, так і IgG, потім, двічі, в різних лабораторіях, – методом ІФА, який показав відсутність антитіл. Оскільки раніше було доведено, що клінічний діагноз хвороби Лайма є малоймовірним, питання стосовно результатів лабораторного обстеження слід сформулювати так: наскільки вірогідними можуть бути хибнопозитивні результати обстеження методом WB?

Висока специфічність WB досягається внаслідок визначення антитіл до окремих високоспецифічних антигенів *B. burgdorferi*. Згідно з рекомендаціями Центру з контролю та профілактики захворювань США (CDC), WB IgM вважається позитивним, якщо виявлено антитіла щонайменше до двох з трьох антигенів, що використовуються, а про наявність WB IgG – 5 із 10 (таблиця 1).

Використання WB як єдиного тесту різко зменшує число хворих, які можуть бути виявлені внаслідок відносно низької, порівняно з ІФА, чутливості WB (таблиця 2), та підвищує ймовірність хибнопозитивного результату. Такі результати можуть призвести до того, що люди лікуватимуться від хвороби Лайма, коли у них її немає, замість того, щоб лікувати справжню причину їхнього захворювання.

Таблиця 1. Порівняння рекомендації з інтерпретації результатів обстеження на антитіла IgM та IgG до *B. burgdorferi* методом WB Центру з контролю та профілактики захворювань (CDC) та виробника альтернативної тест-систем (ATC) [4, 7, 8]

| Час дослідження | Тип Ig | Смуги, які слід враховувати (CDC) | Смуги, які слід враховувати (ATC)# |
|-----------------------------|--------|--|--|
| Перші кілька тижнів | IgM | Два з наступних: ospC24, 39, 41 | Не виявлено: не виявлено антитіла до жодного з антигенів або виявлено антитіла тільки до антигенів групи p100. Виявлено: виявлені антитіла до антигенів групи OspC або виявлені антитіла як мінімум до антигенів двох груп p41, VlsE, p17. Сумнівно: антитіла виявлені тільки до однієї групи антигенів p41, VlsE, p17 у поєднанні або без з антитілами до антигенів груп p58, p39, BBK32. |
| Після перших кількох тижнів | IgG | П'ять із наступних: 18, 23, 28, 30, 39, 41, 45, 58, 66, 93 | Не виявлено: не виявлено антитіла до жодного з антигенів або виявлено антитіла тільки до антигенів групи p17. Виявлено: виявлені антитіла до антигенів групи VlsE або виявлені антитіла як мінімум до антигенів двох груп p100, p58, p41, p39, BBK32, OspC, p17. Сумнівно: виявлені антитіла лише до однієї групи антигенів p100, p58, p41, p39, BBK32, OspC. |

у даній таблиці як альтернативні розглянуто тест-системи EUROIMMUN, які свого часу широко використовувалися в Україні та дані про чутливість та специфічність яких, містяться у відкритому доступі, про що у статті є відповідні посилання

Таблиця 2. Чутливість та специфічність методу WB ATC у визначенні антитіл IgG до різних антигенів борелій [4]

| Антигени борелій | ATC, IgG (n=617) | |
|-----------------------------|------------------|---------------|
| | Чутливість | Специфічність |
| VlsE <i>B. afzelii</i> | 65,5% | 98,6% |
| VlsE <i>B. burgdorferi</i> | 88,5% | 98,6% |
| VlsE <i>B. garinii</i> | 67,6% | 95,3% |
| Лінід <i>B. afzelii</i> | 25,1% | 100,0% |
| Лінід <i>B. burgdorferi</i> | 25,1% | 99,6% |
| p83 | 53,7% | 95,3% |
| p39 | 61,3% | 98,6% |
| OspC | 48,7% | 95,7% |
| p58 | 20,7% | 97,5% |
| p21 | 8,9% | 99,3% |
| p20 | 7,1% | 100% |
| p19 | 9,1% | 99,3% |
| p18 | 22,4% | 99,3% |

Протягом усього часу з моменту відкриття збудника у 1981 році, виробники діагностичних тест-систем намагалися підвищити точність діагностики захворювання. Процес йшов шляхом введення до тест-систем більш специфічних антигенів, у тому числі, рекомбінантних, та збільшення їх чисельності [9]. Все це, звісно, вплинуло на інтерпретацію результатів дослідження. Принцип залишився той самий – необхідна певна кількість смуг для того, щоб зробити висновок про наявність антитіл, але їх набір і кількість вже відрізняється від рекомендованого CDC і визначається суто виробником тест-системи (таблиця 1).

Практикуючому лікарю

Іноді виробники АТС використовують відносно невелику кількість пацієнтів з хворобою Лайма та в контрольній групі для оцінки нових мультиантигенних аналізів та критеріїв їх інтерпретації. Porwancher R. зі співавт. порівняли два найбільш часто використовувані альтернативні критерії інтерпретації імуноблоту (А та В) з критеріями CDC, використовуючи дані з кількох схвалених Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (США) наборів для WB IgG і IgM. Ці однорівневі альтернативні критерії інтерпретації продемонстрували значно більше хибнопозитивних або сумнівних результатів у здорових людей, ніж дворівневі критерії CDC (12,4% та 35,0% для тест-систем А та В відповідно порівняно з 1,0% за критеріями CDC). Через обмежену стандартизацію та високий рівень хибнопозитивних результатів, однорівневі альтернативні критерії інтерпретації WB, що оцінюються в даний час, поступаються дворівневим критеріям CDC [5].

Іншими причинами, що обмежують точність WB, є суб'єктивна інтерпретація отриманих результатів, а саме: визнання слабопозитивних смуг як позитивний результат, наявність декількох смуг у межах однієї, нехтування незначним зміщенням смуги щодо її розташування у контролі [8]. Дослідження, проведене у США, показало, що хибнопозитивні результати обстеження на IgM методом WB не обмежуються будь-якою комерційною лабораторією. Однак на долю двох комерційних лабораторій, які позиціонують себе як «спеціалізовані лабораторії для діагностики хвороби Лайма» і послугами яких широко користуються на північному сході США, припало 50% хибнопозитивних результатів досліджень. Ці лабораторії використовували критерії інтерпретації WB, відмінні від рекомендованих CDC [10].

Загалом WB дає більшу частоту хибнопозитивних результатів дослідження на IgM, ніж на IgG і характеризується низькою чутливістю для виявлення раннього захворювання [11]. Наприклад, включення результатів обстеження на наявність IgM до інтерпретації зразків WB контрольної групи призвело до хибнопозитивних результатів у трьох з чотирьох досліджених лабораторій (показник 2,5–25%). Одна спеціалізована лабораторія, яка використовувала власні критерії інтерпретації наявності IgG або IgM, отримувала хибнопозитивні результати в 57% зразків із групи негативного контролю [12].

Наявність антитіл проти *B. burgdorferi* не повинна розглядатися у відриві від клінічної картини та епідеміологічних даних. Зокрема, у здорових донорів університетської клініки Любека (Німеччина) антитіла класу IgG визначалися у 5%, а IgM – у 2%, що, найімовірніше, пов'язано з субклінічною інфекцією у минулому або хибнопозитивними результатами дослідження. Але, у будь-якому випадку, ці цифри можна розглядати як фонові для певної популяції. Наявність інших інфекційних захворювань збільшує ризик хибнопозитивних результатів ще десь на 8–9% щодо IgM та IgG. Передусім це стосується інфекційних агентів, які викликають поліклональну стимуляцію В-клітин, таких як вірус Епштейна–Барр [13]. Навпаки, наявність ревматичних захворювань, навіть з наявними антитілами IgM до ревматоїдного фактору, впливає переважно на хибнопозитивні результати визначення IgG (таблиця 3).

Таблиця 3. Поширеність антитіл проти *Borrelia* у контрольних групах (інші інфекційні захворювання: анти-CMV позитивний n=18, анти-EBV позитивні n=28, анти-*Toxoplasma* позитивний n=7; ревматичні захворювання: ARF позитивні n=10, RF (IgM) позитивні n=10) [4]

| Контингент обстежених | n | Anti-Borrelia плюс VisE ELISA (IgG) | Anti-Borrelia ELISA (IgM) |
|------------------------------|-----|-------------------------------------|---------------------------|
| Інші інфекційні захворювання | 53 | 13% | 11% |
| Ревматичні захворювання | 20 | 15% | 0% |
| Донори крові | 500 | 5% | 2% |
| Всього | 573 | 6% | 2% |

Отже, наведені вище дані переконливо доводять, що незважаючи на високу специфічність WB-аналізу, хибнопозитивні результати дослідження все ж таки можливі, а їх частота при використанні класичного підходу CDC оцінюється не менше ніж у 9% [14].

Цікавим, з погляду оцінки достовірності результатів обстеження методом WB на IgM до *B. burgdorferi*, є дослідження Seriburi V. зі співавт., де у 50 із 182 (27,5%, 95% ДІ: 21,1–34,6) пацієнтів, яких направили до приватної дорослої практики лікаря-інфекціоніста з приводу можливої хвороби Лайма, було виявлено хибнопозитивний WB IgM. 78,0% з цих пацієнтів отримували непотрібну антибіотикотерапію [15]. Спираючись на отримані дані, автори пропонують низку простих критеріїв щодо вирішення питання, чи є результат WB дійсним. На хибнопозитивні результати можуть вказувати: (А) Недотримання критеріїв CDC щодо серопозитивності, тобто, коли пропущено тест першого рівня (ІФА), або коли він був негативний, а WB виявився позитивним; коли симптоми тривають понад 4 тижні, а результат WB IgG залишається негативним; коли інтерпретацію WB проведено не відповідно до критеріїв CDC. Важливим епідеміологічним фактором, що вказує на хибнопозитивні результати дослідження на IgM методом WB, є відсутність виявлення кліща (Б). На це можуть вказувати позитивні результати тестування на IgM, що отримані в зимові місяці (в грудні, січні, лютому або березні). Коли людина була поза географічною зоною, де, як відомо, присутні кліщі-переносники. Клінічними критеріями (В), що свідчать на користь хибнопозитивного WB IgM, можуть бути симптоми, нетипові для ранньої локалізованої або ранньої дисемінованої хвороби Лайма, тобто відсутність уражень шкіри, подібних до мігруючої еритеми, гострого лихоманкового захворювання, менингіту, паралічу черепних нервів, радикулопатії, ознак міокардиту; або взагалі відсутність будь-яких симптомів. До лабораторних критеріїв, що свідчать про хибнопозитивні результати WB (Г), можуть бути віднесені негативні результати при повторному серологічному тестуванні протягом 4 тижнів після позитивного імуноблоту.

Якщо скористатися цими критеріями, то на користь хибнопозитивного результату дослідження на хворобу Лайма у нашої пацієнтки свідчать: (а) неправильно проведене обстеження (пропущений тест першого рівня (ІФА)), (б) двічі негативний ІФА за наявності позитивного WB; (в) відсутність виявлення кліща; (г) нетипові для ранньої локалізованої хвороби Лайма симптоми (невеликих розмірів пляма на 12-й день хвороби без тенденції до збільшення та без будь-якого просвітлення в центрі, відсутність конституціональних симптомів). До цього можна додати, що позитивні результати дослідження WB на наявність IgM та IgG, отримані вже на 2-й день хвороби, теж свідчать на користь того, що вони є хибнопозитивними.

Ми розглянули декілька причин хибнопозитивних результатів на наявність антитіл до *B. burgdorferi* у нашій пацієнтки. Всі вони ґрунтуються на припущенні про порушення алгоритму діагностики або інтерпретації результатів дослідження. Але наш аналіз не буде повним, якщо не згадати про те, що хвора спостерігається в акушера-гінеколога з приводу викиднів, які пов'язують з наявністю у неї антифосфоліпідного синдрому. Згідно з даними O'Callaghan зі співавт., хибнопозитивні антитіла до збудника хвороби Лайма визначаються у 14% пацієнтів з первинним антифосфоліпідним синдромом [16]. І цей факт може бути ще однією причиною, яка пояснює хибнопозитивні результати обстеження хворої.

Якщо відкинути хворобу Лайма як причину клінічних проявів у хворої, а саме – еритеми, які можуть бути альтернативні діагнози?

Оскільки пацієнтка була оглянута дерматологом і дерматологічні діагнози були відхилені, слід розглянути інші можливості, насамперед – шкірну реакцію на укуси комах.

Укуси комах можуть викликати кілька типів місцевих реакцій, папульозну кропив'янку або системні алергічні реакції. Інколи виникають інші форми таких системних реакцій, як сироваткова хвороба [17]. Реакція на укуси комах виникає здебільшого відразу після укусу, тому треба припустити, що пацієнтка була укушена незадовго до появи у неї еритеми. Знову ж таки, слід вважати, що укуси комах залишилися непоміченими. Якщо взяти до уваги тривалість захворювання, то найбільш відповідним поясненням клінічної картини може бути укуси москіта (рід *Culicoides*), які зустрічаються скрізь. Це крихітні сіро-чорні крилаті комахи менше 3 мм завдовжки, часто залишаються непоміченими. Місцеві реакції виникають зазвичай протягом однієї години після укусу. Потім можуть розгорнутись відстрочені системні та ізольовані відстрочені реакції, що складаються з сверблячих папул або везикул, які можуть зберігатися від тижнів до місяців [18, 19].

Виходячи з цього, пацієнтці було встановлено діагноз шкірної відтермінованої реакції на укуси невідомої неотруйної комахи та призначено лікування антигістамінними препаратами і місцевими глюкокортикоїдами. Одужання настало протягом тижня.

Висновки:

1. Під час діагностики хвороби Лайма слід відштовхуватися від клінічних даних. Результати лабораторного обстеження є додатковим підтвердженням діагнозу.

2. Висока специфічність (98%) лабораторного обстеження забезпечується тільки завдяки двоетапному методу дослідження при послідовному використанні ІФА та WB.

3. У випадку сумнівних результатів WB слід провести зіставлення клініко-епідеміологічних даних з результатами лабораторного обстеження щодо їх достовірності.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та отримання будь-якого фінансування для написання даної статті.

Відомості про авторів:

Зайцев І. А. – д. м. н., професор кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології ПДО НМУ ім. О. О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, м. Київ, 13, 01601, Україна; Телефакс: +380 (44) 234-92-76; e-mail: for.prof.zaytsev@gmail.com; ORCID 0000-0003-1943-3511

Література

1. Інфекційна захворюваність населення України за листопад 2022 – листопад 2023 р. Доступно на: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/infekciyni-zakhvoryuvaniist-naselennya-ukraini>. Доступ: Січень 8, 2024.
2. Lantos P. M., Rumbaugh J., Bockenstedt L. K. et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Lyme Disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Jan;73(1):1–9.
3. Наказ МОЗ України №218 від 16.05.2005. Про посилення заходів з діагностики та профілактики іксодових кліщових бореліозів в Україні. Доступно на: <https://ips.ligazakon.net/document/view/MOZ4459?an=195>. Доступ: Січень 8, 2024.
4. Centers for Disease Control and Prevention Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *MMWR*. 1995; 44: 590–591
5. Lyme disease. Nice Guideline. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng95. Accessed: January 8, 2024.
6. Moore A., Nelson C., Molins C., Mead P., Schriefer M. Current Guidelines, Common Clinical Pitfalls, and Future Directions for Laboratory Diagnosis of Lyme Disease, United States. *Emerg Infect Dis*. 2016 Jul;22(7):1169–77.
7. Mead P., Petersen J., Hinckley A. Updated CDC Recommendation for Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68 :703.
8. Differentiated *Borrelia* Diagnostics. Available from: https://www.euroimmun.com/documents/indications/Infections/Borrelia/HI_2132_I_UK_C.pdf. Accessed: January 8, 2024.
9. Porwancher R.; Levin A.; Trevejo R. Immunoblot Criteria for Diagnosis of Lyme Disease: A Comparison of CDC Criteria to Alternative Interpretive Approaches. *Pathogens* 2023, 12, 1282.
10. Feder H. M., Johnson B. J., O'Connell S. et al. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". *N Engl J Med*. 2007; 357: 1422–30
11. Porwancher R. B., Hagerty C. G., Fan J., Landsberg L., Johnson B. J., Kopnitsky M., Steere A. C., Kulas K., Wong S. J. Multiplex immunoassay for Lyme disease using VlsE1-IgG and pepC10-IgM antibodies: improving test performance through bioinformatics. *Clin Vaccine Immunol*. 2011 May;18(5):851–9.
12. Fallon B. A., Pavlicova M., Coffino S. W. et al. A comparison of Lyme disease serologic test results from 4 laboratories in patients with persistent symptoms after antibiotic treatment. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1705–10.
13. Goosens H. A., Nohlmans M. K., Van Den Bogaard A. E. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections cause false-positive results in IgM two-test protocol for early Lyme borreliosis. *Infection*. 1999; 27: 231
14. Callister SM, Jobe DA, Agger WA, Schell RF, Kowalski TJ, Lovrich SD, Marks JA. Ability of the borreliacidal antibody test to confirm Lyme disease in clinical practice. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002 Jul;9(4):908–12.
15. Seriburi V., Ndukwe N., Chang Z., Cox M. E., Wormser G. P. High frequency of false positive IgM immunoblots for *Borrelia burgdorferi* in clinical practice. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Dec;18(12):1236–40.
16. Dusse L., Silva F., Freitas L. et al. Antiphospholipid syndrome: a clinical and laboratory challenge. *Rev Assoc Med Bras* 2014; 60(2):181–186
17. Vander Does A., Labib A., Yosipovitch G. Update on mosquito bite reaction: Itch and hypersensitivity, pathophysiology, prevention, and treatment. *Front Immunol*. 2022 Sep 21; 13:1024559.
18. Lee M. F., Yang K. J., Wang N. M., Chiu Y. T., Chen P. C., Chen Y. H. The development of a murine model for *Forcipomyia taiwana* (biting midge) allergy. *PLoS One*. 2014 Mar 20;9(3): e91871.
19. Adkinson N. F., Bochner B. S., Burks A. W. et al. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*, Eighth Edition, Elsevier, 2013.

Information about the authors:

Zaytsev I. A. – MD, PhD, Professor, Department of Therapy, Infectious Diseases and Dermatovenereology Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University. e-mail: for.prof.zaytsev@gmail.com; ORCID 0000-0003-1943-3511

Матеріали науково–практичної конференції «АКТУАЛЬНІ ІНФЕКЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ. СУЧАСНІ АСПЕКТИ КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ» 29–30 листопада 2023 року

DOI : <https://doi.org/10.61948/prevmed-2024-1-44>

М. О. Андрущак

VII ПАНДЕМІЙ, СПРИЧИНЕНИХ VIBRIO CHOLERAЕ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

E-mail: margaritaassistant@gmail.com

Актуальність холери в Україні на сьогодні пов'язана з тим, що внаслідок війни в багатьох районах країни складаються умови, які сприяють виникненню спалаху хвороби. Сюди відносять руйнування системи водопостачання і каналізації, голод, неналежні гігієнічні умови в тимчасових поселеннях для внутрішньо переміщених осіб, антисанітарія в окопах військовослужбовців, особливо внаслідок безперервних бойових дій на окремих ділянках фронту, можливий колапс системи охорони здоров'я через значні руйнування цивільної інфраструктури, ймовірність використання холерного вібріона як біологічної зброї для здійснення диверсії. В 2021 році кількість нових випадків істотно зменшилася. Усього лише офіційно перехворіло 2,5 млн осіб, 4 000 – померло.

Мета. Провести та проаналізувати огляд літератури про пандемії, спричинені холерним вібріоном.

Матеріали та методи. Ретроспективний та проспективний огляд літератури відносно пандемій спричинених холерним вібріоном.

Результати та обговорення. Пандемія – 1817–1824 рр. Холера вперше вийшла за межі свого історичного осередку, поширилася на Непал, Південно-Східну Азію, у 1821–1822 Китай, Японію. Сумарні дані про кількість загиблих в цю пандемію невідомі. Дані про біовар збудника відсутні. II пандемія – 1826–1851 рр. Холера поширилася на схід від Індії – у Китай, Індокитай. У 1831 році досягла країн Центральної та Західної Європи [1]. У 1832 році французькі війська занесли її до Африки, а емігранти – до Південної Америки та Австралії. Незважаючи на прийняту американським урядом заборону кораблям з підозрою на холеру наблизитися до США, холера проникла і сюди. В часи другої пандемії холера вперше потрапила до України. III пандемія – 1852–1860 рр. З мусульманськими паломниками з Індії потрапила в Персію, звідти на Близький Схід, чий священні міста стали справжнім розсадником холери, а звідти холера уже розповсюдилась по всьому світу, включаючи обидві Америки. Збудник нарешті був вперше виявлений. IV пандемія – 1863–1875 рр. Завдяки будівництву Суецького каналу, холера проникла з Індії в Європу не за 2–3 роки, а за 2–3 тижні. На цей раз холера потрапила зі Стамбулу спершу в Одесу, а в 1866 р. вона вже реєструвалася по всій Україні [1, 3]. V пандемія – 1881–1896 рр. Холера стартувала з Каїру, Єгипет, і уже звідти поширилася по всьому світу, включаючи Індію, де в 1883 р. Роберт Кох виділив чи-

сту культуру холери із трупа померлого і докладно описав збудника. Під час цієї пандемії наприкінці 1885 року холера досягла Галичини, центральних і східних земель України; відомо, що в Галичині та на Буковині від холери померло упродовж 1892–1894 рр. 2 300 осіб [2]. Тоді в Україні летальність від холери коливалася у межах 36,8–44,9% від всіх захворювань. У цей час видатні науковці, які мали українське походження, вивчали холеру. Загалом за XIX століття від холери, за різними оцінками, загинуло понад 10 млн жителів Землі, що становило приблизно 7% населення планети. VI пандемія 1899–1923 рр. Знову почалася з Індії, тривала довше інших і охопила всі континенти та країни, крім Антарктиди.

У 1905 році німецький бактеріолог Фелікс Готшліх на карантинній станції Ель-Тор Синайського півострова з кишечника прочан, що поверталися з Мекки і померли від діареї, виділив ще один вібріон, який і дістав свою назву від самої станції. Надалі, завдяки прийняттю міжнародних карантинних законів і заходів, холера вже набула характеру окремих заносів з Індії, які не отримали значного поширення в світі.

VII пандемія – 1961 р. і до нині. Спричинена біоваром Ель-Тор. Починаючи з кінця 1992 року повідомлялося про епідемію холери в Мадрасі та інших місцях Індії, Бангладеш. З цих місць мікроорганізм згодом поширився всією Індією, а спалахи або випадки захворювання були зареєстровані в Пакистані, Непалі, Китаї, Таїланді та Малайзії [1–3]. Завезені випадки були зареєстровані в США і Великій Британії. Якщо спалахи холери, викликані цією новою серогрупою, продовжуватимуть виникати в нових уражених країнах, це може означати сьому пандемію.

Висновок. ВООЗ вважає, що завдяки впровадженню програми з пропаганди, введенню неспецифічної профілактики та роботі санітарно-епідеміологічних служб країн світу вдасться зменшити захворюваність на холеру на 90% до 2030 року.

Література

1. Oprea M., Njamkepo E., Cristea D., Zhukova A., Clark C. G., Kravetz A. N. & Weill F. X. (2020). The seventh pandemic of cholera in Europe revisited by microbial genomics. *Nature communications*, 11(1), 5347.
2. Balasubramanian D., Murcia S., Ogbunugafor C. B., Gavilan R. & Almagro-Moreno S. (2021). Cholera dynamics: lessons from an epidemic. *Journal of medical microbiology*, 70(2), 001298.
3. Kaur H., Garg S., Joshi H., Ayaz S., Sharma S. & Bhandari M. (2020). A review: Epidemics and pandemics in human history. *International Journal of Pharma Research and Health Sciences*, 8(2), 3139–3142.

ІНГАЛЯЦІЙНА ТА ШКІРНА ФОРМИ СИБІРКИ ЯК РЕЗУЛЬТАТ ЗАСТОСУВАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ ЗБРОЇ

Буковинський державний медичний університет м. Чернівці, Україна

E-mail: margaritaassistant@gmail.com

Актуальність проблеми. Жодна раціональна людина не може заперечувати руйнівний потенціал ядерної бомби як зброї масового ураження (ЗМУ). Однак сприйняття сибірської виразки як зброї масового знищення ще не сформувалося в нашому суспільстві та його інститутах.

Мета. Провести огляд та аналіз літератури, переглянути дані щодо біологічної зброї, а особливо звернути увагу на сибірку.

Матеріал та методи досліджень. Для дослідження теми було обрано сучасні публікації закордонних спеціалістів, у яких досліджувалася подібна проблематика.

Результати. Сибірка – це захворювання, яке викликається бактерією *Bacillus anthracis*. Ця бактерія існує в природі в двох формах: як активна зростаюча клітина, тобто вегетативна форма, або як спляча спора. Спори є дуже витривалими і стійкими до екстремальних температур, вологості та ультрафіолету. Вони можуть виживати тривалий час (навіть десятиліттями) у середовищі без поживних речовин або води [1].

Ризик біологічного та хімічного тероризму зростає відповідно до наявності сучасних біотехнологій та фінансових ресурсів. Найпотужнішою біологічною зброєю, згаданою в останнє десятиліття, є сибірка.

Спори *Bacillus anthracis* мають високу стійкість до тепла, тиску, ультрафіолетового та іонізуючого випромінювання, хімічних речовин і дезінфікуючих засобів. З цих причин спори *B. anthracis* є привабливим вибором як біологічні агенти для використання біологічної зброї та/або біотероризму.

Інгаляційна сибірка має інкубаційний період приблизно від 1 до 6 днів після контакту. Він проявляється неспецифічною продромальною фазою, включаючи лихоманку, нездужання, нудоту, блювання, біль у грудях і кашель. Другий етап розмноження бактерій слідує за цим у лімфатичних вузлах середостіння, що викликає геморагічний лімфаденіт і медіастиніт з подальшим прогресуванням до бактеріємії [2].

Шлунково-кишковий тракт може включати ротоглотку та/або кишечник. При орофарингеальній сибірці можуть розвинути виразки на задній частині ротоглотки, що може спричинити дисфагію та регіонарну лімфаденопатію. При кишковій сибірській виразці у пацієнтів може підвищуватися температура, нудота, блювота та діарея.

Шкірна сибірка, яку також називають хворобою Хіде-Портера, може проявлятися від одного до 10 днів після контакту зі сверблячими та папульозними ураженнями, які протягом кількох днів можуть прогресувати до безболісної виразки [4]. Безболісність ураження вважається характерною для шкірної сибірки. Струп

може висохнути та відшаруватися приблизно через 1–2 тижні, але рівень смертності може досягати майже 20% без лікування [5].

В наш час інгаляційна сибірська виразка викликає занепокоєння, оскільки спори *B. anthracis* можуть використовуватися і дійсно використовувалися як біологічна зброя. Інгаляційна сибірська виразка може мати двофазний прояв, який починається як легка «вірусоподібна» хвороба з лихоманкою, кашлем і втомою, після чого через 2–3 дні раптово виникає важкий респіраторний дистрес, задишка та гіпоксія.

Ін'єкційна сибірська виразка є відносно новою формою, яка зустрічається виключно у споживачів наркотиків, які вживають ін'єкційний героїн, заражений спорами *B. anthracis*; на сьогоднішній день випадки виявлені лише в Європі [3]. Симптоми ін'єкційної сибірської виразки подібні до симптомів шкірної сибірської виразки, але зазвичай пов'язані з глибокою інфекцією тканин, що призводить до системного захворювання. Рівень смертності від ін'єкційної сибірської виразки становить близько 25%. Менінгіт може проявлятися або як первинна форма захворювання, або як вторинне ускладнення в 14–37% випадків, залежно від шляху передачі. Смертність перевищує 90%.

Біологічні агенти вважаються привабливою зброєю для біотероризму, оскільки їх легко отримати, вони порівняно недорогі у виробництві та демонструють більший страх і паніку, ніж фактичний потенціал фізичної шкоди [3].

Висновок. Незважаючи на поліпшення лікування, сибірка все ще залишається смертельною інфекцією. Первинна профілактика базується на попередженні наслідків та відкидає розробку такої зброї. Вторинна профілактика полягає в ранньому виявленні та своєчасному лікуванні захворювання. На жаль, засоби первинної та вторинної профілактики недосконалі.

Література

1. Міхеев А. О. & Вархомій П. Т. (2021). Біологічна зброя в сучасному світі: бактеріологічний аспект (огляд літератури). Editorial board, 311.
2. Бендас В. В., Стефак Я. П. & Мойсюк В. Д. (2018). Біологічна зброя третього покоління. Медико-біологічні аспекти застосування молекулярних патогенів. Клінічна та експериментальна патологія, (17, № 2), 135–140.
3. Гриневич О. Й., Маркович І. Г. & Маркович І. Ф. (2012). Роль моніторингу за інфекціями, спільними для людей і тварин, у забезпеченні біобезпеки населення України. Український медичний часопис, (5), 111–114.
4. Bower W. A., Hendricks K. A., Vieira A. R., Traxler R. M., Weiner Z., Lynfield R. & Hoffmaster A. (2022). What is anthrax?. Pathogens, 11(6), 690.
5. Kovalchuk O. V., Balaniuk I. V., Moskaliuk V. D. & Svekla A. I. (2023). Features of anthrax and plague as biological weapons. Colloquium-journal (No. 5 (164), pp. 18–20).

ПЛЕЙОТРОПНІСТЬ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-10 ПРИ КОРОНАВІРУСНІЙ ХВОРОБІ 2019

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

E-mail: belokonalex1988@gmail.com

Вступ. Особливістю цитокинового шторму при коронавірусній хворобі 2019 (COVID-19) є підвищення рівня інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), який вже давно традиційно належить до протизапальних цитокинів. ІЛ-10 підвищується раніше, ніж ІЛ-6 у пацієнтів з COVID-19 (Y. Zhao et al. 2020). ІЛ-10 є центральним негативним регулятором запалення, який контролює та пригнічує експресію прозапальних цитокинів на стадії реконвалесценції інфекцій, тим самим зменшуючи пошкодження, спричинене запальними цитокінами. Провідним моментом ІЛ-10 є його роль у контролі за формуванням противірусного імунітету, що особливо важливо для досліджень та розуміння всіх ланок патогенезу COVID-19.

Плейотропний ІЛ-10, який часто позначають як імуносупресивний, або протизапальний цитокін, може бути також імуноактивуючим і прозапальним інтерлейкіном при деяких аутоімунних захворюваннях і онкологічній патології (F. N. Lauw et al. 2000). Клінічне значення високої кількості ІЛ-10 у сироватці крові пацієнтів з COVID-19 зазвичай розглядається як протизапальний, або імунний інгібіторний механізм, що стимулюється швидким накопиченням прозапальних цитокинів як ланка негативного зворотного зв'язку. Проте декілька ліній клінічних доказів, отриманих у дослідженнях на людях, свідчать про те, що раннє та різке підвищення рівня ІЛ-10 при зараженні SARS-CoV-2 може натомість зіграти негативну патологічну роль у тяжкості перебігу COVID-19.

Мета роботи. Визначити у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 рівень інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) та його зв'язок з клініко-лабораторними показниками в гостру фазу хвороби.

Матеріали і методи. Досліджено 77 пацієнтів з коронавірусною хворобою віком від 29 до 87 років (середній вік – $59,3 \pm 12,4$ року), серед яких було чоловіків – 43 (55,8%), жінок – 34 (44,2%). Обстеження проводилось на наступний день після госпіталізації. В середньому термін від початку захворювання складав $9,2 \pm 3,5$ доби. Також було досліджено 17 відносно здорових донорів віком від 24 до 78 років (середній вік – $55,9 \pm 17,3$ року), з них 8 (47,1%) чоловіків та 9 (52,9%) жінок. Обидві групи були статистично зіставними за віко-статевими характеристиками досліджених ($p > 0,05$).

Діагноз COVID-19 верифікували методом ПЛР за виявленням РНК SARS-CoV-2 у назо- та орофарингеальному слизі. Визначення рівня інтерлейкіну-10 проводилось у сертифікованій лабораторії «Лікувально-діагностичний центр медичної академії» (м. Дніпро, Україна) за допомогою методу ІФА. Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакету прикладних програм STATISTICA v.6.1 (StatSoft, США).

Результати. Встановлено, що стать та вік госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 не вплинули на рівень ІЛ-10. Значне підвищення вмісту означеного цитокину у

пацієнтів було пов'язане з тяжкістю перебігу ($rs=0,242$, $p=0,035$) та летальним наслідком хвороби ($rs=0,270$, $p=0,018$), що свідчить про прозапальну активність означеного інтерлейкіну. Показник ІЛ-10 зростає при наявності супутніх захворювань в анамнезі ($rs=0,271$, $p=0,018$), серед яких найбільш вагомими є кардити ($rs=0,226$, $p=0,049$). Також, вміст інтерлейкіну-10 підвищується при коагулопатії ($rs=0,249$, $p=0,030$ та має чітку тенденцію до зростання при цукровому діабеті ($rs=0,154$, $p=0,183$) і підвищенні рівня в сироватці крові аланінамінотрансферази ($rs=0,193$, $p=0,094$).

Серед клінічних характеристик спостерігається тенденція до підвищення рівня ІЛ-10 у пацієнтів з наявністю таких респіраторних ознак, як кашель ($rs=0,169$, $p=0,145$), задишка ($rs=0,195$, $p=0,091$), збільшення частоти дихальних рухів ($rs=0,189$, $p=0,102$), а також при зниженні сатурації ($rs=-0,268$, $p=0,019$), тобто ознак, які свідчать про розвиток респіраторної недостатності та відображають тяжкість хвороби. Визначено прямий кореляційний зв'язок з кількісним показником артеріального тиску ($rs=0,245$, $p=0,033$), причому переважно в осіб, які не мали гіпертонічної хвороби в анамнезі. Виявлено прямий зв'язок між рівнями ІЛ-10 та фібриногену ($rs=0,268$, $p=0,019$), що на нашу думку, може мати маркерну цінність для раннього визначення ризику виникнення тромботичних ускладнень. Зворотний зв'язок виявлено з показниками рівня сатурації крові ($rs=-0,268$, $p=0,019$).

Висновок. Збільшення рівня сироваткового інтерлейкіну-10, яке спостерігається у пацієнтів з коронавірусною хворобою 2019 в гостру фазу захворювання на кшталт прозапальних цитокинів, відповідає тяжкості хвороби, підвищенню ризику летального наслідку, і таким способом свідчить про плейотропність означеного маркера.

Література

- Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J. & Wang F. S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(4), 420–422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
- Ragab D., Salah Eldin H., Taeimah M., Khattab R. & Salem R. (2020). The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Frontiers in immunology*, 11, 1446. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446>
- Cush S. S., Reynoso G. V., Kamenyeva O., Bennink J. R., Yewdell J. W. & Hickman H. D. (2016). Locally Produced IL-10 Limits Cutaneous Vaccinia Virus Spread. *PLoS pathogens*, 12(3), e1005493. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005493>
- Jiang L., Yao S., Huang S., Wright J., Braciale T. J. & Sun J. (2016). Type I IFN signaling facilitates the development of IL-10-producing effector CD8+ T cells during murine influenza virus infection. *European journal of immunology*, 46(12), 2778–2788. <https://doi.org/10.1002/eji.201646548>
- Couper K. N., Blount D. G. & Riley E. M. (2008). IL-10: the master regulator of immunity to infection. *Journal of immunology* (Baltimore, Md.: 1950), 180(9), 5771–5777. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.9.5771>

ГОСТРА КИШКОВА ІНФЕКЦІЯ У ПІДЛІТКА, СПРИЧИНЕНА САЛЬМОНЕЛОЮ (*S. ENTERITIDIS*, СЕРОГРУПА D), В КОМБІНАЦІЇ З ІНФЕСТАЦІЄЮ ЛИЧИНКАМИ КОМАРІВ

¹Дніпровський державний медичний університет. м. Дніпро, Україна

²КНП «МКЛ № 4 філія «Інфекційні хвороби» ДМР, м. Дніпро, Україна

³КНП «Дніпровський центр первинної медико-санітарної допомоги №5» ДМР, м. Дніпро, Україна

E-mail: irina.repushka@gmail.com

Вступ. Інфестація (від лат. *infestare* – нападати) – зараження людини або тварини паразитами (комахами, кліщами та іншими членистоногими). Інфестації входять до складу інвазивних паразитарних хвороб. Випадкове вживання в їжу живих личинок або яєць комах може спричинювати появу гострих гастритів та ентероколітів. Клінічні форми хвороби можуть бути безсимптомними або маніфестними з абдомінальним болем, нудотою, блюванням, діареєю, анальним свербіжем або ректальною кровотечею. Симптоми хвороби зникають після повного звільнення організму від личинок [1]. Підтвердженням діагнозу є виявлення численних личинок в одному або декількох зразках фекалій або блювотних мас [2]. Частіше при кишкових інфестаціях проводиться консервативне лікування, вкрай рідко потрібна хірургічна допомога, наприклад, при приєднанні гострого апендициту або кишкової непрохідності.

Презентація випадку. Дитина В., 9 років (історія хвороби № 1957 від 08.05.22) поступила у 1-й день хвороби в середньотяжкому стані зі скаргами на слабкість, анорексію, задишку, сухий кашель, наявність набряків на обличчі, уртикарну екзантему на обличчі, тулубі, кінцівках, обструкцію носового дихання внаслідок набряку слизової оболонки, серозне виділення з носа.

Епідеміологічний анамнез: зі слів матері, в сім'ї вживають воду з глечика без кришки. Заміна води проводиться у міру її використання, але щодоби. Сім'я мешкає у 5-типоверховому будинку. В підвалі будинку влітку живуть виводки комарів.

Анамнез хвороби: дитина захворіла гостро, коли з'явилися представлені скарги. На 2-у добу підвищилася температура тіла до 38,7 °С, спостерігалися нудота, багаторазове блювання (до 10 разів на добу), анорексія, переймоподібний біль в животі, на 3-ю добу хвороби з'явилася водяниста діарея до 12 разів на добу, спостерігалася спрага, сухість шкіри, зниження діурезу.

Об'єктивний статус. Стан дитини – середньотяжкий. Свідомість ясна. Шкіра бліда, суха, тургор знижений. На обличчі, тулубі та кінцівках розташована

свербляча уртикарна висипка від 1,5 до 5 см в діаметрі. Лімфовузли не збільшені. Обструкція носового дихання через набряк слизової оболонки. Дихання везикулярне, хрипів немає. ЧД – 28–30/хв. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, помірно здутий, болісний в епігастрії та мезогастрії. Симптомів подразнення черевини немає. Печінка та селезінка не збільшені. Зниження діурезу. Випорожнення водянисті, без патологічних домішок, із запахом ацетону. Блювання з домішками жовчі. В гемограмі: гемоглобін – 121 Г/л, еритроцити – 4,39 Т/л, лейкоцити – 27,5 Г/л, палочкоядерні нейтрофіли – 2%, сегментоядерні нейтрофіли – 44%, еозинофіли – 4%, лімфоцити – 40%, моноцити – 10%, ШОЕ-3 мм/год. Аналіз сечі: питома вага – 1030, білок – 0,33 г/л, лейкоцити – поодинокі, еритроцити – відсутні, кетонів тіла +++++. Копроцітограма: слиз відсутній, лейкоцити 10–30 у п/з, еритроцити відсутні. Бактеріологічне дослідження калу: культура *S. enteritidis*, сер. гр. D. В кожній порції блювотних мас виявлялися численні (до 10–15 в полі зору) мобільні личинки комарів чорного та чорно-червоного кольору – лялечки. Ідентифікація личинок комах у випорожненнях та блювотних масах проводилася за допомогою світлової мікроскопії після промивання та фіксації в 10% буферному розчині формаліну. Згідно з морфологічною номенклатурою, личинки комах були ідентифіковані: рід *Culex* третьої та четвертої линьки.

Остаточний клінічний діагноз: сальмонельоз (*S. enteritidis* D), гастроінтестинальна форма середньої тяжкості, ексикоз 1-2 ступеня, метаболічний кетоацидоз. Супутній діагноз: шлунково-кишкова інфестація личинками комара роду *Culex*. Набряк Квінке на обличчі. Гостра кропив'янка. Алергічний риніт.

Терапія: цефтриаксон, супрастин, цетиризин, альбендазол, лакто.

Тривале знаходження личинок комара у шлунково-кишковому тракті у дитини зумовило виражений ендогенний токсикоз, який тривав 7 діб та супроводжувався анорексією, інтенсивним абдомінальним болем. На 7-у добу хвороби після 3-денного закріпу здійснилося звільнення кишечника дитини від личинок

Матеріали конференції

комарів, дитина самостійно випорожнилася оформленим стулом, в якому виявлялися численні чорні, не живі личинки комарів. З цього дня з'явився апетит, зникли болі в животі, почалося одужання.

Особливості представленого випадку. 1. Комари́на інфестація – рідкісна патологія серед людей, яка може спостерігатися у пацієнтів субурбанізованих та урбанізованих регіонів. 2. Інфестація личинками комара у дитини супроводжувалася такими алергічними проявами, як кропив'янка, алергічний риніт та набряк Квінке. 3. Шлунково-кишкова інвазія личинками комара виявилася симптомами гастроентериту з характерною клінічною картиною: нудота, блювання, абдо-

мінальний біль, водяниста діарея, лихоманка. 4. Три-вале знаходження личинок комара у шлунково-кишковому тракті у дитини зумовило виражений ендогенний токсикоз, який тривав 7 діб та супроводжувався анорексією, інтенсивним абдомінальним болем.

Література

1. Francesconi F. and Lupi O. Myiasis. *Clinical Microbiology Reviews*, 2012: 25; 79–105.
2. Vinogradova E. B. 2 // *Culex pipiens pipiens mosquitoes: taxonomy, distribution, ecology, physiology, genetics, applied importance and control* / Dr. Golovatch S. I. – Bulgaria: «Pensoft», 2000: Т. II.; 239 с. – ISBN 954-642-103-0. (англ.)

С. В. Гозак¹, О. Т. Єлізарова¹, Т. В. Станкевич¹, А. М. Парац¹, Н. М. Дюба²

COVID-19 ЯК ФАКТОР ПОРУШЕННЯ АДАПТАЦІЇ ДІТЕЙ ПІД ЧАС КРИЗОВИХ ПОДІЙ

¹ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України», м. Київ, Україна

²Броварський ліцей №9, м. Бровари, Україна
E-mail: oelizarova1806@gmail.com

Вступ. Адаптивні процеси відбуваються протягом усього періоду онтогенезу і задовільна адаптація є необхідною передумовою росту та розвитку дитини [1]. Порухення адаптації призводить до ініціації негативних змін як ментального, так і фізичного здоров'я [2]. Пандемія COVID-19 стала чинником, що значуще вплинув на перебіг адаптаційних процесів внаслідок різкої зміни умов життєдіяльності, психологічного стресу, економічної кризи та впливу самого захворювання [3]. На цьому тлі початок повномасштабного воєнного вторгнення з його наслідками у вигляді бойових дій, ракетних обстрілів та вимушеної міграції поглибив вплив негативних факторів пандемії на усі верстви населення та особливо дітей і підлітків, які знаходяться у сенситивному до впливу зовнішніх чинників віці. Однак, сьогодні проведено недостатньо популяційних досліджень, які б вивчали вплив захворювання COVID-19 на адаптаційні можливості дітей та підлітків у постковідному періоді як під час пандемії, так і під час війни [4, 5]. Тому метою дослідження було оцінити віддалені наслідки перенесеної нової коронавірусної інфекції на адаптацію школярів під час кризових подій.

Матеріали та методи. Було проведено онлайн-анкетування батьків дітей 7–18 років у січні та квітні-травні 2021 та квітні-травні 2022 рр. (n=1 829; 51% хлопці) в усіх регіонах України. Вибірка формувалась за допомогою методу «снігової кулі». Інформована згода від батьків отримана. Середній вік респондентів становив 11,1±0,1 року. Застосовані опитувальники QRAPH, RCADS-P-25. Як маркери адаптації були вивчені особливості показників тривоги і депресії під час впровадження локдаунів та після початку повномасштабних бойових дій. Побудована регресійна модель з ураху-

ванням типу кризової події (локдаун, війна), віку, статі, індексу маси тіла (ІМТ), наявності хронічних захворювань та COVID-19 в анамнезі (амбулаторне лікування). За допомогою стандартизованого β -коефіцієнту регресивної моделі визначено відношення шансів (OR) впливу COVID-19 на тривожні та депресивні прояви школярів.

Результати. Частка дітей з межовими та клінічними тривожно-депресивними проявами становила 12,1±1,5% у 2021 р. і 23,1±1,3% у 2022 р. (p<0,001). Під час дослідження 2021 р. встановлено, що 15,9±1,6% дітей даної вибірки хворіли на COVID-19, а у 2022 році – 25,2±1,2% відповідно (p<0,001). У 2021 році серед респондентів з COVID-19 в анамнезі частка дітей з тривожно-депресивними проявами становила 19,2±4,6%, а серед дітей, що не хворіли – 10,8±1,5% (p<0,05), у 2022 р. відповідно 33,8±2,8% та 19,4±1,4% (p<0,001). На рис.1. представлено розподіл осіб з тривожно-депресивними ознаками за статтю та захворюваністю для всієї вибірки.

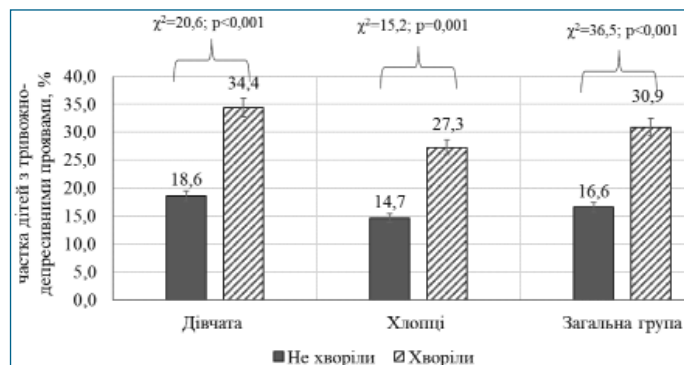


Рис. 1. Розподіл дітей з тривожно-депресивними проявами за статтю та статусом щодо COVID-19, %

Встановлено, що найвищий рівень тривожно-депресивних проявів був визначений у тих дітей, які хворіли у період 6 місяців до анкетування. Зокрема, у школярів, які не хворіли на коронавірусне захворювання середній рівень показника становив $53,7 \pm 0,4$ бала, у тих дітей, які хворіли у період 6 місяців до анкетування – $58,5 \pm 0,8$ бала, а ті діти, що хворіли більше 6 місяців назад мали середній показник $49,2 \pm 2,5$ бала ($F=16,8$; $p<0,001$). Проте ці результати потребують більш деталізованих подальших досліджень з урахуванням впливу різних ендо- та екзогенних факторів, що впливають на ментальне здоров'я, а також вивчення особливості пролонгованих наслідків COVID-19 після важких випадків, які потребували стаціонарного лікування.

Загалом у дітей, які перенесли COVID-19, шанси на розвиток тривожно-депресивних проявів під час кризових подій були вдвічі ($OR=2,25$; $CI\ 1,72-2,95$) вищими, ніж у дітей, які не хворіли, що свідчить про адаптивні порушення після перенесеної коронавірусної інфекції протягом тривалого часу після хвороби. Скориговані на вік, стать, ІМТ та наявність хронічних захворювань шанси розвитку ознак ментальних порушень все ще були значущими ($OR=1,15$; $CI\ 1,09-1,20$).

Висновки. Після перенесеного COVID-19 у дітей шкільного віку протягом 6 місяців спостерігається порушення адаптивних процесів з підвищенням шансів розвитку тривожно-депресивних проявів під впливом

стресових чинників. Враховуючи схожість симптомів COVID-19 та інших ГПВІ, а також наслідки тривалого збереження тривожно-депресивних симптомів після COVID-19, необхідно проводити диференційну діагностику цих захворювань і спостерігати за пацієнтом після одужання тривалий період. Також нагальним є проведення моніторингу психічного стану дітей та підлітків та факторів, що потенційно можуть на нього впливати під час війни з урахуванням отриманих результатів.

Література

1. Crespi B. The evolutionary biology of child health. *Proceedings. Biological sciences.* 2021. Vol. 278(1711). P.1441–1449. <https://doi.org/10.1098/rspb.2010.2627>
2. Пророк Н., Царенко Л., Бойко С. Адаптація, дезадаптація, розлади адаптації: питання термінології. *Грааль науки.* Вип. 9. 2021. С.373–81, doi:10.36074/grail-of-science.22.10.2021.66.
3. Samji H., Wu J., Ladak A. et al. Review: Mental health impacts of the COVID-19 pandemic on children and youth – a systematic review. *Child and adolescent mental health.* 2021. Vol. 27(2). P. 173–189. <https://doi.org/10.1111/camh.12501>
4. Irani S., Chang C., Morrison L., Waselewski M., Chang, T. Youth experiences with and perspectives on long covid. *BMC public health.* 2023. Vol. 23(1). P.2059. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16899-8>
5. Gupta M., Gupta N., Esang, M. Long COVID in Children and Adolescents. The primary care companion for CNS disorders. Vol. 24(2). 21r03218. <https://doi.org/10.4088/PCC.21r03218>

І. Б. Горбатюк

ВИКОРИСТАННЯ ОКРЕМИХ ПАРАКЛІНІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ДЛЯ РАНЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ГОСТРИХ СТРЕПТОКОКОВИХ ТОНЗИЛОФАРИНГІТІВ У ДІТЕЙ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

E-mail: horbatiuk.inna@bsmu.edu.ua

Неадекватна терапія гострих тонзилофарингітів (ГТФ) призводить до розвитку загрозливих для життя станів та хронізації процесу. Відомо, що розвитку ускладнень ГТФ сприяє невчасне або недоцільне призначення стартової етіотропної терапії [1–2]. Невідповідність антибіотикотерапії ГТФ збуднику, що його викликав, зумовлена труднощами, які виникають у клініцистів при ранньому виявленні етіологічного фактора захворювання [3–4].

Метою даного дослідження було вивчити діагностичне значення показників загального аналізу крові у верифікації гострих стрептококових тонзилофарингітів у дітей.

Матеріали та методи. Першу (I, основну) групу склали 10 дітей з діагнозом «стрептококовий гострий тонзилофарингіт». До другої (II) клінічної групи увійшло 16 пацієнтів з гострим тонзилофарингітом нестрептокової етіології. Стрептококова етіологія захворю-

вання була підтверджена культуральним дослідженням мазка із зів'я.

Результати дослідження. При оцінці результатів загального аналізу крові у хворих основної групи середній вміст сегментоядерних нейтрофілів був достовірно вищим у порівнянні з хворими групи контролю і склав $54,4 \pm 4,2\%$ та $44,3 \pm 2,6\%$ ($p<0,05$) відповідно. Водночас частка дітей I групи, у яких спостерігалось підвищення вмісту сегментоядерних лейкоцитів у крові понад 50,0%, становила $77,7 \pm 3,6\%$, а серед представників групи порівняння – $28,0 \pm 2,8\%$ ($p<0,05$). При застосуванні визначення вмісту сегментоядерних нейтрофілів у периферичній крові дітей як тесту дозволяє верифікувати стрептококову природу ГТФ, його чутливість становила 77,7%, специфічність – 72%, передбачувана позитивна цінність – 73,5%, передбачувана негативна цінність – 76,4%, відносний ризик – 3,1 (95% ДІ 2,2–4,3), атрибутивний ризик – 0,49. При реєстрації цього по-

Матеріали конференції

казника у дітей із запальними явищами у ротоглотці ризик наявності стрептококового ГТФ збільшується майже в 9 разів (співвідношення шансів – 8, 9; 95% довірчий інтервал 4,7–17,0).

Висновки. Рівень сегментоядерних лейкоцитів крові понад 50,0% у хворого на гострий тонзилофарингіт є одним із ранніх діагностичних критеріїв стрептокової етіології захворювання.

Література

1. American Academy of Pediatrics. Group A streptococcal infections. In: Red Book: 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases, 32nd ed, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2021. p. 694.
2. Sauve L., Forrester A. M., Top K. A. Group A streptococcal pharyngitis: A practical guide to diagnosis and treatment. Paediatr Child Health 2021; 26:319.
3. Shapiro D. J., Barak-Corren Y., Neuman M. I. et al. Identifying Patients at Lowest Risk for Streptococcal Pharyngitis: A National Validation Study. J Pediatr 2020; 220:132.
4. Cohen J. F., Pauchard J. Y., Hjelm N. et al. Efficacy and safety of rapid tests to guide antibiotic prescriptions for sore throat. Cochrane Database Syst Rev 2020; 6:CD012431.

І. Б. Горбатюк

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ COVID-19 У ПІДЛІТКІВ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ ВПРОДОВЖ 2020–2021 рр

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

E-mail: horbatiuk.inna@bsmu.edu.ua

Згідно з даними офіційної статистики, за весь період пандемії в Україні на COVID-19 захворіло 237 830 дітей. Найбільше підтверджених випадків захворювання серед дітей виявлено у віковій групі 10–14 років – понад 40%, іще 26% припадають на категорію 15–17 років [1–2]. Водночас слід відмітити, що сучасний перебіг захворювання у дітей змінився, а останні спостереження засвідчують розвиток критичних, загрозливих для життя станів у дитячому віці в межах 6–10% дітей, причому тяжкий перебіг захворювання частіше спостерігається у немовлят та дітей із наявною супутньою хронічною патологією [3–5]. Поряд із цим, досить обмеженими виявилися дані щодо особливостей перебігу інфекції COVID-19 у підлітковому віці.

Мета. Вивчити епідеміологічні та клінічні особливості коронавірусної хвороби COVID-19 у підлітків порівняно з молодшою віковою групою.

Матеріали і методи. Проведено одноцентрове ретроспективне відкрите когортне дослідження 188 пацієнтів віком до 18 років, госпіталізованих в інфекційні відділення Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні з підтвердженою респіраторною інфекцією, зумовленою SARS-CoV-2. Дану когарту пацієнтів розподілено на 2 клінічні групи. Першу групу (I) склали діти у віці від 12 до 18 років (43 дитини), до другої групи (II) увійшли діти віком від 0 до 11 років (145 пацієнтів).

Результати. Частка підлітків серед госпіталізованих пацієнтів дитячої популяції складала 22,9%. При вивченні епідеміологічних особливостей коронавірусної інфекції у дітей Чернівецької області встановлено, що позитивний епідеміологічний контакт був у більш ніж половині випадків з превалюванням епідеміологічно значимих родинних контактів. Із збільшенням соціальної активності дітей у підлітків зменшується епідеміологічна роль родинних контактів та зростає значення невідомих позародинних джерел інфекції (44,2%).

Для підлітків характерний більш виразний та тривалий інтоксикаційний синдром. Найбільша частка дітей з тяжким ступенем порушення загального стану внаслідок перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 реєструвалась у групі підлітків, що може пояснюватись домінуванням у більшості хворих даної вікової групи ураження нижніх дихальних шляхів та розвитком пневмонії у 58,2% випадків у порівнянні з хворими II групи, де частота пневмонії не перевищувала 23,9%, а частка пацієнтів з тяжким порушенням стану склала 16,4% у пацієнтів I групи та 6,9% у II клінічній групі спостереження.

Висновки. Серед госпіталізованих з COVID-19 пацієнтів дитячого віку частка підлітків складала 22,9%. В підлітковому віці зростає значення невідомих позародинних джерел інфекції (44,2%). Частка дітей з тяжким ступенем порушення загального стану серед підлітків склала 16,4%, що зумовлено ураженням нижніх дихальних шляхів з розвитком пневмонії у 58,2% випадків.

Література

1. <https://moz.gov.ua/article/news/jak-zahistiti-ditej-vid-covid-19-poradi-batkam>
2. Alshime F., Temsah M. H., Al-Nemri A. M., Somily A. M., AlSubaiea S. COVID-19 infection prevalence in pediatric population: Etiology, clinical presentation, and outcome. J Inf Public Health 2020; 13(12): 1791–1796
3. Cai J., Xu J., Lin D., Yang Z., Xu L., Qu Z., Zhang Y., Zhang H., Jia R., Liu P., Wang X., Ge Y., Xia A., Tian H., Chang H., Wang C., Li J., Wang J., Zeng M. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. Clin Infect Dis 2020; 28: 28
4. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhan L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395: 507–513
5. Cui X., Zhao Z., Zhang T., Guo W., Guo W., Zheng J., Zhang J., Dong C., Na R., Zheng L., Li W., Liu Z., Ma J., Wang J., He S., Xu Y., Si P., Shen Y., Cai C. A systematic review and metaanalysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID19). J Med Virol 2021; 93(2): 1057–1069

ДЕЯКІ ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ У ПОРАНЕНИХ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ, У ЯКИХ ПЕРЕБІГ УСКЛАДНИВСЯ РАНОВОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

¹Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

²Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону, м. Вінниця, Україна

E-mail: v.tryhleb@gmail.com

Актуальність. Лікувально-евакуаційні заходи та їх ефективність є основним вирішальним моментом для життя пораненого. У цій парадигмі гостро постає питання профілактики та лікування гнійних ускладнень, адже поранення, отримані під час бойових дій, априорі є інфікованими [1]. Однак сучасна бойова травма має специфічну властивість, з особливим перебігом ранового каналу, який часто унеможлиблює одномоментне виконання повної хірургічної обробки ран та видалення нежиттєздатних та забруднених тканин, що призводить до вторинних гнійних ускладнень [2]. Бойові мінно-вибухові поранення відрізняються тяжкістю уражень, поєднаними і поліорганными ураженнями, інфекційними ускладненнями, з більшою часткою летальних кінцевих результатів лікування [3]. Велика кількість етапів евакуації призводить до розповсюдження збудників, притаманних для кожного етапу евакуації на наступні, та це зі свого боку – до подальшого розвитку резистентності збудників до антибіотикотерапії. Тобто сучасні бойові поранення контамінуються спорідненими клональними популяціями, які мають єдине джерело походження, найбільш імовірно госпітальне [4, 5]. Це призводить до розвитку інфекційних ускладнень у поранених, розвитку сепсису, смерті, а також і до інвалідизації [6].

Мета роботи полягає в аналізі змін лабораторних даних у військовослужбовців з рановою інфекцією.

Матеріали і методи. Для з'ясування клініко-лабораторних проявів було проаналізовано дані з медичних карт стаціонарних хворих з наявними інфекційними ускладненнями поранення за період з 01.03.2022 р. до 31.12.2022 р., які перебували на стаціонарному лікуванні у військово-медичному клінічному центрі центрального регіону.

Результати. Важкість перебігу захворювання пацієнтів з рановою інфекцією, за даними опрацьованих медичних карт, залежить від локалізації та тяжкості бойової травми, розвинутих ускладнень, наявних збудників та їх характеристики. Характеристика збудників залежить від багатьох факторів, а саме: від місця поранення, умов поранення, тривалості лікування, кількості етапів евакуації та інших факторів. А від різновидів збудників та їх характеристики залежить вибір антибактеріальної терапії та клініко-лабораторні прояви, їх динаміка.

Середній термін ліжко/дня був $Me=13$ днів ($Q_{25}=6,5$, $Q_{75}=28$), $min=1$, $max=57$ днів. Поранених із проникаючими пораненнями було 48 (92,3%) осіб, із непроникаючими – 5 (9,6%) осіб. Поранених у в/кінцівки було 5 (9,6%), у

н/кінцівки – 20 (38,5%), у живіт – 16 (30,8%), у поперекову ділянку – 5 (9,6%), у грудну клітку – 20 (38,5%). Середній термін госпіталізації до центру від моменту поранення був $Me=7$ днів ($Q_{25}=4$, $Q_{75}=29,58$), $min=1$, $max=210$ днів.

Основними скаргами пацієнтів під час госпіталізації були: біль у ділянці поранення, загальна слабкість, підвищення температури тіла до субфебрильних і фебрильних показників. Дані скарги мали всі пацієнти незалежно від локалізації поранення. Згідно з даними медичної документації та зі слів поранених, у 32 (61,5%) осіб до госпіталізації температура тіла була в нормі, у 17 (32,7%) осіб – субфебрильна, у 3 (5,8%) осіб – фебрильна. Середня температура при госпіталізації була $Me=36,9$ °C ($Q_{25}=36,7$, $Q_{75}=37,2$), $min=36,2$ °C, $max=38,5$ °C.

Серед ускладнень основними були гемопневмоторакс, посттравматична пневмонія, пельвіоперитоніт та множинноуламкові переломи кінцівок. Найбільша кількість ускладнень розвивається у поранених у грудну клітку. Окрім пневмоторакса та пневмоній, були діагностовані плеврити, емфіземи та емпієми легень, медіастиніт.

Середня кількість етапів евакуації становить 3, середнє число днів від моменту поранення, до моменту госпіталізації становить 24 дні, а від моменту підозри на наявність ускладнення та виділення мікробіологічного збудника в рані становить 3 дні.

Основними збудниками, які виділялись у поранених із інфекційними ускладненнями були *Klebsiella* та *Enterobacteriaceae*. Частіше ці збудники виділялись у пацієнтів з інфекційними ускладненнями при пораненні у грудну клітку, трохи менше – з інфекційними ускладненнями при пораненнях у м'які тканини нижніх кінцівок. Серед збудників, які виділяли, також були *St. haemolyticus*, *S. aureus* та *E. coli*. Варто зазначити, що всі збудники, мали чутливість до певних груп антибактеріальних препаратів. У ході роботи оцінювались показники загального аналізу крові під час усього періоду госпіталізації. На початку лікування, після госпіталізації, в загальному аналізі крові (№1): середнє значення лейкоцитів дорівнювало $Me=10,85 \times 10^9$ /л ($Q_{25}=8,65$, $Q_{75}=13,3$), $min=4,7 \times 10^9$ /л, $max=26,9 \times 10^9$ /л; ШОЕ – $Me=41$ мм/год ($Q_{25}=25$, $Q_{75}=56$), $min=3$ мм/год, $max=67$ мм/год; гранулоцитів – $Me=72\%$ ($Q_{25}=66$, $Q_{75}=79,5$), $min=50\%$, $max=88\%$; лімфоцитів – $Me=22\%$ ($Q_{25}=15$, $Q_{75}=27$), $min=8\%$, $max=43\%$. В умовній середині періоду лікування, в загальному аналізі крові №2: середнє значення лейкоцитів дорівнювало $Me=11,1 \times 10^9$ /л ($Q_{25}=9,2$, $Q_{75}=13,8$), $min=5,1 \times 10^9$ /л, $max=31,6 \times 10^9$ /л; ШОЕ – $Me=55$ мм/год ($Q_{25}=28$, $Q_{75}=60$), $min=6$ мм/год, $max=71$

Матеріали конференції

мм/год; гранулоцитів – $Me=74,5\%$ ($Q_{25}=66$, $Q_{75}=79$), $min=51\%$, $max=87\%$; лімфоцитів – $Me=17\%$ ($Q_{25}=12$, $Q_{75}=24$), $min=9\%$, $max=39\%$. Перед випискою/переведенням в інший лікувальний заклад у загальному аналізі крові №3: середнє значення лейкоцитів дорівнювало $Me=8,1 \times 10^9/\text{л}$ ($Q_{25}=6,5$, $Q_{75}=12$), $min=3,2 \times 10^9/\text{л}$, $max=18,4 \times 10^9/\text{л}$; ШОЕ – $Me=34$ мм/год ($Q_{25}=18$, $Q_{75}=48$), $min=5$ мм/год, $max=66$ мм/год; гранулоцитів – $Me=65\%$ ($Q_{25}=60$, $Q_{75}=73$), $min=36\%$, $max=84\%$; лімфоцитів – $Me=27\%$ ($Q_{25}=20$, $Q_{75}=34$), $min=10\%$, $max=50\%$.

У поранених, у яких були виділені збудники *Enterobacteriaceae*, динаміка показників загального аналізу крові була така. Аналіз №1: середнє значення лейкоцитів дорівнювало $Me=11,05 \times 10^9/\text{л}$ ($Q_{25}=9$, $Q_{75}=14,3$), $min=8,2 \times 10^9/\text{л}$, $max=15,3 \times 10^9/\text{л}$; ШОЕ – $Me=35$ мм/год ($Q_{25}=24$, $Q_{75}=51$), $min=9$ мм/год, $max=67$ мм/год; гранулоцитів – $Me=74\%$ ($Q_{25}=66$, $Q_{75}=79$), $min=51\%$, $max=83\%$; лімфоцитів – $Me=19\%$ ($Q_{25}=13$, $Q_{75}=27$), $min=11\%$, $max=41\%$. Аналіз №2: середнє значення лейкоцитів дорівнювало $Me=11,4 \times 10^9/\text{л}$ ($Q_{25}=9,2$, $Q_{75}=11,7$), $min=7,9 \times 10^9/\text{л}$, $max=13,1 \times 10^9/\text{л}$; ШОЕ – $Me=28$ мм/год ($Q_{25}=15$, $Q_{75}=60$), $min=12$ мм/год, $max=68$ мм/год; гранулоцитів – $Me=74\%$ ($Q_{25}=57$, $Q_{75}=79$), $min=52\%$, $max=83\%$; лімфоцитів – $Me=19\%$ ($Q_{25}=17$, $Q_{75}=21$), $min=13\%$, $max=29\%$. Аналіз №3: середнє значення лейкоцитів дорівнювало $Me=8,05 \times 10^9/\text{л}$ ($Q_{25}=6,25$, $Q_{75}=12,75$), $min=3,2 \times 10^9/\text{л}$, $max=13,1 \times 10^9/\text{л}$; ШОЕ – $Me=32$ мм/год ($Q_{25}=15,5$, $Q_{75}=53$), $min=6$ мм/год, $max=66$ мм/год; гранулоцитів – $Me=69\%$ ($Q_{25}=61,5$, $Q_{75}=73,5$), $min=60\%$, $max=77\%$; лімфоцитів – $Me=22,5\%$ ($Q_{25}=19$, $Q_{75}=30$), $min=10\%$, $max=31\%$.

У поранених, у яких були виділені збудники *Klebsiella*, динаміка показників загального аналізу крові була така. Аналіз №1: середнє значення лейкоцитів дорівнювало $Me=8,8 \times 10^9/\text{л}$ ($Q_{25}=7$, $Q_{75}=10,9$), $min=4,7 \times 10^9/\text{л}$, $max=21,7 \times 10^9/\text{л}$; ШОЕ – $Me=33$ мм/год ($Q_{25}=13$, $Q_{75}=59$), $min=4$ мм/год, $max=65$ мм/год; гранулоцитів – $Me=70\%$ ($Q_{25}=64$, $Q_{75}=74$), $min=50\%$, $max=81\%$; лімфоцитів – $Me=23\%$ ($Q_{25}=15$, $Q_{75}=29$), $min=9\%$, $max=43\%$. Аналіз №2: середнє значення лейкоцитів дорівнювало $Me=9,9 \times 10^9/\text{л}$ ($Q_{25}=8,5$, $Q_{75}=10,8$), $min=5,1 \times 10^9/\text{л}$, $max=31,6 \times 10^9/\text{л}$; ШОЕ – $Me=53$ мм/год ($Q_{25}=34$, $Q_{75}=64$), $min=6$ мм/год, $max=71$ мм/год; гранулоцитів – $Me=73\%$ ($Q_{25}=68$, $Q_{75}=76$), $min=60\%$, $max=82\%$; лімфоцитів – $Me=17\%$ ($Q_{25}=15$, $Q_{75}=24$), $min=9\%$, $max=35\%$. Аналіз №3: середнє значення лейкоцитів дорівнювало $Me=6,7 \times 10^9/\text{л}$ ($Q_{25}=6,3$, $Q_{75}=9,2$), $min=3,7 \times 10^9/\text{л}$, $max=15,3 \times 10^9/\text{л}$; ШОЕ – $Me=36$ мм/год ($Q_{25}=25$, $Q_{75}=55$),

$min=5$ мм/год, $max=63$ мм/год; гранулоцитів – $Me=65\%$ ($Q_{25}=51$, $Q_{75}=73$), $min=44\%$, $max=79\%$; лімфоцитів – $Me=27\%$ ($Q_{25}=23$, $Q_{75}=41$), $min=12\%$, $max=47\%$.

Середній вік поранених був $Me=36$ років ($Q_{25}=26,5$, $Q_{75}=45,5$), $min=21$ рік, $max=57$ років. У поранених, у яких були виділені збудники *Enterobacteriaceae*, середній вік був $Me=30$ років ($Q_{25}=28$, $Q_{75}=41$), $min=21$ рік, $max=42$ роки; ліжко/день склав – $Me=11,5$ діб ($Q_{25}=6$, $Q_{75}=24$), $min=1$ доба, $max=44$ доби. У поранених, у яких були виділені збудники *Klebsiella*, середній вік був $Me=44$ років ($Q_{25}=26$, $Q_{75}=50$), $min=22$ роки, $max=57$ років; ліжко/день склав – $Me=12$ діб ($Q_{25}=5$, $Q_{75}=27$), $min=3$ доби, $max=42$ доби.

Висновок. Отримані дані лабораторних досліджень вказують на перевагу грам-негативної флори при розвитку інфекційних ускладнень бойової травми. В динаміці після госпіталізації в кінці тижня на початку другого тижня спостерігається збільшення рівня лейкоцитозу, гранулоцитозу, ШОЕ. Суттєвої різниці у динаміці показників загального аналізу крові у поранених, у яких виділяли *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella*, не було. Середній вік поранених, у яких були виділені *Enterobacteriaceae*, був меншим порівняно із тими, у яких були виділені *Klebsiella*.

Література

1. Фомін О. О., Фоміна Н. С., Ковальчук В. П., Асланян С. А. (2023). Мікрофлора сучасної бойової рани та її чутливість до антибіотиків. Частина I УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 3 (155) – V/VI 2023. <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-244023-mikroflora-suchasnoyi-bojovoyi-rani-ta-yiyi-chutlivist-do-antibiotikiv-chastina-i>
2. Трутяк І. Р., Філь А. Ю., Медзин В. І., Трутяк Р. І. Хірургічне лікування наслідків сучасної бойової травми. Травма. 2017. № 4. С. 58–62. doi: <http://www.mif-ua.com/archive/article/45035>
3. Трихліб В. І., Дуда О. К., Майданюк В. П., Ткачук С. І., Завроцький О. І. Особливості вогнепальних і міно-вибухових поранень (огляд літератури). Здоров'я суспільства. 2015. № 4(1–2). С. 48–58.
4. Kondratiuk V. M. Assessment of resistance to antimicrobial agents of the strains *Acinetobacter Baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* micronutrients and war wound limbs. *Trauma*. 2017; 18 (1) :68–73.
5. Kovalchuk V. P., Kondratiuk V. M. The dynamics of the microstructure of the microflora of combat 55 ISSN 2072-9367. СУЧАСНІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ, № 3, 2019 (fire and mortar explosive) wounds of the limbs obtained during the antiterrorist operation in the East of Ukraine in 2014. *Khirurgia Ukrainy*. 2016; 2:13–18.
6. Solovyov O. S. (2015). Генералізовані інфекційні ускладнення у постраждалих із політравмою. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука, (4). <https://doi.org/10.11603/1681-2778.2013.4.4470>

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕПТОСПІРОЗУ В ЗАПОРІЗЬКІЙ ОБЛАСТІ

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, Україна
E-mail: oneta_2017@ukr.net

Лептоспіроз як природно-осередкове захворювання продовжує залишатися актуальною епізоотологічною, епідеміологічною та екологічною проблемою, про що свідчить широке розповсюдження захворювання у світі та в Україні [1]. За оцінками експертів, щорічно у світі реєструється понад 1 млн хворих людей на лептоспіроз і майже 60 000 смертей [2, 3]. В Україні з початку 2023 року зареєстровано 141 випадок захворювань на лептоспіроз, натомість за аналогічний період 2022 року їх було лише 88 [4]. Вивчення цієї проблеми зумовлено високою захворюваністю на лептоспіроз, важким перебігом захворювання з розвитком тяжких ускладнень, а нерідко із летальними наслідками [5].

Мета дослідження – проаналізувати особливості перебігу лептоспірозу за матеріалами обласної клінічної інфекційної лікарні м. Запоріжжя.

Результати дослідження. Проаналізовано 125 історій хвороб хворих на лептоспіроз, віком від 18 до 65 років. Діагноз виставлявся на підставі даних епідеміологічного анамнезу, клінічних проявів захворювання та результатів серологічних досліджень (реакції мікроаглютинації). Серед хворих переважали чоловіки – 111 (88,8%) проти 14 (11,2%) жінок. Більшість хворих інфікувалося під час рибалки – 63 (50,4%), виконанні сільськогосподарських робіт – 21 (16,8%), купанні у водоймах – 19 (15,2%), у домашніх умовах при контакті з гризунами – 17 (13,6%), не встановлено місце інфікування у 5 (4%). Захворюваність на лептоспіроз реєструвалася переважно в літньо-осінній період – 116 (92,8%) випадків, взимку реєструвалися спорадичні випадки – 9 (7,2%) при догляді за хворими собаками. У 105 (84%) хворих захворювання викликане *L. icterohaemorrhagica*, у 14 (11,2%) – *L. canicola*. При аналізі тяжкості перебігу захворювання переважали тяжкі форми – 72 (57,6%), середньотяжкі відповідно становили 53 (42,4%). У хворих переважали жовтяничні форми лептоспірозу – 100 (80%), у більшості випадків з тяжким перебігом – 68 (68%). Летальність склала 9 (7,2%) хворих, серед яких чоловіків – 8 (89%), віком від 30 до 63 років.

Початок захворювання у всіх пацієнтів був гострим, з ознобом, підвищенням температури тіла до 39–40 °С, появою головного болю, слабкістю, болем в м'язах, у чверті хворих з ознаками *herpes labialis*. З 2–3 дня хвороби наростала слабкість, посилювалися міалгії, особливо у литкових м'язах. У третини хворих – на 5–7 день від початку захворювання розвинулися ознаки геморагічного синдрому: носові кровотечі та блювання «кавовою гущею» зі змінами в системі гемостазу. Поява жовтяниці відзначалася на 3–5 добу від початку захворювання, що супроводжувалося ознаками гепатоспленомегалії та лабораторно підтверджувалося гіпербілірубінемією у період розпалу всіх хворих на

жовтяничні форми лептоспірозу.

Зміни у гемограмі характеризувалися нейтрофільним лейкоцитозом, зсувом лейкоцитарної формули вліво, анеозінофілією, лімфопенією, збільшенням ШОЕ до 50–60 мм/год. У всіх хворих у загальному аналізі сечі містилися лейкоцити, еритроцити, циліндри, а розвиток гострої ниркової недостатності супроводжувався підвищенням вмісту сечовини та креатиніну. У 10 (8%) хворих на лептоспіроз з 5–7 дня розвинувся менінгеальний синдром з посилення головного болю, появи блювоти, гіперестезій, позитивних менінгеальних знаків, змін у лікворограмі, при цьому нейтрофільний цитоз був у 5 (50%) хворих.

Щодо особливостей летальних випадків – всі пацієнти захворіли в літньо-осінній період, за 5–7 днів до захворювання мали прямий контакт з ендемічними на лептоспіроз водоймищами. Пацієнти прямували на госпіталізацію у день звернення по медичну допомогу (6–7 день захворювання), і лише один протягом 5 днів лікувався амбулаторно від гострого респіраторного захворювання. У всіх померлих хворих була виділена *L. icterohaemorrhagiae*. У більшості померлих обтяжуючими чинниками стала важка супутня патологія: ішемічна хвороба серця, ожиріння, зловживання алкоголем. Смерть наступала в результаті розвитку поліорганної недостатності (гостра нирково-печінкова недостатність, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання, токсична енцефалопатія, гнійний менінгіт тощо), яка була підтверджена результатами патоморфологічних та гістологічних досліджень.

Висновок. У Запорізькій області зберігається підвищений ризик інфікування на лептоспіроз; серед проаналізованих випадків переважали важкі жовтяничні форми захворювання, які найчастіше були викликані *L. icterohaemorrhagiae*; летальні випадки наступали внаслідок поліорганної недостатності, найчастіше в осіб із супутньою патологією.

Література

1. Лептоспіроз: монографія / Васильєва Н. А., Андрейчин М. А. Тернопіль: ТДМУ, 2016. 276 с.
2. Огороднійчук І. В. Епідеміологічні особливості лептоспірозу серед населення України та у військових колективах / Огороднійчук І. В., Сорока Н. М., Овчарук В. М. та ін. // Ukrainian journal of military medicine. – 2023. № 1 (vol. 4). С. 61–68.
3. Haake D. A. Leptospirosis in human / Haake D. A., Levett P. N. // Curr. Top/Microbiol.Immunol. 2015. V.387. P. 65–97.
4. Kravchuk Y. A. Epizootoloehopidemiolohichni osoblyvosti leptospirozu v Ternopilskiy oblasti / Kravchuk Y. A., Vasylyeva N. A. / Annaly Mechnykovskoho instytutu. 2015. №2. S.165–171.
5. Rajapakse S. Leptospirosis: clinical aspects / Clin Med (Lond). 2022. V. 1. P. 14–17. doi: 10.7861/clinmed.2021-0784.PMID: 35078790

ЗНАЧУЩІСТЬ РАНЬОГО НЕІНВАЗИВНОГО МАРКЕРУ ЗАПАЛЕННЯ КИШКІВНИКА ПРИ ІНФЕКЦІЙНИХ ДІАРЕЯХ У ДІТЕЙ

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, Україна
E-mail: kdibzsmu@gmail.com

Вступ. Інфекційні діарейні захворювання продовжують займати особливе місце у структурі захворюваності дітей як в Україні, так і в усьому світі, викликаючи тяжкий діарейний синдром. Багато робіт присвячено диференційній діагностиці секреторної та інвазивної діареї [3]. На сьогоднішній день актуальні дослідження, які показують, що дійсно є різниця між кількісним вмістом фекального кальпротектину та лактоферину у фекаліях дітей з кишковою інфекцією різної етіології. Літературні джерела вказують на те, що це можна використовувати як рутинний тест диференційної діагностики, а це перспективно для подальшого дослідження в клінічній практиці, особливо в педіатрії [1, 2]. Водночас таких робіт в Україні мало.

Тому **метою роботи** стало: дослідити значущість ранніх неінвазивних діагностичних біомаркерів кальпротектину та лактоферину калу якісним методом, для оцінки виразності запального процесу в кишківнику при інфекційних діареях різної етіології у дітей раннього віку.

Матеріали та методи. Нами було проведено обстеження 60 дітей віком від 0 до 3 років, з проявами інфекційної діареї, які перебували на стаціонарному лікуванні у Запорізькій обласній інфекційній клінічній лікарні. Діти були розподілені на дві групи: перша – 36 пацієнтів з вірусною діареєю, друга – 24 дитини з бактеріальною. Етіологічне розшифрування проведено на підставі даних анамнезу, скарг батьків, суб'єктивних та об'єктивних симптомів, результатів імунохроматографічного тесту CITO TEST ROTA, NORA, ASTRO. Бактеріальна етіологія була підтверджена бактеріологічним дослідженням випорожнень на кишкову патогенну групу та групу умовно-патогених мікроорганізмів (УПМ). Фекальний кальпротектин та лактоферин визначено імунохроматографічним експрес-тестом калу. Усі дослідження проводились з інформованої письмової згоди батьків дітей.

Результати. При обстеженні дітей, хворих на гостру кишкову інфекцію було виявлено, що серед пацієнтів із вірусною діареєю (перша група) 19 (52%) мали ротавірусну етіологію захворювання, 10 (28%) пацієнтів – норовірусну, 5 (14%) – нора+ротавірусну, 2 (6%) – рота+астровірусну. Отже, у переважної більшості хворих першої групи (26 дітей – 72%) виділяли з калу ротавірус або як монопатоген, або у сполученні з іншими вірусами. В загальній же групі (60 хворих) ротавірус, як значимий етіологічний збудник, виявлено у 38,3% випадків, що відповідає багатьом сучасним дослідженням в різних країнах світу.

Серед пацієнтів із «вірусною діареєю» на початку хвороби 32 (89%) мали позитивний результат на фекальний кальпротектин, а лише 4 (11%) – негативний. У 15 (42%) пацієнтів цієї групи було виявлено наявність лактоферину у калі, а ось у 21 (58%) дитини результат був негативним.

У пацієнтів другої групи з проявами інвазивної діареї, за результатами бактеріологічного дослідження калу, у 4 (17%) діагностовано кампілобактеріоз, у 2 (8%) – сальмонельоз, у 3 (13%) – ешерихіоз та у 15 (62%) виділено бактерії родини умовно-патогенної флори в кількості понад 10⁵ колонієутворюючих одиниць у грамі. В цій групі у 21 (87,5%) дитини було зафіксовано позитивний кальпротектин калу і тільки у 3 (12,5%) – негативний. Щодо фекального лактоферину, то у кожного другого – 14 (58,3%) пацієнтів – він виявився позитивним, а у 10 (41,7%) – негативним.

Проведений статистичний аналіз достовірності різниці наявності позитивного результату виявлення кальпротектину та лактоферину в калі в групах порівняння показав, що якісна оцінка цього показника як щодо кальпротектину ($p=0,58$), так і лактоферину ($p=0,15$) не має відмінностей залежно від етіологічного чинника – чи вірусного, чи бактеріального.

Висновки.

1. Ротавіруси продовжують посідати перше місце серед збудників інфекційних діарей у дітей раннього віку, як в загальній групі, так і серед вірусних діарейних захворювань.

2. Визначення фекального кальпротектину та лактоферину якісним методом не може бути рекомендованим для ранньої диференційної діагностики вірусних та бактеріальних діарей.

Література

1. Chen C. C., Huang J. L., Chang C. J. & Kong M. S. (2012). Fecal calprotectin as a correlative marker in clinical severity of infectious diarrhea and usefulness in evaluating bacterial or viral pathogens in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 55(5), 541–547. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318262a718>
2. Cisaró F., Pizzol A., Rigazio C. & Calvo P. L. (2020). Fecal calprotectin in the pediatric population: a 2020 update. *Minerva pediatrica*, 72(6), 514–522. <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.20.06002-8>
3. Hardis K., Johansen S. B., Eriksen J., Damgaard K., Leutscher P. D. C. & Jepsen S. (2022). Fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in ICU patients with diarrhea – testing the pipette method against the collection pin and weighing methods. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 82(6), 504–507. <https://doi.org/10.1080/00365513.2022.2107567>

НЕГОСПІТАЛЬНА ПНЕВМОНІЯ ТЯЖКОГО ТА СЕРЕДНЬОТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ

¹Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

²Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону, м. Вінниця, Україна

E-mail: v.tryhleb@gmail.com

Актуальність. Під час воєнних дій військово-службовці наражаються на численні фактори ризику, що сприяють розвитку пневмонії. Екстремальні умови життя та бойові дії створюють ризики для поширення різних мікроорганізмів, зокрема, бактерій, вірусів та грибків. Стрес і втома, нестача сну, психологічна напруга внаслідок виконання своїх обов'язків може послаблювати їхню імунну систему та збільшити ризик захворювання на пневмонію [1].

Наявність вогнищ хронічної інфекції було діагностовано у 33,8% пацієнтів. Серед них переважала патологія верхніх дихальних шляхів (риносинусит, фронтит, хронічний тонзиліт). В анамнезі у 14,7% хворих були виявлені часті ГРВІ, причому у 6,8% пацієнтів респіраторні інфекції передували виникненню НП. У 63,2% пневмонія поєднувалась із загостренням хронічних захворювань, у тому числі з гіпертонічною хворобою, ішемічною хворобою серця, виразковою хворобою, хронічним холециститом, панкреатитом, хронічною хворобою нирок, гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, бронхіальною астмою, бронхоектатичною хворобою, подагрою, хронічним простатитом [2].

Етіологія пневмоній у 30–50% хворих не встановлюється. Доведено, що найчастіше негоспітальну пневмонію спричинює *Streptococcus pneumoniae* (20–60%), гемофільна паличка – близько 10–19% випадків, мораксела – до 1–10%, хламідії та мікоплазма – приблизно до 25%, легіонела, віруси, стафілококи зрідка. Частота виявлення різних збудників тяжкої негоспітальної пневмонії може суттєво варіювати залежно від географічного розташування місцевості, сезону, категорії хворих [3].

При дослідженні мокротиння на мікрофлору у госпіталізованих пацієнтів, хворих з діагнозом негоспітальна пневмонія, у 60% пацієнтів збудник не виділявся, в інших 40% був присутній ріст *Klebsiella*, *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*, *Str. pyogenes*, Гр-коки, *S. mites*, *C. albicans*. Деякі мікроорганізми не спричинюють розвиток бронхолегеневих запалень. Їх виділення з мокротиння найімовірніше свідчить про контамінацію матеріалу флори верхніх дихальних шляхів, а не про етіологічну значущість мікроорганізмів. До цієї групи належать *S. viridans*; *S. epidermidis* та інші коагулазонегативні стафілококи; *Enterococcus spp.*; *Neisseria spp.* Мокротиння найбільш доступне для дослідження, однак за специфічністю результатів воно в більшості випадків поступається зразкам, що одержуються інвазивними методами [4].

Розуміння патогенезу та клінічних особливостей пневмонії є вирішальними для вдосконалення стратегій профілактики та лікування цього захворювання.

Мета роботи полягає в аналізі клініко-лабораторних особливостей негоспітальної пневмонії у військово-службовців.

Матеріали і методи. Для вивчення клініко-лабораторних проявів пневмонії було проаналізовано 60 медичних карт стаціонарних хворих на негоспітальну пневмонію у військовослужбовців за період з 01.09.2022 р. по 01.11.2023 р., які перебували на стаціонарному лікуванні у військово-медичному клінічному центрі центрального регіону та Національному військово-медичному клінічному центрі «Головному військовому клінічному госпіталі».

Результати. На тяжкість перебігу негоспітальної пневмонії, розвиток ускладнень та підхід до діагностики і лікування, окрім інших факторів, великий вплив мають термін госпіталізації, вік хворого, супутні захворювання, збудник, його характеристики тощо.

Середній вік хворих із пневмонією був $Me=42$ роки ($Q_{25}=34$, $Q_{75}=51$), $min=22$, $max=70$ днів. Хворих у віці від 21 до 30 років (1 група) було 8 осіб, у віці 31–40 років (2 група) – 21, у віці 41–50 років (3 група) – 16 осіб, у віці 51–60 років (4 група) – 12 осіб, у віці 61 і більше (5 група) – 4 хворих. Середній ліжко-день всіх хворих склав $Me=14$ днів ($Q_{25}=11$, $Q_{75}=17$), $min=1$, $max=42$ доби.

У 41 хворого був середньотяжкий перебіг, у 19 – тяжкий. У госпіталізованих залежно від віку розподіл ступеня тяжкості був такий: у 1 групі – у 7 середньотяжкий, у 1 – тяжкий; в 2 групі – 16 та 5 відповідно, в 3 групі – 10 та 6 відповідно, в 4 групі 5 та 6 відповідно, в 5 групі – 3 та 1 відповідно.

Основні скарги пацієнтів при госпіталізації до ВМКЦ ЦР та НВМКЦ «ГВКГ» були: загальна слабкість, підвищення температури тіла до фебрильних показників, малопродуктивний кашель, задишка при фізичному навантаженні.

Середня температура при госпіталізації у всіх вікових груп була $Me=37,95^{\circ}C$ ($Q_{25}=37,3$, $Q_{75}=38,45$), $min=36,3^{\circ}C$, $max=39,7^{\circ}C$. Середня температура при госпіталізації у 1 віковій групі була $Me=38,1^{\circ}C$ ($Q_{25}=37,6$, $Q_{75}=38,3$), $min=37,3^{\circ}C$, $max=38,5^{\circ}C$. Середня температура при госпіталізації у 2 віковій групі була $Me=38,1^{\circ}C$ ($Q_{25}=37,5$, $Q_{75}=38,8$), $min=37^{\circ}C$, $max=39,7^{\circ}C$. Середня температура при госпіталізації у 3 віковій групі була $Me=37,85^{\circ}C$ ($Q_{25}=37,15$, $Q_{75}=38,25$), $min=36,4^{\circ}C$, $max=39,7^{\circ}C$. Середня температура при госпіталізації у 4 віковій групі була $Me=37,7^{\circ}C$ ($Q_{25}=37$, $Q_{75}=38,7$), $min=36,3^{\circ}C$, $max=39,3^{\circ}C$. Середня температура при госпіталізації у 5 віковій групі була $Me=37,95^{\circ}C$ ($Q_{25}=37,45$, $Q_{75}=38,15$), $min=37^{\circ}C$, $max=38,3^{\circ}C$.

У 1 віковій групі субфебрильна температура при госпіталізації була у 3 (37,5%) хворих, фебрильна –

Матеріали конференції

у 5 (62,5%) осіб; у 2 віковій групі субфебрильна температура реєструвалась у 10 (47,6%) осіб, фебрильна – у 7 осіб (33,3%), піретична – у 4 (19,04%) осіб; у 3 віковій групі нормальна температура була у 2 (12,5%) хворих, субфебрильна температура реєструвалась у 7 (43,75%) осіб, фебрильна – у 6 (37,5%) осіб, піретична – у 1 (6,25%) особи; у 4 віковій групі нормальна температура була – у 1 (8,3%) хворого, субфебрильна температура реєструвалась у 5 (41,7%) осіб, фебрильна – у 4 осіб (33,3%), піретична – у 1 (8,3%) особи; у 5 віковій групі субфебрильна температура реєструвалась у 2 (50%) осіб, фебрильна – у 2 (50%) осіб.

При середньотяжкій пневмонії під час госпіталізації розподіл температури був такий: субфебрильна температура у 18 (43,9%) осіб, фебрильна – у 19 (46,34%), піретична – у 4 (9,7%) осіб. При тяжкій формі розподіл температури був такий: нормальна температура – у 3 (у 15,7%) осіб, субфебрильна температура у 9 (47,36%) осіб, фебрильна – у 5 (26,3%), піретична – у 2 (10,5%) осіб.

Оцінка фізикальних методів дослідження: жорстке ослаблене дихання, наявність дрібнопухирцевих хрипів. Для підтвердження та уточнення місця локалізації інфільтративного процесу проводили рентгенологічне дослідження та спіральну комп'ютерну томографію. Метод комп'ютерної томографії є більш чутливим при встановленні діагнозу пневмонії, а рентгенографія органів грудної клітки має більшу перевагу при контролі змін в динаміці.

Зміни в загальному аналізі крові: лейкоцитоз, підвищення сегментоядерних та паличкоядерних нейтрофілів та підвищення ШОЕ. За даними біохімічного аналізу крові, більшість пацієнтів мали підвищення рівня трансаміназ, тому додатково виставлявся діагноз – неспецифічний реактивний гепатит.

Середнє значення лейкоцитів в перші 5 днів після госпіталізації у хворих із пневмонією дорівнювало $Me=10 \times 10^9/\text{л}$ ($Q_{25}=7,5$, $Q_{75}=13,35$), $min=2 \times 10^9/\text{л}$, $max=24 \times 10^9/\text{л}$; сегментоядерних нейтрофілів $Me=61,5\%$ ($Q_{25}=54$, $Q_{75}=70$), $min=36\%$, $max=99\%$; паличкоядерних нейтрофілів $Me=11,5\%$ ($Q_{25}=7$, $Q_{75}=17$), $min=2\%$, $max=24\%$; ШОЕ – $Me=32$ мм/год ($Q_{25}=20$, $Q_{75}=47,5$), $min=2$ мм/год, $max=52$ мм/год.

Середнє значення лейкоцитів в перші 5 днів після госпіталізації у хворих із пневмонією із середньотяжким перебігом дорівнювало $Me=10 \times 10^9/\text{л}$ ($Q_{25}=8$, $Q_{75}=14$), $min=4 \times 10^9/\text{л}$, $max=24 \times 10^9/\text{л}$; сегментоядерних нейтрофілів $Me=60\%$ ($Q_{25}=53$, $Q_{75}=67$), $min=40\%$, $max=99\%$; паличкоядерних нейтрофілів $Me=11\%$ ($Q_{25}=7$, $Q_{75}=17$), $min=2\%$, $max=14\%$; ШОЕ – $Me=26$ мм/год ($Q_{25}=17$, $Q_{75}=40$), $min=5$ мм/год, $max=34$ мм/год.

Середнє значення лейкоцитів в перші 5 днів після госпіталізації у хворих із пневмонією із тяжким перебігом дорівнювало $Me=9 \times 10^9/\text{л}$ ($Q_{25}=6,2$, $Q_{75}=12,8$), $min=2 \times 10^9/\text{л}$, $max=17 \times 10^9/\text{л}$; сегментоядерних нейтрофілів $Me=70\%$ ($Q_{25}=61$, $Q_{75}=77$), $min=40\%$, $max=99\%$; паличкоядерних нейтрофілів $Me=13\%$ ($Q_{25}=8$, $Q_{75}=18$), $min=6\%$, $max=24\%$; ШОЕ – $Me=48$ мм/год ($Q_{25}=30$, $Q_{75}=40$), $min=2$ мм/год, $max=52$ мм/год.

Проведено аналіз найчастіших ускладнень негоспітальної пневмонії важкого та середньоважкого перебігу, до них відноситься: дихальна недостатність II–III ст., ексудативний плеврит, перикардіальний випіт, токсична нефропатія, реактивний гепатит, астеничний синдром.

Під час лікування призначалось від двох до чотирьох антибактеріальних препаратів, перевага надавалась цефалоспоринам (цефтріаксон, цефепім), фторхінолонам (левофлоксацин, моксифлоксацин, лефлок), макролідам (кларітроміцин). Тривалість антибіотикотерапії залежала від діагнозу та динаміки лікування, зазвичай від 5 до 18 днів.

Висновок. Хворі більш молодого віку (1 група) частіше поступали із фебрильною температурою. Хворі із тяжкою пневмонією могли госпіталізуватись із нормальною або субфебрильною температурою тіла, нормальною кількістю лейкоцитів, у даній категорії були вищі показники ШОЕ порівняно з середньотяжкою формою. Своєчасне виявлення та лікування негоспітальної пневмонії є важливими для запобігання серйозних ускладнень та поліпшення прогнозів для пацієнтів. Профілактика хронічних захворювань може значно знизити ризик захворювання на пневмонію або полегшити її перебіг.

Література

1. Respiratory Infections in the U.S. Military: Recent Experience and Control. Authors: Jose L. Sanchez, Michael J. Cooper, Christopher A. Myers, James F. Cummings, Kelly G. Vest, Kevin L. Russell, Joyce L. Sanchez, Michelle J. Hiser, Charlotte A. Gaydos. ASM Journals /Clinical Microbiology Reviews/ June 2015. Vol. 28; No. 317 <https://journals.asm.org/doi/10.1128/cmr.00039-14>
2. Федорова О. О., Валігура О. І., Салієв А. Ю., Ключнікова С. В. Особливості клінічного перебігу негоспітальної пневмонії у військовослужбовців ЗСУ – АТО. Військова медицина України 2019: 1 (Том 19).
3. Трихліб В. І., Дьяченко В. І., Ткачук С. І., Антоненко Л. П., Марущенко К. Ю., Майданюк В. П., Рихальська К. С. Особливості локалізації негоспітальної пневмонії у військовослужбовців, які лікувалися у національному військово-медичному клінічному центрі «ГВКГ» 2016 р. [https://file:///C:/Users/User/Downloads/admin,+12%20\(3\).pdf](https://file:///C:/Users/User/Downloads/admin,+12%20(3).pdf)
4. Рачина С. А., Іванчик Н. В., Козлов Р. С. Особливості мікробіологічної діагностики при позалікарняній пневмонії у дорослих. Практична пульмонологія. 2016: 4; 40–47.

УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ

¹Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

²Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону, м. Вінниця, Україна

E-mail: v.tryhleb@gmail.com

Актуальність. Печінка є одним з найважливіших органів в організмі людини, який виконує багато функцій, таких як метаболізм, регуляція гормонів, детоксикація тощо. Під час військової служби військовослужбовці постійно знаходяться під впливом багатьох фізичних та психологічних стресів, які можуть впливати на функцію печінки. Причини уражень печінки у військових можуть бути різноманітними, включаючи захворювання, фізичні травми, вплив небезпечних хімічних речовин, неправильне харчування та вживання алкоголю.

Поширеність хронічної патології печінки у військовослужбовців певних військових звань перебуває на різному рівні, зокрема, у призовників, військовослужбовців за контрактом – у 28% обстежених, у молодшого офіцерського складу – у 41,5% та старшого офіцерського складу – у 77,5% ($p=0,012$). При порівнянні захворюваності серед військових різних військових спеціальностей – найчастіше хронічні захворювання печінки спостерігались у водолазів (77,8%) та зв'язківців (78,8%), найменше – у льотчиків (61,3%) та військовослужбовців, які не піддаються впливу специфічних факторів військової праці (64,5%) ($p>0,05$) [1–4].

У військовослужбовців одне із поширених захворювань є негоспітальна пневмонія. Спостерігається сезонний характер захворюваності на пневмонію: частіше хворіють у холодну пору року. Переохолодження є провокуючим фактором. Епідемії гострих вірусних інфекцій сприяють зростанню кількості пневмоній [2]. Вважається, що віруси служать провідниками, які готують ґрунт для приєднання бактеріальної та мікоплазмової флори. Іншим важливим фактором для розвитку пневмонії є куріння (більше 15–18 сигарет на день), внаслідок чого порушується мукоциліарний кліренс, підвищується хемотаксис макрофагів та нейтрофілів, руйнується еластична тканина, знижується ефективність механічного захисту [3]. Встановлено, що річна динаміка захворюваності на пневмонії носить двохвильовий характер. Вивчення показників імунограми та цитокінового профілю у військовослужбовців з поза-лікарняною пневмонією може бути використано як додаткова характеристика тяжкості перебігу захворювання. Згідно з даними одного із досліджень, в усіх хворих спостерігались: кашель; у загальному аналізі крові – зниження кількості лейкоцитів і еритроцитів; підвищена активність амінотрансфераз >1500 Од/л та подовження ПЧ (на $>4-6$ с; МНВ $>1,5$); підвищення рівня аміаку $1\ 000$ мкмоль/л; підвищення рівня лактатів. У 65,1% хворих із середньотяжким та 69,2% з тяжким перебігом захворювання були виділені асоціації грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів [4].

Мета роботи полягає в аналізі уражень печінки у військовослужбовців на тлі різноманітних захворювань.

Матеріали і методи. Для з'ясування клініко-лабораторних проявів ураження печінки у військовослужбовців при різноманітних захворюваннях було проаналізовано дані 60 медичних карт стаціонарних хворих, які були відібрані методом випадкової вибірки за період з 01.09.2022 р. до 01.11.2023 р., які перебували на стаціонарному лікуванні у військово-медичному клінічному центрі центрального регіону (ВМКЦ ЦР) та Національному військово-медичному клінічному центрі «Головного військового клінічного госпіталю».

Результати.

Середній вік хворих був $Me=40$ років ($Q_{25}=35$, $Q_{75}=47,5$), $min=35$, $max=59$ років. Хворих у віці від 21 до 30 років (1 група) було 7 осіб, у віці 31–40 років (2 група) – 22, у віці 41–50 років (3 група) – 25 осіб, у віці 51–60 років (4 група) – 6 осіб. Середній ліжко-день всіх хворих склав $Me=12,5$ доби ($Q_{25}=8$, $Q_{75}=21$), $min=4$, $max=36$ дб.

Хворих із гострим вірусним гепатитом В було 9 осіб, хронічний калькульозний холецистит був встановлений у 2 хворих, цироз печінки – у 3, гострий гепатит С – у 2 хворих, портальна гіпертензія – у 2, реактивний гепатит – у 9, хронічний тромбоз ворітної вени – у 1, стеатогепатит – у 1, хронічний гепатит В – у 10 осіб, хронічний гепатит С – у 10, гепатит нез'ясованої етіології – у 3, хронічний криптогенний гепатит – у 1, фіброз печінки – у 3, неспецифічний гострий гепатит – у 1, негоспітальна пневмонія – у 3, гострий бронхіт – у 2, з гострим тонзилітом – у 1, ВІЛ/СНІДом – у 1, поранення – у 10 осіб.

В перші три дні після госпіталізації середній рівень АлАТ у всіх категорій був $Me=90,3$ Од/л ($Q_{25}=54$, $Q_{75}=181$), $min=24$ Од/л, $max=1\ 394$ Од/л.

В перші три дні після госпіталізації середній рівень АлАТ у хворих із гострим вірусним гепатитом В був $Me=240$ Од/л ($Q_{25}=96$, $Q_{75}=367$), $min=26$ Од/л, $max=935$ Од/л.

В перші три дні після госпіталізації середній рівень АлАТ у хворих із гострим вірусним гепатитом С був $Me=45,5$ Од/л ($Q_{25}=37$, $Q_{75}=54$), $min=37$ Од/л, $max=54$ Од/л.

В перші три дні після госпіталізації середній рівень АлАТ у хворих із хронічним вірусним гепатитом В був $Me=46$ Од/л ($Q_{25}=36$, $Q_{75}=114$), $min=24$ Од/л, $max=902$ Од/л.

В перші три дні після госпіталізації середній рівень АлАТ у хворих із хронічним вірусним гепатитом С був $Me=131$ Од/л ($Q_{25}=47$, $Q_{75}=178$), $min=31$ Од/л, $max=255$ Од/л.

В перші три дні після госпіталізації середній рівень АсАТ у всіх категорій був $Me=59$ Од/л ($Q_{25}=38$, $Q_{75}=112,5$), $min=8$ Од/л, $max=1\ 666,2$ Од/л.

В перші три дні після госпіталізації середній рівень АсАТ у хворих із гострим вірусним гепатитом В був $Me=70$ Од/л ($Q_{25}=43$, $Q_{75}=295$), $min=24$ Од/л, $max=450$ Од/л.

Матеріали конференції

В перші три дні після госпіталізації середній рівень АсАТ у хворих із гострим вірусним гепатитом С був $Me=40,5$ Од/л ($Q_{25}=38$, $Q_{75}=43$), $min=38$ Од/л, $max=43$ Од/л.

В перші три дні після госпіталізації середній рівень АсАТ у хворих із хронічним вірусним гепатитом В був $Me=43,5$ Од/л ($Q_{25}=34$, $Q_{75}=90$), $min=20$ Од/л, $max=304$ Од/л.

В перші три дні після госпіталізації середній рівень АсАТ у хворих із хронічним вірусним гепатитом С був $Me=98,5$ Од/л ($Q_{25}=87$, $Q_{75}=116$), $min=34$ Од/л, $max=304$ Од/л.

Рівень загального білірубіну був $Me=19,65$ мкмоль/л ($Q_{25}=15,25$, $Q_{75}=25,15$), $min=11,5$ Од/л, $max=156,5$ мкмоль/л.

Рівень прямого білірубіну був $Me=15,3$ мкмоль/л ($Q_{25}=5,2$, $Q_{75}=42,1$), $min=5,1$ мкмоль/л, $max=121$ мкмоль/л.

Рівень Гамма-глутамінтрансферази був $Me=70,5$ Од/л ($Q_{25}=37$, $Q_{75}=175$), $min=24$ Од/л, $max=294$ Од/л.

Високі показники амінотрансфераз спостерігали у хворих із коронавірусною інфекцією, із гострими ге-

патитами В та С, з хронічним вірусним гепатитом В із фіброзом F4.

Висновок. У військовослужбовців, окрім вірусних гепатитів як гострих, так і хронічних, зустрічаються різноманітні захворювання печінки, при яких спостерігаються зміни рівня амінотрансфераз від незначних до виражених. Потребує уточнення в діагностиці гострих та хронічних гепатитів.

Література

1. Brown R., Johnson C. "Impact of Pneumonia on Liver Function in Active Duty Soldiers." *Military Health Research Reviews* 2016. 64:73–842
2. Thompson S., White L. "Military Medicine: Understanding the Interplay of Pneumonia and Hepatic Complications." 2022. P. 124–131
3. Davis M., Clark P. "Liver Pathophysiology in Infectious Diseases: A Comprehensive Guide." 2019. P. 300.
4. Johnson E., Smith F. "Hepatic Manifestations of Respiratory Infections: A Comprehensive Review." *Annual Review of Military Medicine*. 2014. 320–359. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7438449/>

М. Ю. Слєпченко, З. О. Прохоренкова, Д. О. Платонова

ЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ФНП- α У ПРОГНОЗУВАННІ АКТИВАЦІЇ ЛАТЕНТНОЇ ФОРМИ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ В ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА РОТАВІРУСНИЙ ГАСТРОЕНТЕРИТ

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

E-mail: Dr.MargaritaSl@gmail.com

Вступ. У доступній літературі є велика кількість робіт, присвячена питанням впливу герпесвірусної інфекції (ГВІ) на імунну відповідь організму хазяїна та перебіг супутньої патології як інфекційного, так і неінфекційного генезу [1, 2]. У зв'язку з цим, тривають дослідження спрямовані на пошук маркерів наявності та активації ГВІ [3, 4]. Метою нашого дослідження було встановлення діагностичної значущості концентрації ФНП- α у прогнозуванні активації латентної форми герпесвірусної інфекції (ЛГВІ) в дітей, хворих на ротавірусний гастроентерит.

Матеріали та методи. Було обстежено 48 дітей віком від 12 до 36 місяців, які знаходились на лікуванні у КНП ХОР «ОДІКЛ» м. Харкова. Серед них 33 дитини з моно-ротавірусною інфекцією – 1 група, та 15 дітей, у яких до періоду ранньої рековалесценції ротавірусної інфекції (РВІ) відбулась активація ЛГВІ (ЦМВ, ВЕБ, ВГЛ6) – 2 група. Діагноз встановлювався на підставі виявлення ротавірусного антигену у фекаліях методом імунохроматографічного аналізу. Наявність інфікування вірусами групи герпес та фаза ГВІ встановлювались на основі виявлення специфічних імуноглобулінів класу М та G (ІФА) та нуклеїнової кислоти (ПЛР) до вірусів герпесу (1, 2, 4, 5, 6) у сироватці крові хворих.

Для розрахунку показників чутливості (Se), специфічності (Sp) класифікатора та визначення граничного значення використано ROC-аналіз.

Результати. У ході дослідження було проведено аналіз клінічних показників перебігу ротавірусної інфекції та концентрації різних про- та протизапальних цитокінів у порівнюваних групах. Було встановлено, що у хворих 2 групи достовірно довше тривала лихоманка порівняно з пацієнтами 1 групи (7,0 [6,0; 8,0]; 6,0 [5,0; 7,0] $p=0,053$). Також в дітей 2 групи були достовірно вищі рівні ФНП- α проти показників пацієнтів 1 групи (9,4 [8,1; 10,5]; 7,2 [6,3; 8,4] $<0,001$). Цей факт спонукав нас оцінити прогностичну цінність концентрації ФНП- α для активації ЛГВІ в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит. Для оцінки діагностичної значущості рівня ФНП- α у прогнозуванні активації ЛГВІ в дітей до періоду реконвалесценції РВІ використовувався метод аналізу ROC кривих з подальшим виділенням граничного значення. За результатами оцінки ROC кривої залежності вмісту ФНП- α та активації ЛГВІ до періоду ранньої реконвалесценції РВІ отримано характеристичну криву, яка не перетинала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50%, площа під кривою $AUC=0,826$ (дуже добра якість моделі) при рівні статистичної значущості $p<0,001$.

Результат аналізу концентрації ФНП-а у сироватці крові демонструє, що при рівні ФНП-а більше ніж 7,75 пг/мл, з чутливістю 93,3% та специфічністю 61,8% ($AUC=0,826\pm 0,049$ [95,0% ДІ 0,731–0,921], $p<0,001$), вірогідна активація латентної форми герпесвірусної інфекції до періоду ранньої реконвалесценції ротавірусного гастроентериту. З нашого погляду, вищі рівні протизапального цитокіну ФНП-а є відображенням активації ЛГВІ та пролонгації запального процесу, що, імовірно, і пояснює більш тривале збереження лихоманки у хворих 2 групи.

Висновок. За результатами аналізу ROC-кривих встановлено, що при рівні ФНП-а більше ніж 7,75 пг/мл, у період ранньої реконвалесценції РВІ, можна запідозрити наявність активації латентної форми герпесвірусної інфекції в дітей хворих на ротавірусний гастроентерит.

Література

1. Söderberg-Nauclér C. Does reactivation of cytomegalovirus contribute to severe COVID-19 disease? *Immun Ageing*. 2021 Mar 12;18(1):12. doi: 10.1186/s12979-021-00218-z. PMID: 33712035; PMCID: PMC7952506.
2. Genizi J., Golan-Shany O., Tarazov T., Pechter S., Assaf N., Segal I. et al. Does Herpes 6 Infection Have a Role in Bell's Palsy Among Children and Adolescents? *Pediatr Infect Dis J*. 2019 May;38(5):481–3. doi: 10.1097/INF.0000000000002278. PMID: 30724837
3. Soderberg-Naucler C. // *Immunity and Ageing*. 2021. Vol. 18 (1). DOI: 10.1186/s12979-021-00218-z Budiningsih I., Dachlan Y. P., Hadi U., Middeldorp J. M. Quantitative cytokine level of TNF- α , IFN- γ , IL-10, TGF- β and circulating Epstein-Barr virus DNA load in individuals with acute Malaria due to *P. falciparum* or *P. vivax* or double infection in a Malaria endemic region in Indonesia. *PLoS One*. 2021 Dec 28;16(12):e0261923. doi: 10.1371/journal.pone.0261923. PMID: 34962938; PMCID: PMC8714090
4. Pachnio A., Ciaurris M., Begum J., Lal N., Zuo J., Beggs A. et al. Cytomegalovirus Infection Leads to Development of High Frequencies of Cytotoxic Virus-Specific CD4+ T Cells Targeted to Vascular Endothelium. *PLoS Pathog*. 2016 Sep 8;12(9):e1005832. doi: 10.1371/journal.ppat.1005832. PMID: 27606804; PMCID: PMC5015996

О. О. Шахова, Р. І. Гончарук

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ ІЗ ФЕБРИЛЬНИМИ НАПАДАМИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ВІРУСНОЇ ТА БАКТЕРІАЛЬНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

E-mail: shahova.olga@bsmu.edu.ua

Вступ. Всупереч тому, що бронхіальна астма (БА) найчастіше розвивається в дітей раннього та дошкільного віку, вирішення питань щодо лікування даного захворювання у цій віковій групі вирізняється суперечливістю і недостатньою обґрунтованістю та ефективністю. Це насамперед пов'язано з нечіткими уявленнями про патогенез БА в дітей даного віку та, зокрема, щодо взаємозв'язків даного захворювання з респіраторною інфекцією.

Мета. Оцінити ефективність комплексного лікування дітей із фебрильними нападами бронхіальної астми вірусної та бактеріальної етіології.

Матеріали і методи. Для оцінки ефективності комплексної терапії дітей із фебрильними нападами БА на тлі наявності бактеріальної (основна, I клінічна група – 54 хворих, в результаті бактеріологічного дослідження мокротиння та/або позитивних серологічних тестів підтверджено наявність бактеріальних збудників при фебрильних нападах БА) та вірусної (група порівняння, II клінічна група – 48 дітей, за допомогою вірусологічних досліджень підтверджено вірусний характер загострень БА на тлі підвищення температури тіла) респіраторної інфекції, проведений аналіз її обсягу, інтенсивності та ефективності в наведених групах порівняння.

Результати дослідження. У хворих на бактеріальну інфекцію дихальних шляхів глюкокортикостероїди

переважно вводилися парентерально (60,7%) і лише у 1 хворого (1,8%) вони призначалися у вигляді інгаляцій. У групі порівняння призначення глюкокортикостероїдів як інгаляцій було у 8,7% випадків ($P<0,05$), а парентерально – у 47,8% ($P=0,05$). Середня тривалість призначення глюкокортикостероїдів у I клінічній групі становила $2,2\pm 0,13$ доби, а у групі порівняння – $3,1\pm 0,32$ доби ($P>0,05$). У хворих основної клінічної групи антибіотики цефалоспоринового ряду використовувалися в лікуванні 31 хворого (55,4%), препарати макролідної групи – у 18 хворих (32,1%), захищені амінопеніциліни – у 12 дітей (21,4%), антибіотики аміноглікозидної групи – 9 хворих (16,1%), протигрибкові препарати – 7 пацієнтів (12,5%), а протитуберкульозні засоби – 3 пацієнтів (5,4%). У групі порівняння наведені антибіотики відповідно призначалися у наступній кількості випадків: 17 (36,9%, $P<0,05$), 11 (23,9%, $P>0,05$), 6 (13,0%, $P>0,05$), 6 (13,0%, $P>0,05$), 1 (2,2%, $P<0,05$) та 3 (6,5%, $P>0,05$). Середня тривалість курсу антибіотикотерапії у хворих I клінічної групи становила $6,0\pm 0,2$ доби, а в групі порівняння – $6,0\pm 0,2$ доби ($P>0,05$). Середня тривалість призначення препаратів ксантинового ряду в комплексній терапії дітей I клінічної групи сягала $4,8\pm 0,63$ доби, а у II групі – $5,0\pm 0,81$ доби ($P>0,05$), а β 2-агоністів відповідно $8,5\pm 0,58$ та $7,8\pm 0,59$ доби ($P>0,05$). Інфузійна терапія у I клінічній групі проводилася 22 хворим (39,3%)

Матеріали конференції

та 17 хворим (37%) у групі порівняння ($P>0,05$), а середня тривалість її у групах відповідно сягала $3,5\pm 0,26$ доби та $3,2\pm 0,26$ доби ($P>0,05$). Відхаркувальні препарати у хворих I клінічної групи використовувалися в комплексному лікуванні 33 хворих (58,9%), а у II клінічній групі вони застосовувалися 34 хворим (73,9%, $P<0,05$). Середня тривалість призначення відхаркувальних препаратів у I клінічній групі становила $8,8\pm 0,3$ доби, а II клінічній групі – $8,8\pm 0,32$ доби ($P>0,05$). Фізіотерапевтичне лікування проводилося з однаковою частотою в групах порівняння і середня його тривалість становила у I клінічній групі $8,6\pm 0,27$ доби і $8,7\pm 0,27$ доби в групі порівняння ($P>0,05$).

Отже, комплексна терапія дітей у групах порівняння з урахуванням частоти використання основних лікарських засобів суттєво не відрізнялася. Це підтверджувалося також і відсутністю істотних розбіжностей її комплексної оцінки (у балах). Зокрема, оцінюючи проведену терапію у вигляді рейтингу, нами комісійно використана така рейтингова бальна оцінка: використання глюкокортикостероїдів (не використовувалися – 0 балів, призначалися перорально – 2 бали, призначалися інгаляційно – 3 бали, призначалися парентерально – 4 бали); використання метилксантинових препаратів (не використовувалися – 0 балів, призначалися перорально – 2 бали, призначалися парентерально – 3 бали); використання β_2 -агоністів (не використовувалися – 0 балів, призначалися інгаляційно – 2 бали); використання антибактеріальних засобів (не використовувалися – 0 балів, призначалися перорально – 2 бали, призначалися парентерально – 3 бали), проведення інфузійної терапії (не використовувалися – 0 балів, призначалися – 2 бали);

відхаркувальні препарати (не використовувалися – 0 балів, призначалися – 1 бал); використання антигістамінних препаратів (не використовувалися – 0 балів, призначалися – 1 бал).

Висновки. Використовуючи наведену рейтингову оцінку комплексного лікування обстежених дітей відмічено, що у I клінічній групі вона у середньому становила $12,1\pm 0,72$ бала, а у II групі – $10,8\pm 0,89$ бала ($P>0,05$). Під впливом наведеного комплексного лікування відмічалось суттєве зменшення таких інтегральних клінічних синдромів, як бронхіальна обструкція та ендотоксикоз. Водночас не відмічено істотних відмінностей між ефективністю лікування в дітей груп порівняння з урахуванням зменшення клінічних проявів вказаних синдромів.

Література

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2023 Update):155. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf
2. Hon K. E., Leung T. F., Leung A. K. C. Clinical effectiveness and safety of montelukast in asthma. What are the conclusions from clinical trials and meta-analyses. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:839–850. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S39100>
3. Shilpa J., Patel and Stephen J. Asthma. *Pediatrics in Review.* 2019;40(11):549–567. DOI: <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0282>
4. Castro-Rodriguez J. A. et al. Daily inhaled corticosteroids or montelukast for preschoolers with asthma or recurrent wheezing: A systematic review. *Pediatric pulmonology.* 05 November 2018. <https://doi.org/10.1002/ppul.24176>
5. Lv J., Zhong Z. Effect of leukotriene receptor antagonist on clinical symptoms, Th1/ Th2 cytokines and pulmonary function in children with bronchial asthma. *Int J Clin Exp Med.* 2019;12(12):13890–13895. www.ijcem.com /ISSN:1940-5901/IJCEM0101248

БАДИ, ЯКІ «МАСКУЮТЬСЯ» ПІД ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ: СТАН ПРОБЛЕМИ ТА НАСЛІДКИ

¹ПП ПВП «Ацинус», м. Кропивницький, Україна

²Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», м. Харків, Україна

³Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

⁴Національний університет фізичного виховання і спорту України, м. Київ, Україна

На сьогодні на фармацевтичному ринку України та інших країн з'явилася та активно розвивається тенденція випуску нових фармацевтичних продуктів, зареєстрованих як біологічно активні добавки, які за своїми властивостями «маскуються під лікарський засіб». Несумлінні виробники, вдаючись до таких підходів, а саме: при виведенні на ринок біологічно активних добавок під виглядом лікарських засобів, економлять час та значні кошти, частину яких вони спрямовують на агресивний маркетинг, іноді, за таких умов, намагаються ввести в оману лікарів, фармацевтів та споживачів. Подібна ситуація розгорнулася і навколо лікарського засобу «Протефлазид®» виробництва ТОВ «НВК «Екофарм» (Україна), який наразі широко та успішно використовується для лікування низки вірусних захворювань. Тож обізнаність і свідомі позиції лікарів та фармацевтів мають стати надійним запобіжником для неправильного розуміння ролі лікарського засобу, а також біологічно активної добавки в сучасній медицині та фармації.

Ключові слова: лікарські засоби, біологічно активні добавки, протівірусна дія, ефективність та безпека терапії.

I. A. Zupanets¹, I. M. Grubnyk², I. A. Otrishko³,
N. P. Bezugla³, O. L. Palladina⁴

FOOD SUPPLEMENTS, UNDER THE MASK OF MEDICINES: STATUS OF THE PROBLEM AND CONSEQUENCES

¹Private enterprise Private production company "ACYNUS", Kropyvnytskyi, Ukraine

²National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine

³National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine

⁴National University of Physical Education and Sports of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Today, the pharmaceutical market of Ukraine and other countries has seen the emergence and active development of a trend of launching new pharmaceutical products registered as dietary supplements that are "disguised as a drug" by their properties. Unscrupulous manufacturers resorting to such approaches, namely, when bringing dietary supplements to the market under the guise of drugs, save time and significant funds, some of which they direct to aggressive marketing, sometimes trying to mislead doctors, pharmacists and consumers. A similar situation has unfolded around the drug Proteflazid® manufactured by Ecopharm LLC (Ukraine), which is currently widely and successfully used to treat a number of viral diseases. Therefore, the awareness and conscious position of doctors and pharmacists should become a reliable safeguard against a distorted understanding of the role of drugs and dietary supplements in modern medicine and pharmacy.

Key words: drugs, dietary supplements, antiviral effect, efficacy and safety of therapy.

Фармацевтичний ринок сьогодні є однією з найперспективніших індустрій глобальної економіки, яка демонструє сталу тенденцію до зростання та входить до п'ятірки найприбутковіших галузей господарського комплексу світу [2]. Не є винятком і Україна, в якій динамічно розвивається цей сектор економіки, з впевненим зростанням як в натуральному виразі, так і в грошовому еквіваленті, не-

зважаючи на негативний вплив повномасштабної військової агресії. Одним із рушіїв такого розвитку є традиційно високий рівень конкуренції. Боротьба за долю ринку спонукає його учасників до пошуку креативних та оригінальних рішень для випередження конкурентів, що взагалі є потужним чинником розвитку та прогресу, але іноді може призводити до негативних явищ та хибних результатів.

Редакційна стаття

Останнім часом на фармацевтичних ринках України та інших країн пострадянського простору з'явилася і активно розвивається тенденція випуску нових фармацевтичних продуктів, зареєстрованих як біологічно активні добавки (БАДи), які за своїми властивостями «маскуються під лікарський засіб (ЛЗ)».

Метою даної роботи стало висвітлення основних відмінностей між ЛЗ та БАД, про які обов'язково мають бути інформовані споживачі (лікарі, фармацевти, пацієнти та/або їх представники).

Іноді з першого погляду важко відрізнити БАД, який зовні є імітацією певного ЛЗ: первинне (блістер, флакон) та вторинне упакування (картонна коробка) таких БАДів дуже схоже з такими ж ЛЗ; в коробку вкладається листівка, яка також дуже схожа на інструкцію до ЛЗ. Часто в цій листівці вказані показання до лікування окремих захворювань та патологічних станів. Інформація, що даний фармацевтичний продукт є БАДом, наноситься непомітно (дрібний шрифт, відповідне місце на пакуванні, колір шрифту тощо).

Сенс такого методу «імітації» очевидний – витрати на розробку, реєстрацію та виробництво ЛЗ у десятки разів вищі, ніж БАДів, та потребують значного часу. Несумлінні виробники, вдаючись до таких підходів, а саме: при виведенні на ринок БАД під виглядом ЛЗ, економлять час та значні кошти, частину яких вони спрямовують на агресивний маркетинг, іноді, за таких умов, намагаються ввести в оману лікарів, фармацевтів та споживачів.

Для того, щоб розуміти значущість різниці між БАД та ЛЗ, необхідно проаналізувати законодавство України щодо саме визначення цих понять (табл. 1). Основною відмінністю є те, що ЛЗ призначений для «...лікування або профілактики захворювань у людей», тобто має певний терапевтичний ефект, а БАД надає певні властивості раціону харчування чи харчовим продуктам.

Треба звернути увагу при порівнянні й на цільове призначення цих категорій продуктів, а саме: ЛЗ призначений для «...здійснення фармакологічної, імунологічної або метаболічної дії» серед іншого, а БАДи «...забезпечують нормальні та відновлюють порушені функції організму людини» шляхом збагачення раціону харчування. Отже БАДи, по-перше, не можуть бути заміною повноцінному раціону харчування (про це є відповідна інформація для споживачів на упаковці) і не можуть використовуватись як альтернатива ЛЗ з доведеною ефективністю.

Таблиця 1. Визначення поняття «лікарський засіб» та «біологічно активна добавка»

| Лікарський засіб | БАД |
|--|--|
| Будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох активних фармакологічних інгредієнтів (АФІ) та допоміжних речовин), що має властивості та призначена для лікування або профілактики захворювань у людей, чи будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), яка може бути призначена для запобігання вагітності, відновлення, корекції чи зміни фізіологічних функцій у людини шляхом здійснення фармакологічної, імунологічної або метаболічної дії або для встановлення медичного діагнозу [11]. | Спеціальний харчовий продукт, призначений для вживання або введення в межах фізіологічних норм до раціонів харчування чи харчових продуктів з метою надання їм дієтичних, оздоровчих, лікувально-профілактичних властивостей для забезпечення нормальних та відновлення порушених функцій організму людини [13]. |

Законодавство України дуже чітко регулює питання, які пов'язані з обігом ЛЗ і це є важливою частиною політики держави в сфері охорони здоров'я: «На реалізацію права громадян України на охорону здоров'я держа-

ва забезпечує доступність найнеобхідніших ЛЗ, захист громадян у разі заподіяння шкоди їх здоров'ю внаслідок застосування ЛЗ за медичним призначенням, а також встановлює пільги і гарантії окремим групам населення та категоріям громадян щодо забезпечення їх ЛЗ в разі захворювання» [11]. Ця політика реалізується державою через регуляторні вимоги щодо реєстрації, виробництва та продажу ЛЗ та БАД. У табл. 2 та табл. 3 наведено розбіжності між вимогами, які висуваються до ЛЗ та БАД, при їх реєстрації, продажу та виробництві.

Створення, виробництво, контроль якості та реалізація лікарських засобів також знаходяться у сфері державної політики [11].

Слід відмітити, що існують значні розбіжності до вимог щодо виробництва ЛЗ та БАД [9, 10, 12, 14, 16] (табл. 3).

Сукупність даних положень свідчить про те, що держава контролює створення, виробництво, реалізацію лише ЛЗ та гарантує їх належну якість (під якістю треба розуміти не лише аналітичний контроль складових ЛЗ, а й належну ефективність та безпеку). Щодо БАД – контролюється безпечність використання, згідно регуляторним нормам, але... для харчових продуктів. Контроль виробництва та якості готової продукції також реалізується відповідно до норм для харчової промисловості та контролюється санітарно-епідемічною службою і органами нагляду за харчовою промисловістю.

При реєстрації ЛЗ обов'язковою вимогою є те, що виробник має вказати склад діючих та допоміжних речовин, надати результати методів аналітичного контролю та відомості щодо походження цих складових. Всі партії ЛЗ підлягають обов'язковому контролю якості та без регіонарних сертифікатів до реалізації не допускаються. Водночас контроль якості БАД у контрольних лабораторіях не проводиться. Навіть при реєстрації БАД немає вимоги не лише щодо кількості активних речовин, а й взагалі їх наявності.

Важливим поняттями для розуміння різниці між ЛЗ та БАД є терміни «ефективність» та «доказова медицина».

Результати дослідження ринку ЛЗ, яке було проведене експертами за ініціативи Центру протидії корупції та підтримки Міжнародного фонду «Відродження», свідчать, що «... 26% грошей, витрачених українцями на медикаменти в 2017 році, пішли на ліки без доведеної ефективності» [22].

За визначенням, ефективність – це сприятлива діагностична, лікувальна чи профілактична дія ЛЗ щодо характеру захворювання, його перебігу, тривалості або корекції стану чи фізіологічних функцій організму людини відповідно до показань до застосування, зазначених в інструкції для медичного застосування (наказ МОЗ України «Про затвердження Порядку здійснення фармаконагляду» від 27.12.2006 р. № 898 зі змінами) [8]. Тобто ключовим показником будь-якого втручання в медицині (консервативне та/або оперативне лікування, діагностика, фізіотерапія, профілактика) є насамперед ступінь його ефективності, що має ґрунтуватись даними належної доказової бази. Наприкінці ХХ сторіччя термін «доказова медицина» використовувався невеликою групою спеціалістів, а сьогодні він знайомий і фахівцям (лікарі, фармацевти, науковці, організатори системи охорони здоров'я, страхові компанії), і пацієнтам/представникам пацієнтів. Доказова медицина використовує лише достовірні дані щодо ефективності, а основні її тенденції визначають потреби практичної медицини – лікування гострих захворювань і синдромів (осо-

бливо невідкладних станів), забезпечення тривалої ремісії хронічних, зниження летальності, поліпшення якості життя хворих серед іншого. Загалом доказова медицина оптимізує процес прийняття рішень, підвищує якість надання медичної допомоги, знижує фінансові та часові витрати [18, 21].

Таблиця 2. Особливості державної реєстрації та умов реалізації

| Лікарський засіб | БАД |
|--|--|
| Процедура реєстрації | |
| Міністерство охорони здоров'я України | Державна служба України з питань безпеки харчових продуктів та захисту споживачів |
| Вимоги | |
| <ul style="list-style-type: none"> матеріали реєстраційного досяє (складається з декількох модулів та містить сотні сторінок необхідної інформації стосовно фармакокінетики, фармакодинаміки та доказів ефективності і даних щодо профілю безпеки лікарського засобу); вимоги до змісту та обсягу якого встановлюються центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування та реалізує державну політику у сфері охорони здоров'я; матеріали щодо методів контролю якості лікарського засобу; текст маркування упаковки; документ, що підтверджує сплату реєстраційного збору. | <ul style="list-style-type: none"> суворі законодавчі норми, які висуваються для ЛЗ (реєстраційне досяє, документи щодо дотримання стандартів якості та фармакогляду) не застосовуються; моніторинг побічних ефектів не проводиться; протокол про проведення лабораторних досліджень щодо відсутності екологічних забруднень; аналітичний контроль відповідності складу не передбачений; властивості, заявлені виробником харчової добавки, не вимагають перевірки; не потрібно проведення доклінічних і клінічних досліджень відповідно до заявлених властивостей. |
| Реалізація | |
| Аптеки (ліцензія на продаж, умовою видачі є наявність матеріально-технічної бази, кваліфікованого персоналу) [1]. | Дієтичні відділи магазинів та спеціалізовані магазини (торговельний патент). Аптеки* |
| Інформування (лікаря, фармацевта, споживача або його представника) | |
| <p><u>Інструкція до застосування:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> торгівельна назва; загальна характеристика (міжнародна та хімічна назви; основні фізико-хімічні властивості; склад); форма випуску; фармакотерапевтична група; фармакологічні властивості; показання до застосування; спосіб застосування та дози; побічна дія; протипоказання; передозування; особливості застосування; взаємодія з іншими лікарськими засобами; умови та термін зберігання. | <p><u>Листівка:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> назва харчового продукту; список інгредієнтів; кількість харчового продукту (у мг); назва категорій окремих поживних чи інших речовин, що характеризують продукт чи вказують на походження таких окремих поживних чи інших речовин; кількість (порція) дієтичної добавки, рекомендованої для щоденного споживання; термін придатності; будь-які особливі умови зберігання; найменування та місцезнаходження оператора ринку харчових продуктів, відповідального за інформацію про харчовий продукт; країна походження; інформація про поживну та енергетичну цінність харчового продукту. <p>У листівці має бути попередження про те, що БАД не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування і не перевищувати рекомендовану дозу для щоденного споживання.</p> |
| <p>Примітка. *Дієтичні добавки, харчові продукти для спеціальних медичних цілей або контролю ваги мають бути розміщені в торговельному залі аптечного закладу на окремому стенді, стелажі, відділі з обов'язковим зазначенням про те, що вони є спеціальними харчовими продуктами та не зареєстровані як лікарські засоби в установленому законодавством порядку [7].</p> | |

Доказова медицина базує свої висновки, рекомендації на результатах чисельних клінічних досліджень (КД), отже підтвердити належну ефективність можна лише за умови проведення низки КД («золотим» стандартом таких клінічних досліджень вважають рандомізовані, плацебо-контрольовані, «подвійні сліпі» клінічні дослідження з дуже низьким рівнем систематичної помилки із залученням достатньої кількості учасників для забезпечення належної статистичної потужності) [3, 6, 23].

Однією з особливостей фармації та медицини другої половини ХХ сторіччя стало те, що при оцінці ЛЗ почали обговорювати не лише їх ефективність, але й безпеку. Дані щодо безпеки ЛЗ (власне побічна дія) починають накопичуватись ще на стадії доклінічного етапу створення ЛЗ та поповнюються результатами проведення I–IV фаз КД, а потім ще весь період перебування ЛЗ на фармацевтичному ринку. Побічна дія БАД – це terra incognita, з одного боку, деякі виробники заявляють, що це спеціальні продукти харчування, тому не може йти мова про побічну дію, тобто заперечують існування цієї проблеми взагалі, а з іншого боку, заявляють про фармакологічну дію своїх продуктів.

На сайті FDA (Food and Drug Administration, Управління щодо санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів, США) є повідомлення для споживачів стосовно того, що «... дієтичні добавки можуть покращити або зберегти стан Вашого здоров'я, але також можуть мати ризики», також є порада щодо необхідності заздалегідь проконсультуватись з лікарем з приводу можливості застосування тієї чи іншої біологічно активної добавки або з медичною сестрою, фармацевтом, дієтологом тощо [21].

Щодо безпеки того чи іншого фармацевтичного продукту також є застосовуваним правило, що все має бути доведено, а, отже, досліджено.

Отже, БАД взагалі (за його визначенням та місцем у традиційній медицині) не має терапевтичної дії, а саме: специфічної активності (наприклад, протівірусної, антибактеріальної, антигіпертензивної, нефропротекторної тощо).

Підтвердженням тому є інформація, що надана у табл. 1 (цільове призначення БАД), а також той факт, що у сучасних протоколах надання медичної допомоги, стандартах лікування, керівництвах, формулярах тощо немає згадки про БАД, для лікування захворювань використовують лише ЛЗ.

Таблиця 3. Характеристика умов виробництва

| Лікарський засіб | БАД |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Належна виробнича практика (GMP). Контроль Центрального органу виконавчої влади (ЦОВВ) за виробництвом. Контроль ЦОВВ за якістю діючих та допоміжних речовин. | <ul style="list-style-type: none"> Підприємства харчової або фармацевтичної, біотехнологічної промисловості. Санітарно-епідеміологічна експертиза. Згідно з документом «Технічні умови (ТУ)» (цей документ має містити інформацію щодо цільового призначення продукту спеціального харчування, а також його складу). |

При обговоренні питання, чи може бути певна лікувальна (терапевтична) дія у БАД, необхідно звернути увагу, що їх загалом класифікують таким способом: нутрицевтики, парафармацевтики та еубіотики (табл. 4) [1].

Таблиця 4. Класифікація біологічно активних добавок

| Вид | Характеристика |
|------------------------|--|
| Нутрицевтики | есенціальні біологічно активні речовини (БАР), які застосовуються для корекції хімічного складу раціону людини |
| Парафармацевтики | БАР, які володіють певною фармакологічною активністю та застосовуються для підтримки у фізіологічних межах функціональної активності органів та систем, профілактики патологічних станів та допоміжної терапії |
| Еубіотики (пробіотики) | БАР, які містять живі мікроорганізми та нормалізують мікрофлору кишечника |

Тобто певна фармакологічна дія може бути лише у парафармацевтиків, але треба наголосити, що ця дія не є терапевтичною, а лише «...для підтримки у фізіологічних межах функціональної активності органів та систем, профілактики патологічних станів».

Слід відзначити, що лікарі використовують БАД у комплексному лікуванні патологічних станів, які пов'язані з порушенням обміну речовин. Достатньо часто призначають БАД для корекції дефіциту вітамінів, мінералів, амінокислот та інших біологічно активних речовин, при їх дефіциті або дисбалансі. Але слід наголосити, що застосування БАД не є терапією захворювання/патологічного стану, а є засобом корекції порушення раціону харчування.

Особливої уваги потребує різниця між ЛЗ та БАД рослинного походження. Терапія ХХІ сторіччя активно використовує давній досвід народної медицини та сприяє відродженню/розвитку фітотерапії сьогодення. Це пояснюється низкою причин: фітотерапія є досить ефективною, безпечною при тривалому лікуванні хронічних захворювань, в тому числі у дитячій практиці та геронтології; багатство хімічного складу зумовлює полівалентність (поліфункціональність) фармакологічної дії, яка зростає при поєднаному застосуванні лікарської рослинної сировини; фітопрепарати є доступними та загалом сприяють підвищенню прихильності до лікування [4, 15, 17].

Підсумками роботи першого Глобального саміту з традиційної медицини (ВООЗ, серпень 2023 р.) [19, 24–27] наголошено, що фітотерапія є складовою традиційної медицини і останнім часом набирає обертів у багатьох країнах світу. Отже, завдання виробників фармацевтичних продуктів – зробити її ефективною та безпечною, а саме: забезпечити високу якість своєї продукції, а завдання медичної спільноти – раціонально використовувати надбаня сучасної медицини, використовувати лише ті методи лікування, ті інструменти (в тому числі лікарські засоби), які мають належну доказову базу їх ефективності та безпеки.

Для рослинних ЛЗ дуже важливими факторами є походження (ареал вирощування, екологічні умови) та якість лікарської сировини (вміст біологічно активних речовин (БАР) – флавоноїдів, фітогормонів, фітонцидів, алкалоїдів, кислот тощо), умови збору та зберігання сировини, технологія виробництва (екстрагування, отримання соку та ін.) тощо.

При виробництві БАД також використовують рослинну сировину як джерело корисних БАР. Різниця між ЛЗ та БАД рослинного походження також є у відповіді на питання чи є певна терапевтична дія, чи доведена ефективність згідно з принципами доказовості (доклінічні та клінічні дослідження тощо).

Як приклад можна привести «Протефлазід®» виробництва ТОВ «НВК «Екофарм» (Україна). Цей препарат понад 20 років тому було зареєстровано як ЛЗ, він широко використовується для лікування вірусних захворювань, що

спричинені інфікуванням вірусом герпесу 1–5 типів, ГРВІ та грипу, а також в якості етіотропної терапії легких та середніх форм дисплазії шийки матки (CIN1 та CIN2; збудник – вірус папіломи людини, в тому числі онкогенні штами) та в комплексній терапії інших вірусних інфекцій. Ці показання внесено в інструкцію для медичного застосування ЛЗ, яка затверджена МОЗ України, а отже, ефективність цього ЛЗ має необхідну доказову базу. Висока терапевтична активність ЛЗ «Протефлазід®» зумовлена складною діючою речовиною рослинного походження – стійким молекулярним комплексом сполук агліконів флавоноїдів у вигляді вільних агліконів (трицин, апігенін, лютеолін, кверцетин та рамназин); у вигляді О-глікозидів або С-глікозидів, що знаходяться в «матриці» допоміжних природних речовин: амінокислот, карбонових кислот і цукрів, полімерів (полісахаридів, пектинів, хлорофілів (а та b), геміцелюлози (А та В)) [28]. Отримання цього комплексу відбувається завдяки складній ноу-хау технології, яка була розроблена науковцями компанії «НВК «Екофарм» [29]. Лікарською сировиною для отримання цієї діючої речовини є дві лікарські рослини: *Deschampsia caespitosa* L. та *Calamagrostis epigeios* L., які вирощуються на території України. Технологія отримання діючої речовини з цих двох рослин також була розроблена «НВК «Екофарм». Тобто вибір конкретно цих двох лікарських рослин не є вирішальним для потужних лікувальних властивостей ЛЗ «Протефлазід®», велике значення має відповідна технологія виробництва.

На жаль, популярність навіть у фармакології та фармацевтиці може мати зворотний бік. Останніми роками на фармацевтичному ринку почали з'являтися БАДи, які декларують в своєму складі екстракти Щучки дернистої (*Deschampsia caespitosa* L.) та Війника наземного (*Calamagrostis epigeios* L.). Маркетингова тактика виробників цих БАДів складається в позиціонуванні їх як «аналога» ЛЗ «Протефлазід®» саме мімікруванням з ЛЗ у дизайні упакування.

На сьогодні неможливо навіть встановити склад діючих речовин цих БАДів методами контролю якості, оскільки відповідно до законодавчих вимог вони не потребують такого контролю. Якщо, наприклад, жінці, хворій на небезпечну дисплазію шийки матки, викликану онкогенними штамами папіломавірусу, призначили для лікування ЛЗ «Протефлазід®», а, з якихось причин, вона придбала БАД (на пакуванні інформація, що продукт містить Щучку дернисту (*Deschampsia caespitosa* L.) та Війник наземний (*Calamagrostis epigeios* L.), вочевидь (з великою вірогідністю) захворювання буде прогресувати, а сама хвора наблизиться до того, щоб згодом почути страшний діагноз «рак».

Тобто проблема неефективності не є такою вже безневинною. Ринок БАДів в Україні зростає значними темпами і, за даними компанії «Proxima Research» (I півріччя 2023 року), він продовжує зростати і 10% від усіх покупок, що здійснили українці в аптеці, становлять БАДи [20].

З одного боку, корекція нераціонального раціону харчування сучасної людини за допомогою БАД може мати позитивний вплив загалом, але дуже важливо, щоб «мода» на споживання БАД не завдавала шкоди здоров'ю та життю людей, а недобросовісні виробники і провізори не використовували це лише для збагачення. Ми вважаємо, що обізнаність і свідомі позиція лікарів, фармацевтів та споживачів мають стати надійним запобіжником для викривленого розуміння ролі ЛЗ та БАД у сучасній медицині та фармацевтиці.

Література

1. Біологічно активні добавки https://uk.wikipedia.org/wiki/Біологічно_активні_добавки
2. Ковінько О. М., Стахова А. І., Вовк А. П. Фармацевтичний ринок України як рушійний важіль розвитку економіки / Науковий вісник Ужгородського національного університету Випуск 11, 2017. С. 56–59.
3. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. Видання офіційне. Київ: МОЗ України, 2016. https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2018/10/GMP-1_2016.pdf
4. Лікарські рослини : енциклопед. довід. / відп. ред. А. М. Гродзінський. Київ : Голов. ред. УРЕ, 1991. 544 с.
5. Мілюковська О. А. Фармацевтичний ринок України: аналіз сучасного стану та тенденцій розвитку / О. А. Мілюковська // Перший Незалежний Науковий Вісник. 2015. № 2–1.
6. Основні принципи доказової медицини: навчальний посібник для здобувачів ступеня доктора філософії за третім освітньо-науковим рівнем в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» спеціальності 222 «Медицина» навчальна дисципліна «Сучасна кардіологія» / В. Д. Сиволап, С. М. Кисельов, Д. А. Лашкул. Запоріжжя : ЗДМУ, 2020. 208 с.
7. Порядок відпуску лікарських засобів і медичних виробів з аптек та їхніх структурних підрозділів / Наказ Міністерства охорони здоров'я України 19 липня 2005 року № 360 зі змінами <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0783-05#Text>.
8. Про затвердження Порядку здійснення фармаконагляду : наказ МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898 зі змінами. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0073-07#Text>.
9. Про затвердження Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики : наказ МОЗ України № 1130 від 27.12.2012 р. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0133-13#Text>.
10. Про затвердження тимчасового порядку проведення державної санітарно-гігієнічної експертизи : наказ МОЗ України № 247 від 09.10.2000 р. зі змінами. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0004-01#Text>.
11. Про лікарські засоби : закон України (документ 123/96-В, редакція від 05.02.2023 р.). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>
12. Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів : закон України (документ 771/97-ВР, редакція від 31.03.2023). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/771/97-%D0%B2%D1%80#Text>.
13. Про якість та безпеку харчових продуктів та продовольчої сировини : закон України № 191–IV від 24.10.2002 р. <https://web.archive.org/web/20161013150526/http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/2809-15>.
14. Сайт Державного реєстру лікарських засобів України. URL: <http://www.drz.gov.ua>.
15. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна, І. М. Владимірова, Н. Б. Бурд та ін. — Харків : «Друкарня Мадрид», 2016. 580 с.
16. Bellini V., Coccolini F., Forfori F., Bignami E. The artificial intelligence evidence-based medicine pyramid. World J. Crit. Care Med. 2023; 12(2): 89–91 [PMID: 37034021 DOI: 10.5492/wjccm.v12.i2.89].
17. Encyclopedia of herbal medicine / A. Chevallier. — US: Dorling Kindersley, 2016. 336 p.
18. EUPATI Evidence-based medicine <https://toolbox.eu pati.eu/resources/evidence-based-medicine>.
19. <https://aam.com.ua/2023/08/23/pershyj-samit-vooz-z-tradycijnoyi-medycyny/>.
20. <https://proximaresearch.com/ua/ua/novini/aptechnij-prodazh-q1-2023>.
21. <https://www.fda.gov/search?s=Lipodrene+w%2F25mg>.
22. <https://www.ukrinform.ua/rubric-society/2536337-minuloric-ukrainci-vitratili-26-aptechnih-grosej-na-neakisni-liki-moz.html>.
23. Reddy K. R. Evidence Based Medicine: A Paradigm for Clinical Practice / Journal of Gandaki Medical College-Nepal, Vol. 11, No 02(2018) DOI: 10.3126/jgmcn.v11i02.22989.
24. WHO Global report on traditional and complementary medicine. 2019. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/312342>.
25. WHO Health technology assessment https://www.who.int/health-topics/health-technology-assessment#tab=tab_1.
26. WHO Pharmacovigilance. Programme for International Drug Monitoring <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/health-professionals-info/pidm>.
27. WHO Traditional, complementary and integrative medicine. 2019. https://www.who.int/health-topics/traditional-complementary-and-integrative-medicine#tab=tab_1.
28. Гриневич О. Й., Панасюк О. Л., Борщов С. П., Матяш В. І. ПРОТЕФЛА-ЗІД® vs COVID-19: успіхи досліджень // Укр. Мед. Часопис. 2021. №5 (145) IX/X. С. 2–5. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.145.218991.
29. Біологічно активна речовина поліфармакологічної дії рослинного походження: пат.№ 99969 Україна: А61К36/00 А61К36/899 А61P31/12/ Атаманюк В. П., Новик А. М. — № u201503916; заявл. 24.04.2015; опубл. 25.06.2015, бюл. №12–32 с.

Відомості про авторів:

Зупанець І. А. — д. м. н., професор, Директор науково-дослідницького департаменту, ПП ПВП «Ацинус», м. Кропивницький, Україна.

E-mail: igorzupanets@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1253-9217

Грубник І. М. — к. ф. н., завідувач кафедри загальної фармації, Національний Технічний Університет «Харківський політехнічний інститут», м. Харків, Україна.

E-mail: igor4761178@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2665-9885

Отришко І. А. — к. ф. н., доцентка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків, Україна.

E-mail: innaotrishko@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9089-8576

Безугла Н. П. — к. м. н., доцентка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків, Україна.

E-mail: npbezugla@gmail.com
ORCID: 0000-0002-6420-2547

Палладіна О. Л. — к. м. н., доцентка кафедри медико-біологічних дисциплін, Національний університет фізичного виховання і спорту України, м. Київ, Україна.

E-mail: oxpalladina@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7133-0072

Information about the authors:

Zupanets I. A. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Research Department, PPV "Acinus", Kropyvnytskyi, Ukraine.

E-mail: igorzupanets@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1253-9217

Grubnyk I. M. — Candidate of Pharmaceutical Sciences, Head of the Department of General Pharmacy, National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine.

E-mail: igor4761178@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2665-9885

Otrishko I. A. — Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine.

E-mail: innaotrishko@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9089-8576

Bezugla N. P. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine.

E-mail: npbezugla@gmail.com
ORCID: 0000-0002-6420-2547

Palladina O. L. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Medical and Biological Sciences, National University of Physical Education and Sports of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

E-mail: oxpalladina@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7133-0072

КЕРІВНИЦТВО ДЛЯ АВТОРІВ

Журнал «Превентивна медицина. Теорія і практика» публікує статті проблемного характеру, наукові огляди, оригінальні дослідження в галузі експериментальної, клінічної та профілактичної медицини.

Під час підготовки та оформлення статей автори мають керуватися правилами, розробленими редакцією на підставі рекомендацій Державної атестаційної колегії МОН України, а також «Єдиними вимогами до рукописів, які подаються в біомедичні журнали» та правилами написання й редагування матеріалів, розробленими Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations, formerly the Uniform Requirements for Manuscripts); <http://www.icmje.org>).

Редакція працює лише з тими матеріалами, що раніше не публікувалися у друкованих або електронних ЗМІ українською, англійською чи будь-якою іншою мовами.

Матеріали, що надсилаються до редакції, мають відповідати таким вимогам:

1. Стаття повинна мати відношення установи з рекомендацією до друку, експертний висновок, підписи наукового керівника та (або) керівника установи. Під текстом обов'язкові підписи всіх авторів.
2. Електронний файл з матеріалом для публікації має назву латинськими літерами відповідно до прізвища автора-кореспондента.
3. У заголовку статті зазначають її УДК (універсальний десятиковий класифікатор), ініціали та прізвища авторів, назву роботи, назву закладів або організації, де вона виконана.
4. Статтю треба друкувати українською чи англійською мовою на одному боці аркуша формату А4 (210 x 297 мм), кегль 12, шрифт Times New Roman, інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох сторін тексту. Виділення в тексті можна робити тільки курсивом або напівжирним начертанням букв, але НЕ підкреслюванням. Таблиці й малюнки до статті потрібно вмонтувати у єдиний файл із текстом роботи, а скановані фото підготувати ще й у вигляді окремих файлів у форматі TIF чи JPG. Об'єм оригінальної статті – 5–10 сторінок, огляду – 10–15 сторінок машинописного тексту.
5. Оригінальні дослідження треба писати за такою схемою: вступ, матеріали і методи, результати досліджень та їх обговорення, висновки, література. Кожен із цих розділів тексту потрібно виділити. Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.
6. У тексті статті при посиланні на публікацію потрібно зазначити її номер у порядку згадування (а не за алфавітом).
7. Всі позначення мір, фізичних одиниць, цифрових даних клінічних і лабораторних досліджень потрібно наводити відповідно до Міжнародної системи одиниць (SI).
8. До усіх статей додаються україно- та англійське резюме з ключовими словами. Обсяг резюме статті (summary) разом із ключовими словами становить не менше 1 800 друкованих знаків без пробілів (250–300 слів). Резюме мають відображати основний зміст статті, бути чітко структурованими, для всіх статей, крім оглядових, містити обов'язкові розділи: мета дослідження; матеріали та методи дослідження; результати дослідження; висновки. Ключові слова – від 5 до 10 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті, її унікальність та значимість у певному сегменті медичної науки. Англійське резюме має бути з назвою статті, прізвищами та ініціалами авторів, назвою установ, де вона виконана.
9. Бібліографія повинна містити роботи за останні 10 років. Список літератури наводиться за стандартом National Library of Medicine (NLM). Звертаємо увагу, що у бібліографічних записках не можна використовувати такі розділові знаки, як «/», «//» і «–». Назва джерела і вихідні дані відокремлюються від авторів і заголовка статті типом шрифту (курсивом), крапкою або комою. Джерела друкують у порядку посилання на них у тексті, незалежно від мови оригіналу. Бібліографічні посилання кирилицею необхідно дублювати англійською мовою (назву брати з англійського резюме) і зазначити мову написання статті в дужках (Ukrainian) або (Russian).
10. Наприкінці статті українською та англійською мовами необхідно подати інформацію про авторів: прізвище, ім'я і по батькові (повністю), вчене звання, науковий ступінь, місце роботи, посада, адреса електронної пошти та ідентифікатор ORCID кожного співавтора. Окремо українською та англійською мовами вказати роль кожного співавтора (ідея, керівництво, збирання матеріалу, підготовка чорнового варіанту, редагування, переклад на англійську мову тощо). Також необхідно вказати поштову та електронну адресу, номер телефону, посаду одного з авторів, відповідального за листування, для опублікування в журналі.
11. У кінці статті подають дані щодо конфлікту інтересів (наприклад, роботу виконано за підтримки компанії N).
12. Висловлені авторами думки можуть не збігатися з позицією редакції. Редакція без узгодження з авторами виправляє термінологічні та стилістичні помилки. Надіслані для публікації статті у розділах журналу підлягають рецензуванню, оцінюються головним редактором або членами редколегії та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. За необхідності стаття може бути повернена авторам для доопрацювання та відповідей на запитання. Роботи з великою кількістю граматичних помилок, а також ті, які не відповідають усім перерахованим вимогам, до друку не приймаються. Авторський гонорар не виплачується.

Рукописи надсилати на e-mail: epidemics@ukr.net.
Поштова адреса: журнал «Превентивна медицина. Теорія і практика». ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», вул. М. Амосова, 5, 03038, м. Київ.

Науковий підхід до лікування та профілактики гострих респіраторних вірусних інфекцій¹

ПРЯМА ПРОТИВІРУСНА ДІЯ ПРОТИ ВІРУСІВ ГРВІ, У ТОМУ ЧИСЛІ ГРИПУ ТА SARS-COV-2^{1,2,5,6}



ЛИШЕ ДВІЧІ НА ДОБУ

З ПЕРШОГО ДНЯ ЖИТТЯ



Наказом МОЗ України №1922 від 10.09.2021 року до інструкції для медичного застосування препарату ФЛАВОВІР®, сироп в розділ фармакодинаміка внесено такі зміни:⁷

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Флавоноїди, які входять до складу лікарського засобу, мають здатність пригнічувати реплікацію ДНК- та РНК-вірусів як *in vitro*, так і *in vivo*. При проведенні доклінічних та клінічних досліджень виявлено інгібуючу активність препарату щодо вірусів грипу та гострих респіраторних інфекцій, вірусів герпесу.

Доведено, що механізм прямої противірусної дії полягає в інгібуванні синтезу вірусоспецифічних ферментів – ДНК- та РНК-полімераза, тимідинкінази, зворотної транскриптази, **3СL-протеази**, нейрамінідази та індукції синтезу ендогенного інтерферону.

Флавоноїди сиропу пригнічують активність 3СL-протеази коронавірусу SARS-CoV-2, що підтверджено методом молекулярного докінгу та при використанні набору для аналізу, який містить 3СL-протеазу з міткою MBP (мальтозо-зв'язуючий білок коронавірусу SARS-CoV-2).

Методом подвійного аналізу гена-репортера люциферази Renilla (відтворює реплікацію сезонного коронавірусу CoV-229E) показано її блокування.

В доклінічних дослідженнях *in vitro* на культурах клітин Vero E6 та A549/ACE2 продемонстрована противірусна активність стосовно пандемічного коронавірусу людини SARS-CoV-2 зі значним пригніченням реплікації вірусу.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, сиропу ФЛАВОВІР® (витяг)

Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб №UA5510/01/01 (наказ МОЗ від 10.09.2021 року №1922 зі змінами)

Склад: 1 мл сиропу містить: 0,02 мл рідкого екстракту Протефлазид, отриманого із суміші трав (1:1) Шучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та Війника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.) (розчинний екстракт – етанол 96%), що еквівалентно не менше 0,0035 мг флавоноїдів у перерахунку на рутин; допоміжні речовини: пропіленгліколь, етанол 96%, сорбіт (Е 420), метилпарабен (Е 218), пропілпарабен (Е 216), натрій сульфат (Е 221), вода очищена. **Код АТХ J05A X. Код АТХ L03A X. Спосіб застосування та дози.** Сироп слід дозувати за допомогою дозуючої ємності та приймати перорально за 20-30 хвилин до їди. Дози та тривалість лікування залежать від характеру захворювання та віку пацієнта. Для лікування грипу та ГРВІ (при неускладненому перебігу захворювання) сироп застосовувати протягом 5 днів. Для профілактики грипу та ГРВІ сироп застосовувати протягом від 1 до 4 тижнів в дозі, яка складає половину лікувальної дози. У разі виникнення бактеріальних ускладнень грипу та інших ГРВІ з метою нормалізації показників імунної системи сироп можна застосовувати протягом 4 тижнів і довше. **Діти.** ФлавоВір® застосовувати дітям від народження. **Показання.** Етіотропне лікування та профілактика ГРВІ; етіотропне лікування та профілактика грипу, у тому числі спричиненому вірусами пандемічних штамів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки у стадії загострення. Аутоімунні захворювання. **Побічні реакції.** Алергічні реакції: в осіб із підвищеною чутливістю можуть мати місце реакції гіперчутливості. Можуть виникати алергічні реакції, включаючи висипання, свербіж, набряк шкіри, кропив'янку, гіперемію шкіри. **З боку травної системи:** спостерігаються випадки шлунково-кишкових розладів – біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея (при наявності даних симптомів необхідно приймати сироп через 1,5-2 години після їди). У пацієнтів з хронічним гастроуденітом можливе загострення гастроуденіту, виникнення гастроєзофагеального рефлюксу (рефлюкс-езофагіту). **Загальні розлади:** можливе транзиторне підвищення температури тіла до 38 °С на 3-10-й день терапії препаратом, головний біль. У разі виникнення будь-яких небажаних реакцій необхідно звертатися за консультацією до лікаря.

Листопад 2022 року. Інформація про лікарський засіб для використання виключно у професійній діяльності працівниками медичної та фармацевтичної галузей і розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ТОВ «Науково-виробнича компанія «Екофарм»
Україна, 03045, м. Київ, вул. Набережно-Корчуватська, 136-Б
Тел/факс: +380 (44) 594 05 96
office@ecopharm.ua www.ecopharm.ua

Заявник (виробник). ТОВ «НВК «Екофарм».
Адреса виробничих потужностей.
Україна, 30070, Хмельницька обл., с. Улашанівка, вул. Шевченка, 116.

flavovir.ua

1. Рибалко С. Л. Вивчення механізмів дії біологічно активних речовин лікувальної субстанції Протефлазиду, 2010 р.
2. Рибалко С. Л. Про доклінічне вивчення нових (лікувальних) форм Протефлазиду на моделях вірусу грипу, 2006 р.
3. Знамєньська Т. К., Воробйова О. В. Сучасні аспекти профілактики та лікування грипу та ГРВІ у дітей // Современная педиатрия 6(86)/2017.
4. Токарчук Н.І. Використання Імунофлазиду для профілактики та лікування грипу і ГРВІ у дітей під час сезонного підвищення захворюваності // Токарчук Н.І., Старинець Л.С. // Современная педиатрия 1/2012. 5. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. Напрямок впровадження: віруси та вірусні інфекції. Антивірусна активність флавоноїдного препарату Протефлазид® // Укрмедпатентінформ, №80-2021. - 4 стр. 6. PubMed // Proteflazid® effectiveness for prevention and treatment of acute viral respiratory infections in the conditions of COVID-19 // pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34464364//2021.
7. Інструкція для медичного застосування препарату ФЛАВОВІР® зі змінами №1922 від 10.09.2021.





MyHeal

ПРОГРАМА ЗДОРОВОГО ЖИТТЯ ДЛЯ ЛІКАРІВ І ПАЦІЄНТІВ

MyHeal — принципово нова медична онлайн-система, орієнтована на профілактику для збереження здоров'я і співпрацю між пацієнтом та лікарем. Вона надає унікальні можливості — вбудовані системи скринінгу і моніторингу здоров'я, а також багатофункціональний особистий медичний архів, за допомогою якого саме пацієнт керує станом свого здоров'я, а сімейний лікар йому в цьому допомагає.

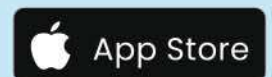
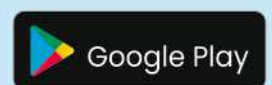
Система об'єднує весь сучасний інструментарій для ефективної роботи сімейного лікаря або клініки.

- ▶ **Максимально ефективне використання робочого часу лікаря.** Швидко та дистанційне надання медичних послуг, створення робочого графіку, запрошення пацієнта на консультацію або відповідь на його запит. Забезпечена функція розсилки для всіх пацієнтів або окремих груп одночасно ситуативних загальних медичних рекомендацій та онлайн-контролю стану здоров'я своїх пацієнтів.
- ▶ **Постійний та швидкий доступ до електронного медичного архіву пацієнта** — для аналізу історії призначень, контролю результатів аналізів і досліджень, у повному об'ємі або в динаміці за окремими показниками. Редагування планів скринінгу та моніторингу пацієнта з метою оцінки поточного стану його здоров'я. Завдяки зручному рубриктору доступ до медичного архіву пацієнта лікар має постійно та швидко.
- ▶ **Забезпечена система відеозв'язку для прийому пацієнтів онлайн** має функцію постійної та безстрокової архівації записів результатів консультацій. За необхідності лікар і пацієнт мають можливість переглядати онлайн-консультації, що відбулись.
- ▶ **Голосовий набір тексту:** лікар може надиктовувати діагноз, висновок консультації, рекомендації щодо лікування, — програма може надати готовий текст. Рутинна підготовка документації відійшла у минуле!

MyHeal може використовуватись клініками як медична інформаційна система — платформа оснащена модулями для роботи з державною електронною системою охорони здоров'я eHealth



Повнофункціональний
мобільний додаток



<https://myheal.com.ua>