



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



П ревен тивна М едицина

ТЕОРІЯ

І

ПРАКТИКА

4(8)/2024

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ ○ БІОБЕЗПЕКА ○ ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ○ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

ХАРАКТЕРИСТИКА ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ
ГЕПАТИТУ А В УКРАЇНІ (2015–2023 РР.)

ХЛАМІДІОЗИ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ НА ТЕРИТОРІЇ УКРАЇНИ

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ
ІНФЕКЦІЙ ТА ГРИПУ В СЕЗОНІ 2023–2024 РР.

ПРОТЕФЛАЗІД®

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

НОВИНКА

ВИГІДНА
ПРОПОЗИЦІЯ
для лікування
ГРВІ та грипу*



Флакон 10 мл



Флакон 30 мл

Флакон 50 мл

- ▶ **ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі)** — лікарський противірусний препарат **ПРЯМОЇ ДІЇ** (код АТХ J05A X)¹
- ▶ **ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі)** — **доведено противірусну дію на збудники ГРВІ, серед них й на збудника COVID-19 — коронавірус SARS-CoV-2^{1,2}**
- ▶ Інформація про специфічну противірусну 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 Протекфлазиду (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 Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та трави Війника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.) (1:1). Розчинник екстракції: етанол 96%.

Фармакотерапевтична група. Противірусні 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 противірусна дія препарату щодо вірусів герпесу, гепатитів, папіломавірусів, ВІЛ-інфекції, грипу та гострих респіраторних інфекцій.

Доведено, що механізм прямої противірусної дії полягає в інгібуванні вірусоспецифічних ферментів — ДНК- та РНК-полімераз, тимідинкінази, зворотної транскриптази, 3CL-протеази та нейрамінідази.

Протекфлазид:

• **інгібує активність 3CL-протеази коронавірусу SARS-CoV-2 та РНК-полімераз 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 противірусна дія препарату на пандемічний коронавірус людини SARS-CoV-2 — з високим ступенем пригнічення реплікації вірусу.**

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

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

Клінічні дослідження показали, що за умов щоденного прийому згідно з віковими дозами та схемами застосування препарат не чинить імунотоксичної дії та не викликає рефрактерності (гіперактивності) 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 типів; вірусами опістувального 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, уреаплазми тощо).

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

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

Спосіб застосування та дози. Перед використанням флакон необхідно збовтати.

Препарат дозується 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 опістувального 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 курси лікування препаратом проводять 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 °С 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 (різше — рівня білірубину). **Місцеві реакції:** при місцевому застосуванні можлива поява печіння, свербіж, сухість. У разі виникнення будь-яких небажаних реакцій необхідно звертатися за консультацією до лікаря.

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

Література: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі). 2. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. Напрям впровадження: віруси та вірусні інфекції. Антивірусна активність флавоноїдного препарату Протекфлазид® // Укрмедпатентформ, №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, симпозіумах з медичної тематики. Регістраційне посвідчення №ІА/4220/01/01. Термін дії необмежений. Наказ МОЗ України №1680 від 06.08.2021.



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

Технічний секретар
О. В. Мурашко

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Андрейчин М. А. (Тернопіль),
Виноград Н. О. (Львів),
Гриневич О. Й. (Київ),
Дикан І. М. (Київ),
Дьяченко П. А. (Київ),
Корнацький В. М. (Київ),
Луговський С. П. (Київ),
Люльчук М. Г. (Київ),
Подаленко А. П. (Харків),
Ракша-Слюсарєва О. А. (Київ),
Федорченко С. В. (Київ),
Чумак А. А. (Київ),
Tetyana Vasylyeva (California, US).

Превентивна медицина. Теорія і практика

Науково-практичний журнал

Видається щоквартально

№4 (8) / 2024 Р.

Свідцтво 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»

Зміст та склад редакційної колегії затверджено на за-
сіданні Вченої ради ДУ «Інститут епідеміології та інфек-
ційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»
25 листопада 2024 року протокол № 12.

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

- 2 Задорожна В. І., Сергєєва Т. А., Винник Н. П., Демчишина І. В.
*Характеристика епідемічного процесу гепатиту А в Україні
(2015–2023 рр.)*
Zadorozhna V. I., Serheieva T. A., Vynnyk N. P., Demchishina I. V.
*Characteristics of the epidemic process of hepatitis A in Ukraine
(2015–2023)*
- 12 Нехороших З. М., Голубятников М. І., Процишина Н. М., Джуртубаєва Г. М.,
Самойленко В. О., Маньковська Н. М., Загоруйко М. О.
Хламідіози різної етіології на території України
Nekhoroshykh Z. M., Holubiatnykov M. I., Protsyshyna N. M., Dzhurtubaieva G. M.,
Samoilenko V. O., Mankovska N. M., Zagoruyko M. O.
Chlamydia of various etiologies on the territory of Ukraine
- 24 Рудік В. А., Креницька Д. І., Голубятников М. І.
*Видовий склад та середовища розмноження кровосисних
комарів під час спалаху гарячки Західного Нілу в Києві та
околицях у 2024 році*
Rudik V. A., Krenytska D. I., Holubiatnykov M. I.
*Species composition and breeding habitats of blood-sucking
mosquitoes during the West Nile Outbreak in Kyiv and its environs
in 2024*
- 30 Задорожна В. І., Сергєєва Т. А., Шагінян В. Р., Винник Н. П.,
Демчишина І. В., Мурашко О. В.
*Епідеміологічна характеристика гострих респіраторних інфекцій
та грипу в сезоні 2023–2024 рр.*
Zadorozhna V. I., Shahinian V. R., Serheieva T. A., Vynnyk N. P.,
Demchishyna I. V., Murashko O. V.
*Epidemiological characteristics of acute respiratory infections and
influenza in the season 2023–2024*
- 40 Архипова М. А., Старосила Д. Б., Трохимчук Т. Ю., Порва Ю. І.,
Васильченко О. В., Жеребцова Е. М.
Ентеровіруси та їх чутливість до флавоноїдів
Arkhyova M. A., Starosyla D. B., Trokhymchuk T. Yu., Porva Yu. I.,
Vasylchenko O. V., Zherebtsova E. M.
Enteroviruses and their sensitivity to flavonoids
- 48 Чабан Т. В., Харитонюк Р. О., Гриневич О. Й., Бочаров В. М.,
Максимчук Г. В., Золотухіна Ю. О.
Флавовір® (капсули): ефективність при COVID-19
Chaban T. V., Kharitonyuk R. O., Hrynevych O. Yo., Bocharov V. M.,
Maksymchuk G. V., Zolotukhina Y. O.
Flavovir® (capsules): effectiveness in COVID-19
- 60 До ювілею Л. П. Нестеренка
До 90-річчя від дня народження Л. П. Нестеренка

Зміст затверджено на засіданні Вченої ради
ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського
НАМН України» 25 листопада 2024 року, протокол №12.

ISSN 2786 -7706 (print) ISSN 2786-8737 (online)

ХАРАКТЕРИСТИКА ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ ГЕПАТИТУ А В УКРАЇНІ (2015–2023 РР.)

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

²ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», Київ

Незважаючи на певні тенденції щодо зниження зареєстрованої захворюваності на гепатит А (ГА), проблема ГА продовжує залишатися актуальною.

Метою роботи було надання епідеміологічної характеристики ГА в Україні в допандемічний період та в сучасних умовах із визначенням тенденцій інтенсивності епідемічного процесу та існуючих факторів ризику.

Матеріали та методи. Захворюваність на ГА у динаміці в Україні розглядали з 1970 р., характеристики епідемічного процесу ГА оцінювали за трьома періодами: 2015–2019 рр. (передпандемічний період), 2020–2021 рр. (початок епідемії COVID-19), 2022–2023 рр. (продовження епідемії COVID-19 та військові дії). Використовували епідеміологічні та статистичні методи дослідження.

Результати. Найвища захворюваність на ГА в Україні зареєстрована в 1982–1983 рр. (відповідно 323,4 та 398,9 на 100 тис. населення) і в 1995–1996 рр. (302,7 та 288,3). Перший виражений спад захворюваності розпочався в 1997 р. (134,3 зі зниженням до 39,88 у 1999 р. та наступним піком у 2001 р. – 81,2). Надалі тенденція до зниження продовжувалася, найнижчий рівень зафіксовано в 2011–2012 рр. (відповідно 3,97 та 3,07). Найвищий і найнижчий показники за цей період відрізнялися в 130 разів. За 2015–2023 рр. сумарно було 17 463 випадки ГА, найбільше – у 2019 р. (3 172), найменше – у 2022 р. (281). Частка дорослих становила 66,66%. Із 2020 р. захворюваність різко зменшилася, і в 2020–2021 рр. її середній показник склав 1,89. Протягом 2022–2023 рр. відбулося зростання захворюваності (+116,1%), (1,62). У 2023 р. відбувся великий спалах із 333 захворілими. Виражений приріст захворюваності на ГА в Західній і Центральній частинах країни у 2022–2023 рр., найімовірніше, пов'язаний з інтенсивною міграцією населення. У 2019–2023 рр. серед захворілих дітей найбільша частка належала до вікових груп 10–14 (35,91%), 5–9 (30,90%) та 15–17 (22,51%) років. Співвідношення чоловіків і жінок у середньому дорівнювало 1,2:1. Найбільша частка хворих спостерігалась у віковій групі 25–49 років. За 2019–2023 рр. зареєстровано 55 спалахів із 321 випадком (5,27% від усіх захворілих). Ефективність дослідження проб абіотичних об'єктів на маркери вірусу ГА (HAV), зокрема стічних вод, в Україні виявилася низькою. Обговорюється питання вакцинопрофілактики ГА «за віком».

Ключові слова: гепатит А, вірус гепатиту А (HAV), захворюваність, епідеміологічний нагляд, вірусологічний моніторинг абіотичних об'єктів.

V. I. Zadorozhna¹, T. A. Serheieva¹, N. P. Vynnyk¹, I. V. Demchishina²

CHARACTERISTICS OF THE EPIDEMIC PROCESS OF HEPATITIS A IN UKRAINE (2015–2023)

¹SI "L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv

²SI "Center for Community Health of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv

Despite certain trends in reducing the registered incidence of hepatitis A (HA), the problem of HA continues to be relevant. **The purpose** of the work was to provide an epidemiological description of HA in Ukraine in the pre-pandemic period and in modern conditions, with the determination of trends in the intensity of the epidemic process and existing risk factors.

Materials and methods. The incidence of HA in dynamics in Ukraine was considered, starting from 1970, the characteristics of the epidemic process of HA were evaluated for 3 periods: 2015–2019 (pre-pandemic period), 2020–2021 (beginning of the COVID-19 epidemic), 2022–2023 (continuation of the COVID-19 epidemic and military operations). Epidemiological and statistical research methods were used.

The results. The highest incidence of HA in Ukraine was registered in 1982–1983. (respectively 323.4 and 398.9 per 100 thousand population) and in 1995–1996 (302.7 and 288.3). The first pronounced decline in morbidity began in 1997. (134.3 with a decrease to 39.88 in 1999 and the next peak in 2001 – 81.2). In the future, the downward trend continued, the lowest level was recorded in 2011–2012. (3.97 and 3.07, respectively). The highest and lowest indicators for this period differed by 130 times. For 2015–2023 there were a total of 17,463 cases of HA, the highest in 2019. (3172), the smallest – in 2022. (281). The share of adults was 66.66%. From 2020 the incidence decreased sharply, and in 2020–2021 her average was 1.89. In 2022–2023 there was an increase in morbidity (+116.1%), (1.62). In 2023 there was a large outbreak with 333 cases. A pronounced increase in the incidence of HA in the Western and Central parts of the country in 2022–2023 is most likely associated with intensive population

migration. In 2019–2023 among sick children, the largest share belonged to the age groups 10–14 (35.91%), 5–9 (30.90%) and 15–17 (22.51%). The average ratio of men to women was 1.2:1. The largest share of patients belonged to the age group of 25–49 years. For 2019–2023 55 outbreaks with 321 cases (5.27% of all cases) were registered. The effectiveness of the study of samples of abiotic objects on markers of the HA virus (HAV), in particular wastewater, in Ukraine turned out to be low. The issue of vaccine prevention of HA "by age" is discussed.

Key words: hepatitis A, hepatitis A virus (HAV), morbidity, surveillance, virological monitoring of abiotic objects.

Вірус гепатиту А (HAV) був відкритий S. M. Feinstone у 1973 р. [1], тоді як термін «гепатит А» (ГА) був уведений К. Krugman зі співавторами у 1967 р. [2]. HAV належить до родини Picornaviridae роду Hepatovirus. Для ГА характерним є фекально-оральний механізм передачі збудника, що пояснює спалаховий характер захворюваності. Крім того, треба пам'ятати й про можливість підтримки епідемічного процесу ГА через парентеральний механізм передачі [4].

Ця хвороба була відома з давніх часів під назвою «епідемічна жовтяниця», і в давнину вважалася «хворобою війн», оскільки саме під час війн спостерігалися найбільші підйоми її захворюваності. Описано її спалахи в Німеччині в 1629 р., у британській армії — у 1743 р., у Парижі під час франко-прусської війни — у 1870 р., в Японії під час війни з росією — у 1904 р., у середині XX сторіччя під час в'єтнамської та корейської воєн [4].

Якщо повернутися до сьогодення, то відкриття збудника ГА та здатність HAV розмножуватися в клітинній культурі сприяли створенню ефективних інактивованих вакцин, що навіть давало деяким дослідникам приводи для впевненості у швидкому подоланні цієї хвороби і навіть її ерадикації [5] на кшталт поліомієліту. Однак вакцинація не стала обов'язковою за віком, а захворюваність поступово знижувалася, особливо в розвинутих країнах, із підвищенням рівня санітарно-гігієнічних умов, водночас залишаючись тягарем для систем охорони здоров'я. За розрахунковими даними у світі, навпаки, кількість випадків ГА зросла з 1990 до 2019 рр. на 13,9% (із 139,54 млн до 158,94 млн випадків). Найбільш значне зростання тягаря хвороби було визначено для Азіатсько-Тихоокеанського регіону з високим рівнем доходу, Океанії та Австралазії — регіону, який об'єднує континент Австралію, острови Нової Зеландії, Нову Гвінею та декілька прилеглих тихоокеанських островів. За результатами, отриманими напередодні пандемії COVID-19, авторами [6] було зроблено висновок про несприятливу тенденцію, пов'язану з існуванням гіперендемічних регіонів щодо ГА і його поширенням у регіонах із низькою ендемічністю, про необхідність цілеспрямованих конкретних стратегій протидії ГА, таких як санітарні заходи, системи епіднагляду та вакцинація.

Якщо на початку 2000-х років захворюваність на ГА в Європі становила близько 10 випадків на 100 тис. населення [7], то впродовж 2015–2022 рр. у країнах Європейського Союзу/Європейської економічної зони (ЄС/ЄЕЗ) її показники змінювались у такий спосіб: 2,4 → 2,4 → 5,1 → 3,0 → 2,2 → 1,0 → 0,9 → 1,0 на 100 тис. населення [8]. Великий спалах ГА, викликаний вірусом генотипу IB, спостерігався в Європі в 2017–2018 рр., який непропорційно відносно інших контингентів населення

уразив чоловіків, що мали секс із чоловіками (ЧСЧ) [9]. Загальна кількість випадків ГА в країнах ЄС/ЄЕЗ (30 країн) у 2019 р. становила 11 370, а в 2021 р. — 3 864, і це була найменша їх кількість, починаючи з 2007 р. Зниження показників у 2020–2021 рр. зумовлено впливом пандемії COVID-19 на більшість інфекційних хвороб через низку причин (широкомасштабні протиепідемічні заходи, скорочення міжнародних поїздок; менша кількість соціальних взаємодій; зростання кількості людей з легкими симптомами, які не потрапляють до офіційної статистики; обмежені лабораторні потужності через перерозподіл ресурсів на COVID-19 тощо) [8]. Але вже в 2022 р. кількість зареєстрованих випадків збільшилася до 4 548 (1,0 проти 0,9 на 100 тис. населення в середньому за даними з 30 країн). Також у 2022 р. зросла частка випадків ГА, пов'язаних із подорожами (до 16,7%), порівняно з 2020–2021 рр. (11,7% та 8,4% відповідно), яка перевищила рівень 2019 р. (14,6%) [9]. Зміна тенденції в бік зменшення захворюваності на ГА в ЄС/ЄЕЗ розпочалася декілька десятиліть тому в скандинавських країнах, а нещодавно — у східних. При цьому треба звернути особливу увагу на той факт, що зниження захворюваності супроводжується зростанням частки населення, сприйнятливого до HAV [10, 11]. А це, безумовно, може розглядатися як ризик великих спалахів при завізі HAV із ендемічних територій або активації факторів його передачі.

Незважаючи на зниження захворюваності порівняно з початком XXI сторіччя, у світі щорічно реєструється понад 150–170 млн нових випадків ГА. HAV викликає гостру запальну реакцію в печінці, яка зазвичай проходить без хронічних наслідків. Однак до 20% пацієнтів мають затяжний або рецидивуючий перебіг, а <1% — гостру печінкову недостатність. Під час останніх спалахів у США показники госпіталізації та смертності становили >60% і ~1% відповідно. В Європі зберігається ендемічність ГА, що супроводжується періодичними спалахами. Кількість випадків та спалахів зменшилася серед дітей, але зросла в інших групах ризику, наприклад, серед ЧСЧ. Оскільки значна частка європейського населення сприйнятлива до HAV, рекомендують розширити стратегії вакцинації. Водночас летальність є значно нижчою, ніж у США, її показник за період 2010–2019 рр. становив 0,2%, а частка госпіталізації — 33,6% (47 000 випадків) [11, 12, 13]. Щодо загальної летальності при ГА, то ВООЗ за даними 2016 р. наводить показник 0,5%, а як приклад масштабного спалаху — спалах у 1988 р. у Шанхаї з кількістю захворюлих понад 300 000 [14]. Отже, проблема ГА продовжує залишатися актуальною.

В Україні функціонує система епідеміологічного нагляду за ГА, що дозволяє оцінити його епідеміологічні особливості та динаміку їх змін.

Метою роботи було надати епідеміологічну ха-

Передова стаття

рактеристику ГА в Україні в допандемічний період COVID-19 та в сучасних умовах із визначенням тенденцій інтенсивності епідемічного процесу, враховуючи існуючі фактори ризику.

Матеріали та методи. Матеріалами для епідеміологічного аналізу захворюваності на ГА в Україні та окремих регіонах, структури захворюваності за віком і статтю, структури шляхів передачі HAV та визначення збудника в абіотичних об'єктах були дані форм статистичної звітності ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» (ЦГЗ): №№ 1, 2 «Звіт про окремі інфекційні та паразитарні захворювання» за 2015–2023 рр.; 40-здоров «Звіт про роботу санітарно-епідеміологічної станції МОЗ» за 2017–2023 рр. Описова статистика для всіх змінних, пов'язаних з ГА, була надана у вигляді кількості випадків (n), частки (%) і загальної річної захворюваності на 100 тис. населення. Середню захворюваність оцінювали з 95% довірчим інтервалом (95% ДІ). Вікова захворюваність розраховувалася на 100 тис. населення в кожній віковій групі. Для аналізу спалахів ГА в Україні у 2019–2023 рр. використовували дані щотижневих звітів ЦГЗ «Ризики для громадського здоров'я» [15].

Захворюваність на ГА у динаміці в Україні розглядали з 1970 р., характеристику епідемічного процесу ГА оцінювали за трьома періодами: 2015–2019 рр. (передпандемічний період), 2020–2021 рр. (початок епідемії COVID-19), 2022–2023 рр. (продовження епідемії COVID-19 та військові дії).

Застосовували описово-оціночні (дескриптивні) та аналітичні підходи епідеміологічного методу дослідження в комплексі з методами математичної статистики. Кількісні зміни оцінювали за показником середнього темпу приросту/спаду захворюваності (Тсер.); вірогідність отриманих показників – за величиною довірчого t-критерію Стюдента для середніх та відносних показників (виявлені розбіжності вважали статистично значимими при альфа-ризик $\leq 0,05$); зв'язки між порівнюваними ознаками, їх спрямованість і силу – за показниками кореляції лінійної (r) та рангової (rs); силу кореляційного зв'язку оцінювали за шкалою Чеддока. Крім кореляційного, проводили також регресійний аналіз для встановлення сили та характеру зв'язку між окремими параметрами епідемічного процесу з визначенням коефіцієнту/індексу детермінації (R2). Розрахунки виконували на персональному комп'ютері за допомогою відповідних уніфікованих функцій програми Microsoft Office Excel.

Результати та їх обговорення. Якщо розглядати захворюваність на ГА в Україні за період 1970–2014 рр., то високі інтенсивні показники здебільшого спостерігалися на тлі різних за масштабами спалахів інфекції (рис. 1). Найвищі показники захворюваності на ГА зареєстровані в 1982–1983 рр. (відповідно 323,4 та 398,9 на 100 тис. населення) і в 1995–1996 рр. (302,7 та 288,3 на 100 тис. населення). Перший виражений спад захворюваності розпочався в 1997 р. (134,3 зі зниженням до 39,88 у 1999 р. та наступним піком у 2001 р. – 81,2). Надалі тенденція до зниження продовжувалася, і найнижчий рівень зафіксовано в 2011–2012 рр. (відповідно 3,97 та 3,07). Таким чином, найвищий і найнижчий показники за цей період відрізнялися в 130 разів.

В Україні в 1999–2003 рр. щорічно реєструвалося

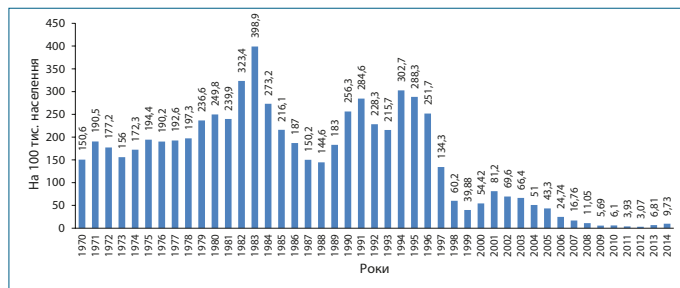


Рис. 1. Захворюваність на гепатит А, Україна, 1970–2014 рр.

20–40 тис. випадків ГА (39,88 – 81,2 на 100 тис. населення). Надалі почала спостерігатися тенденція до подальшого зниження захворюваності. Зокрема, протягом 2004–2007 рр. цей показник зменшився до 8–25 тис. На той час зазначені показники перевищували середньоевропейські в 1,6–5 разів. Найбільшу групу ризику становили діти вікових груп 7–14 та 3–6 років. Достатньо стабільною протягом багатьох років залишалася частка дітей серед захворілих (близько 30%) [3].

Епідемічний процес ГА в 2015–2023 рр. Показники і динаміка захворюваності в різних вікових та соціальних групах населення України. За період 2015–2023 рр. в Україні сумарно було зареєстровано 17 463 випадки ГА, а середній рівень захворюваності склав 4,58 (95% ДІ: 2,96–6,20) на 100 тис. населення. Максимальна кількість випадків ГА (3 172) реєструвалась у 2019 р., мінімальна (281) – у 2022 р. (рис. 2); розмах показників захворюваності становив 6,84 на 100 тис. населення.

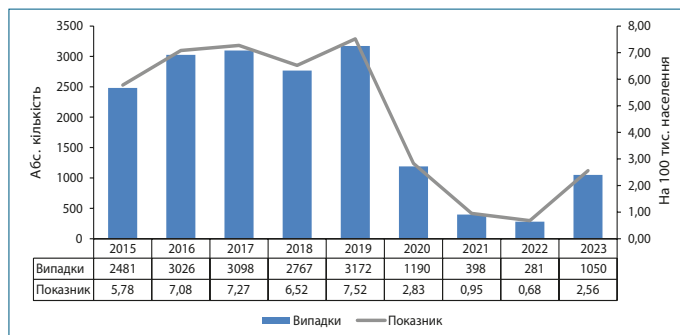


Рис. 2. Захворюваність на ГА в динаміці, Україна, 2015–2023 рр.

Протягом 5 допандемічних років середній багаторічний показник захворюваності на ГА дорівнював 6,83 на 100 тис. населення, спостерігалось помірне її зростання (Тсер.=+4,2% у середньому на рік). Починаючи з 2020 р. захворюваність різко знизилася, і в розпал епідемії COVID-19 (2020–2021 рр.) її середній показник склав 1,89 на 100 тис. при вираженому спаді (–99,5%). Протягом воєнних 2022–2023 рр. відбулося зростання захворюваності (+116,1%), але середній показник не сягнув рівня 2 попередніх років (1,62 на 100 тис. населення), а тим більше – показників допандемічного періоду. Це зростання відбулося здебільшого через спалах ГА у Вінницькій обл., де за період із 16 жовтня до 7 грудня 2023 р. було лабораторно підтверджено 333 випадки. На Вінниччині 31.10.2023 р. проголосили надзвичайну ситуацію, яка тривала до 07.12.2023 р. Також були зафіксовані спалахи ГА в інших регіонах, але за результатами епідрозслідувань, згідно з висновком МОЗ [15], не було встановлено епідемічного зв'язку між цими випадками на різних територіях.

У підсумку можна констатувати, що загалом по Україні у 2021–2022 рр. показники захворюваності на

ГА були зіставними з аналогічними в країнах ЄС/ЄЕЗ. Водночас протягом 5 допандемічних років захворюваність на ГА в Україні була вищою, ніж сумарно в європейських країнах у 1,4–3,4 раза.

Протягом окремих періодів 2015–2023 рр. середні багаторічні рівні захворюваності на ГА дітей віком від 0 до 17 років були у 2,3–1,98 раза вищими, ніж дорослих, а з-поміж окремих вікових груп дітей захворюваність була найвищою в групі 15–17 років, найнижчою – 0–1 рік (рис. 3).

До порівняння: в країнах ЄС/ЄЕЗ, зокрема у 2022 р., найвищі рівні захворюваності на ГА спостерігались серед дітей віком 5–14 років [9]. У США, за агрегованими даними CDC [16], у 2016–2020 рр. захворюваність

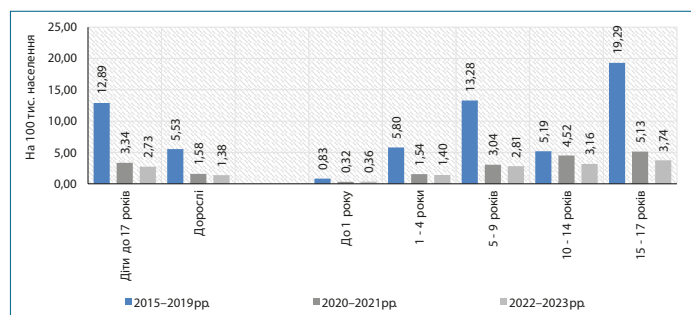


Рис. 3. Середні багаторічні показники захворюваності на ГА серед різних вікових груп населення за окремі проміжки часу

на ГА серед дітей віком 0–19 років коливалась в діапазоні від 0,3 до 0,9 на 100 тис. вікової групи, 20–39 років – від 1,8 до 22,4; 40–59 років – від 1,5 до 16,6; 60 років і старше – від 0,6 до 2,3 на 100 тис. населення відповідного віку. При цьому наголошується, що, оскільки у дітей, порівняно з дорослими, частіше розвивається легка або дуже легка форма ГА, може бути важко оцінити справжню кількість випадків інфекції в дитячих групах населення, а отже, дійсний рівень захворюваності [17, 18].

За нашими даними різниця в показниках захворюваності дітей до 1 року та підлітків віком 15–17 років сягала 23,2 раза в 2015–2019 рр., 16 разів – у 2020–2021 рр. та 10,4 раза – 2022–2023 рр. Щодо інших вікових груп дітей, то в окремі періоди часу їх «рейтинг» відрізнявся. Зокрема, у 2015–2019 рр. показники захворюваності збільшувались за віковими групами таким способом: 10–14 років → 1–4 роки → 5–9 років, тоді як у 2020–2021 рр. та 2022–2023 рр. – паралельно зі збільшенням віку: 1–4 роки → 5–9 років → 10–14 років. Отже, протягом 2020–2023 рр., попри спалах ГА восени 2023 р., захворюваність на ГА стабілізувалась на відносно низьких цифрах із найвищими показниками серед підлітків.

Кореляція між рівнями захворюваності дитячого й дорослого населення у 2015–2019 рр. у часі була негативною слабкою ($r = -0,07$), тоді як на тлі розвитку епідемічного процесу COVID-19 та військового стану (2020–2023 рр.), навпаки, прямою і вельми високої сили (0,99), із можливістю причинно-наслідкових зв'язків на рівні 97,38% ($R^2 = 0,97$). За територією показник кореляції вказував на наявність прямого високого зв'язку між порівнюваними параметрами, підтвердженням надійним індексом детермінації упродовж обох періодів часу ($r_s = 0,86$, $R^2 = 0,73$ та $r_s = 0,83$, $R^2 = 0,68$).

Із загальної кількості зареєстрованих у 2021–2023 рр. випадків ГА значна частка припадала на міське населення – в середньому 75,6%, що кореспондується з даними в інших країнах. Наприклад, у Польщі частка випадків ГА в міській місцевості в 2009–2022 рр. становила 77,4% [19]; у Південній Кореї також спостерігалась більш висока поширеність ГА в міських районах з високою щільністю населення [20]. Водночас у Китаї процес урбанізації здебільшого пов'язаний зі зниженням захворюваності на ГА завдяки комплексному покращенню санітарних умов [21]. Гетерогенність даних щодо зв'язку між урбанізацією та поширенням ГА може бути пов'язана з різними факторами, які відіграють провідну роль у поширенні HAV у конкретній популяції в країнах із різним рівнем доходу [20], оскільки ендемічність ГА корелює з соціально-економічним рівнем і гігієнічними стандартами в даній популяції [22]. Також треба враховувати, що в багатьох країнах, зокрема і в Україні, кращий доступ до комплексу медичних послуг, включаючи діагностику, є в міських районах, а отже, не можна виключити недооцінку поширеності ГА в сільській місцевості, що було показано у відповідному польському дослідженні [19].

Щодо захворюваності на ГА міського та сільсько-го населення в Україні, то в 2021 та 2023 рр. її рівні серед сільського населення були нижчими в 1,3 та 1,6 раза відповідно (рис. 4), натомість у 2022 р. навпаки – у 1,3 раза вищими. Аналогічні закономірності були і щодо захворюваності дітей до 17 років. Це може бути пов'язано з активними внутрішніми міграційними процесами, що відбувалися в Україні на першому році широкомасштабної агресії рф.

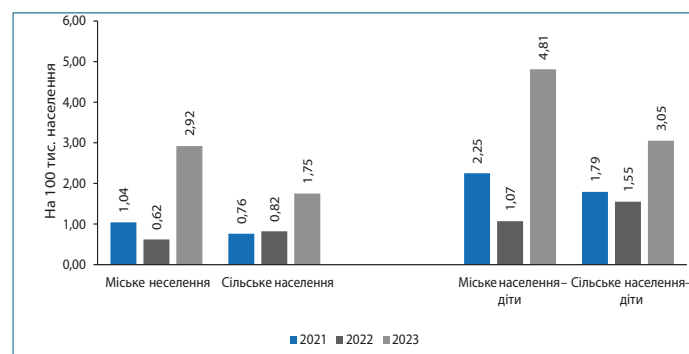


Рис. 4. Захворюваність на ГА міського і сільського населення, 2021–2023 рр., Україна

Серед сільського населення загалом та серед дитячого сільського населення захворюваність на ГА в цілому по Україні виражено зростала (відповідно $T_{сер.} = +44,6\%$ та $+29,6\%$ у середньому на рік). Серед міського населення ця тенденція була більш вираженою: $+61,6\%$ (все населення) та $+47,2\%$ (діти віком до 17 років). Звісно, це зростання певною мірою зумовлене спалахом ГА наприкінці 2023 р. і було характерним не для всіх адміністративних територій.

Захворюваність на гепатит А в регіонах України.

У допандемічні 2015–2019 рр. найвищі середні багаторічні показники захворюваності на ГА реєструвались у західних регіонах країни, найнижчі – у східних; водночас на заході та півночі спостерігався виражений спад захворюваності, а на іншій території, навпаки, зростання (табл. 1).

Передова стаття

Таблиця 1. Середні багаторічні показники та темп приросту/спаду захворюваності на ГА по територіях України 2015–2023 рр.

Територія України	Захворюваність, на 100 тис. населення	Тсер., % (інтерпретація)
2015–2019 рр.		
Захід*	9,02	-22,6 (виражений спад)
Північ**	7,86	-8,7 (виражений спад)
Схід***	2,98	+44,8 (виражене зростання)
Центр****	4,27	+23,9 (виражене зростання)
Південь*****	7,81	+29,9 (виражене зростання)
2020–2021 рр.		
Захід*	1,47	-23,2 (виражений спад)
Північ**	2,94	-137,4 (виражений спад)
Схід***	1,74	-119,5 (виражений спад)
Центр****	1,85	-67,4 (виражений спад)
Південь*****	1,55	-122,4 (виражений спад)
2022–2023 рр.		
Захід*	3,13	+84,5 (виражене зростання)
Північ**	0,87	+53,4 (виражене зростання)
Схід***	0,25	-66,0 (виражений спад)
Центр****	3,00	+169,3 (виражене зростання)
Південь*****	0,19	+46,7 (виражене зростання)

Примітка:
 * Волинська, Закарпатська, Івано-Франк., Львівська, Рівненська, Тернопільська, Хмельницька, Чернівецька області;
 ** Житомирська, Київська, Сумська, Чернігівська області, м. Київ;
 *** Донецька, Луганська, Харківська області;
 **** Вінницька, Дніпропетровська, Кіровоградська, Полтавська, Черкаська області;
 ***** Запорізька, Миколаївська, Одеська, Херсонська області.

У 2020–2021 рр. північні регіони демонстрували найвищі рівні захворюваності, а західні – найнижчі при вираженому спаді по всіх територіях України. Захворюваність на ГА у 2022–2023 рр. була найбільшою знову в західних областях, натомість найменшою – на півдні, і окрім східних територій для всіх інших було характерним виражене її зростання.

На західних територіях найвищі середні багаторічні рівні захворюваності протягом всього періоду спостереження реєструвалися в Закарпатській обл. (35,96; 5,27 та 15,37 на 100 тис. населення), найнижчі в 2015–2019 та 2020–2021 рр. були в Чернівецькій (0,71 та 0,22 відповідно), а в 2022–2023 р. – у Хмельницькій обл. (0,33).

На півночі країни за рівнями захворюваності в 2015–2019 та 2022–2023 рр. лідував Київ (15,72 та 1,43 на 100 тис. населення відповідно), а найменші рівні були в Сумській обл. (2,43 та 0,29); у 2020–2021 рр., під час інтенсивного розвитку епідемічного процесу COVID-19, найвищі показники реєструвалися в Чернігівській обл. (6,74), найнижчі – у Житомирській (1,27). На сході найнижчі рівні постійно фіксувалися в Луганській (0,02–0,47, враховуючи нульову звітність у 2023 р.), найвищі – у Харківській обл. (0,48–7,44).

У центральних та південних регіонах у 2015–2019 та 2020–2021 рр. захворюваність була найвищою відповідно в Полтавській (6,24 і 3,46) та Одеській обл. (20,57 та 2,72), у 2022–2023 рр. – у Вінницькій (12,44) та Миколаївській (0,23). Найнижчі її рівні у центрі у 2015–2019 рр. та 2022–2023 рр. спостерігались у Кіровоградській (3,03 та 0,22), у 2020–2021 рр. – у Вінницькій (0,61) обл., на півдні країни протягом усіх 3 періодів – у Запорізькій обл. (1,98, 0,97 та 0,30 відповідно), а з Херсонської обл. протягом 2022–2023 рр. не надходило повідомлень щодо випадків ГА.

Виразений приріст захворюваності в західній і центральній частинах країни у 2022–2023 рр. найімо-

вірніше пов'язаний з інтенсивною міграцією населення як зовнішньою, так і внутрішньою.

Регіональна нерівномірність захворюваності на ГА характерна і для інших країн. Зокрема, за даними ECDC, у 2022 р. показники захворюваності були найвищими в Угорщині (5,5 на 100 тис. населення), Хорватії (5,3), Румунії (4,8) та Болгарії (4,4), і на ці країни припадало 36% від усіх зареєстрованих випадків, тоді як в решті країн ЄС/ЄЕЗ (67%) рівень захворюваності становив <1 на 100 тис. населення [9].

Сезонний розподіл захворюваності на ГА оцінювали за 3 останні роки (2021–2023 рр.) (рис. 5). Її сезонні коливання відрізнялись у 2021 р. та 2022–2023 рр.

У 2021 р. найбільша частка зареєстрованих випадків ГА припадала на початок року (січень–лютий, 34,81%) та на осінь (вересень–жовтень, 20,49%), а найменша – на травень–квітень (6,91%) та листопад–грудень (8,40%). Натомість у 2022–2023 рр. спостерігалась чітка сезонність, що припадала на IV квартал року (жовтень–грудень) – 39,15% та 70,23% відповідно, з найменшою часткою випадків у 2022 р. у лютому–березні (2,49%), у 2023 р. – у січні–травні (2,42%).



Рис. 5. Сезонний розподіл захворюваності на ГА (у показниках на 100 000 населення), 2021–2023 рр., Україна

За даними ECDC, у країнах ЄС/ЄЕЗ захворюваність на ГА зазвичай має виражену сезонність із піком у період з вересня до листопада, і щороку сезонні зростання захворюваності більшого/меншого масштабу розпочинаються наприкінці літа [9, 11], отже можна сказати, що сезонність ГА в Україні здебільшого відповідає такій в країнах ЄС/ЄЕЗ. Але кількість незареєстрованих випадків ГА невідома, що потенційно може вплинути на сезонні коливання рівнів захворюваності [23].

Структура захворюваності за віком і статтю. Протягом 2015–2023 рр. більшість випадків ГА реєструвалися серед дорослих, що відповідає цій особливості ГА, яка була характерною і в попередні роки. Їх частка від загальної кількості хворих у середньому становила 66,69% (95% ДІ: 64,18–69,20) проти 33,31% (30,80–35,82) дітей віком від 0 до 17 років. У 2015–2019 рр. спостерігалось виражене зменшення частки дитячого населення з-поміж хворих на ГА (–6,6% у середньому на рік), після чого у 2020–2021 рр. вона збільшилась (Тсер. = +10,5%), а в наступні 2022–2023 рр. знову намітилась тенденція до зменшення (–3,1%, темп помірний).

В окремих вікових групах дітей найбільша частка випадків ГА припадала на вікову групу 10–14 років, далі – 5–9 років → 15–17 → 1–4 → 0–1 рік (табл. 2). Спостерігалось виражене зростання частки дітей 1-го року життя у структурі хворих на ГА дітей на тлі помірного спаду частки вікової групи 1–4 роки та стабільної тенденції серед інших дітей.

Таблиця 2. Вікова структура захворюлих на ГА дітей (середній багаторічний показник) та тенденція щодо її змін, Україна, 2019–2023 рр.

Вікові групи, роки	Частка від захворюлих, % (95% ДІ)	Тсер., % (інтерпретація)
0–1	0,45 (0,27–0,63)	+5,3 (виражене зростання)
1–4	10,26 (9,39–11,13)	-3,6 (помірний спад)
5–9	30,90 (29,23–32,57)	0,01 (стабільна тенденція)
10–14	35,91 (33,75–38,07)	0,45 (стабільна тенденція)
15–17	22,51 (21,23–23,79)	0,80 (стабільна тенденція)

У країнах ЄС/ЄЕЗ у 2022 р., як і в попередні роки, найбільша частка випадків ГА припадала на дітей віком 5–14 років – 20% [9].

У 2021–2023 рр. в Україні у сільській місцевості частка дітей серед хворих на ГА (39,48%) була достовірно вищою, ніж серед мешканців міст: $(39,48 \pm 3,29)\% \leftrightarrow (31,93 \pm 1,62)\%$ ($t=2,06$, $p=0,039762$ при $t_{\text{крит.}}$ Стюдента=1,972 для рівня значущості $\alpha=0,05$). Відповідно, серед захворюлого сільського населення була достовірно меншою частка дорослих – 60,52% $\leftrightarrow$ 68,07%. За 3 останні роки спостерігалось виражене зростання частки захворюлих на ГА дітей в сільській місцевості (+10,5% у середньому на рік) на тлі її помірного зменшення в містах (-3,1%) і, відповідно, протилежні тенденції щодо відсотка хворих дорослих як в селах, так і в містах.

За період 2017–2022 рр. було проаналізовано вікову структуру захворюлих на ГА в розрізі біологічної статі з урахуванням таких вікових груп: 0–14 років, 15–24 роки, 25–49 років, 50 років і старше. Частка чоловіків серед випадків ГА була достовірно більшою ($t=11,28$, $p=0,0000001$, $t_{\text{крит.}}=2,228$), ніж жінок: 53,75% (51,58–55,92) $\leftrightarrow$ 46,25% (44,08–48,42). Співвідношення чоловіків і жінок у середньому дорівнювало 1,2:1. У динаміці аналізованих 6 років тенденція щодо збільшення/зменшення частки чоловіків/жінок була стабільною. Майже подібний статевий розподіл випадків ГА є характерним і для країн ЄС/ЄЕЗ: у 2022 р. 57,3% випадків припадали на чоловіків і 42,7% – на жінок, із їх співвідношенням 1,3:1. При цьому рівень захворюваності на ГА чоловіків був дещо вищим, ніж жінок у всіх вікових групах, і особливо 15–24 та 25–44 роки [9]. В Україні, за наявними даними МОЗ, на сьогодні неможливо оцінити інтенсивні показники захворюваності у статевому розподілі за віковими групами.

Найбільша частка хворих на ГА припадала на осіб віком 25–49 років, як чоловіків, так і жінок, найменша – на осіб віком 50 років і старше (рис. 6). Відмічалось виражене зростання серед хворих частки чоловіків (Тсер.=+10,3%) і жінок (+7,8%) віком 50+ на тлі помірної тенденції щодо осіб іншого віку обох статей. У країнах ЄС/ЄЕЗ у 2022 р. майже третина випадків ГА припадала на дорослих старше 44 років [9].

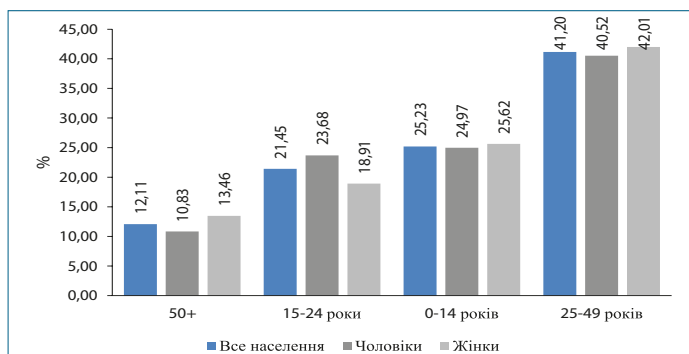


Рис. 6. Структура захворюлих на ГА за віком і статтю (середні багаторічні показники), 2017–2022 рр., Україна

Треба підкреслити, що попри те, що HAV (на відміну від HBV і HCV) не викликає стійкого ураження печінки (за сучасним рівнем знань), однак у людей похилого віку ГА може призвести до розвитку важкого фульмінантного гепатиту з ризиком летальної печінкової недостатності [17], що трапляється менш ніж у 1% випадків ГА [24], і літні люди мають підвищений ризик важкого перебігу захворювання, госпіталізацій і, рідко, смерті [23].

Спалахи гепатиту А. Незважаючи на десятиліття вдосконалення заходів санітарії, гігієни та впровадження вакцинації, ГА продовжує поширюватися у всьому світі, зокрема викликаючи численні спалахи. Спалахи ГА в Україні проаналізовані за матеріалами ЦГЗ за період 2019–2023 рр. Загалом було зареєстровано 55 спалахів ГА із 321 випадком, що становить 5,27% від усіх хворих на ГА за цей час. Такий низький показник захворюлих під час спалахів найімовірніше є наслідком їх недореєстрації, оскільки натепер функції проведення епідрозслідування покладено на сімейних лікарів. Для порівняння, у Сербії загальна кількість захворюлих під час спалахів у 2012–2021 рр., становила близько однієї п'ятої (21,9%) від усіх зареєстрованих випадків ГА [25]. В Україні при 21 спалаху (38,2%) не було можливості оцінити кількість дітей, тоді як у решти, до яких були залучені 214 осіб, кількість захворюлих дітей склала 116 (54,2%), а співвідношення дітей і дорослих дорівнювало 1,2:1.

34 спалахи (61,8%) можна віднести до невеликих сімейних, в яких найімовірніше реалізація фекально-орального механізму передачі збудника відбувалася при тісному контакті членів родини (32 спалахи) або мешканців гуртожитків (2 спалахи). Під час цих спалахів захворіло 159 осіб (від 3 до 10, у середньому 4,7 особи/спалаху), і більшість припадала на родини, для яких були доведені погані/незадовільні санітарні умови проживання.

Визначено ще 2 групи спалахів: ті, що виникли в навчальних дитячих закладах, як шкільних, так і дошкільних (16 спалахів, 29,1%), при яких сумарно зареєстровано 76 випадків ГА (від 3 до 17 осіб на спалах); і такі (3, 5,5%), для яких доведено недотримання санітарно-протиепідемічного режиму. В обох цих групах не було доведено ні харчового, ні водного шляху передачі, і найбільш ймовірним фактором був побутовий контакт із інфікованою людиною. Також зареєстровано 1 спалах (1,8%) із 3 захворюлими, зокрема 2 дітьми, після повернення з неорганізованого відпочинку (Єгипет).

Окремо треба сказати про останній великий спалах ГА у Вінницькій обл., котрий охопив значну кількість людей на різних локаціях (учні і працівники навчальних закладів, студенти, вчителі, медичні працівники тощо) без доведеного шляху і факторів передачі збудника інфекції та з невизначеним епідеміологічним зв'язком між випадками. Між першим випадком ГА, постановкою діагнозу і оголошенням спалаху минув 1 міс., що не дозволило вчасно провести епідеміологічне розслідування та проводити відповідні протиепідемічні та профілактичні заходи. Натепер ситуація також ускладнюється можливістю надання сімейними лікарями медичної допомоги дистанційно, що утруднює диференційну діагностику, оскільки виявити і оцінити іктеричність шкіряних покривів, склер при такому спо-

Передова стаття

собі неможливо. Спалах ГА у Вінницькій обл. у 2023 р. підкреслив недостатню готовність сімейних лікарів та епідеміологічної служби щодо цієї інфекції.

У помісячному розподілі більшість спалахів ГА зареєстровано в жовтні та вересні (рис. 7), на які припадало 18,2% від усіх спалахів у 2019–2023 рр. Суттєвих відмінностей в їх сезонності за аналізовані роки не встановлено.

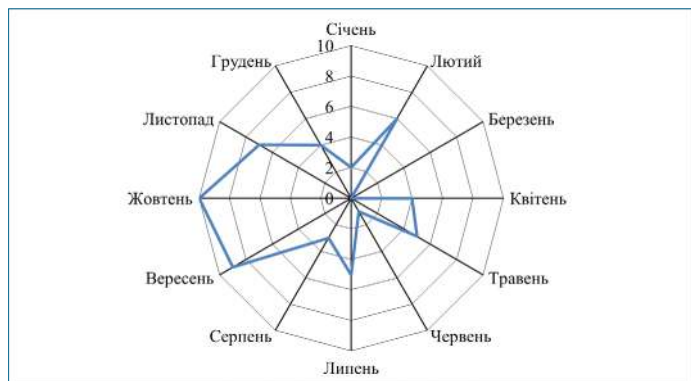


Рис. 7. Сезонний розподіл спалахів ГА в Україні у 2019–2023 рр. (абсолютна кількість)

Попри суттєве зменшення тягаря HAV-інфекції в глобальному масштабі та існування вакцинопрофілактики ГА в низці країн, на сьогодні зберігаються передумови для виникнення спалахів, передусім у вразливих групах населення: мандрівників (особливо в країни з високою ендемічністю ГА – Центральна та Південна Америка, Африка, Азія); нещодавно усиновлених дітей з ендемічних країн та контактних із ними осіб; ЧСЧ; безпритульних; ЛЖВ; людей, які вживають наркотики (як ін'єкційні, так і неін'єкційні) [16, 26, 27], звідси, з урахуванням специфіки та рівня розвитку конкретної території. Окрім ризиків спалахів у тих ендемічних країнах, які переходять від високої до середньої ендемічності, існують і з'являються нові ризики спалахів і в промислово розвинених країнах через глобалізацію, розширення міжнародних подорожей тощо [27].

Останніми роками в Європі, Азії, Латинській Америці та Північній Америці було зареєстровано великі спалахи ГА, серед ЧСЧ, а епідеміологічні дослідження показали передачу збудника і не лише в межах країн, а між країнами та навіть континентами [28, 29].

Треба наголосити на тому, що вакцинація є високоефективним засобом швидкої локалізації спалахів ГА, зокрема тих, які мають водний шлях передачі, що за короткий проміжок часу збільшує їх масштабність із наступною тривалістю в часі через приєднання інших факторів і шляхів передачі збудника. Нами на прикладі швидкої локалізації великого спалаху ГА в Луганській обл. було доведено ефективність застосування навіть 1 дози вакцини проти ГА [30, 31].

Моніторинг абіотичних об'єктів як факторів ризику передачі HAV. Абіотичні об'єкти, у більшості випадків вода і харчові продукти, є факторами передачі HAV. Тому вірусологічний моніторинг за ними є складовою епідеміологічного нагляду за ГА, який при належному його функціонуванні

дозволяє не тільки своєчасно визначати контаміновані об'єкти, але й оцінювати інтенсивність епідемічного процесу завдяки визначенню опосередкованої активності циркуляції HAV серед населення та вчасно застосовувати протиепідемічні та профілактичні заходи.

За 2017–2022 рр. сумарно було проведено 21 658 досліджень проб об'єктів довкілля з метою виявлення маркерів HAV і отримано 204 позитивні результати – $(0,94 \pm 0,07)\%$. Кількість досліджень зменшувалась рік у рік, що особливо помітно у 2023 р. (рис. 8), при цьому в 3 допандемічні роки (2017–2019 рр.) спад був вираженим ($T_{\text{сер.}} = -11,8\%$), у

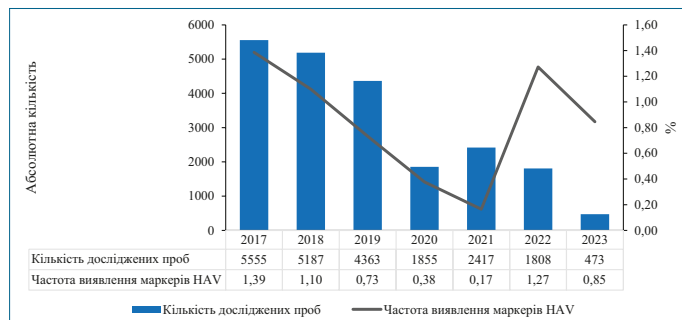


Рис. 8. Динаміка визначення маркерів HAV у пробах з абіотичних об'єктів, Україна, 2017–2023 рр.

2020–2021 рр. тенденція діаметрально змінилась (+26,3% в середньому на рік), а в 2022–2023 рр. спостерігався максимальний за аналізований період спад кількості досліджень на маркери HAV-інфекції (–117,1%) на тлі зростання показника виявлення HAV.

Частота виявлення маркерів була найнижчою в 2020–2021 рр. (0,26%), найвищою – у 2022–2023 рр. (1,18%); максимальні значення фіксувались у 2017 р. та 2022 р. (1,39% та 1,27% відповідно). Водночас виражений спад частоти виявлення маркерів HAV спостерігався в перші 2 роки епідемії COVID-19. 3-поміж об'єктів довкілля найчастіше досліджували проби питної води – 45,58 (95% ДІ: 34,98–56,18), господарчо-побутових стічних вод (СВ) – 17,69% (13,81–21,57), води відкритих водоймищ – 17,27% (12,44–22,10) та СВ інфекційних стаціонарів – 18,80% (5,93–19,67).

Частота виявлення маркерів HAV протягом всього аналізованого періоду була вищою при дослідженні проб СВ інфекційних стаціонарів, нижчою – проб питної води (рис. 9). У пробах продуктів харчування, ґрунту та змивів із поверхонь маркери HAV не були виявлені, що свідчить про низьке інформативне значення їх досліджень в Україні, хоча ECDC наголошує на необхідності розширення епіднагляду для виявлення та розслідування спорадичних і кластерних випадків, можливо пов'язаних із харчовим шляхом передачі HAV [32].

Той факт, що позитивні маркери HAV виявлялися частіше в пробах води відкритих водоймищ порівняно з пробами господарсько-побутових СВ найімовірніше пов'язаний з підвищеною увагою до цих об'єктів у 2023 р. у зв'язку з катастрофою на Каховській ГЕС та більш високою їх контамінацією в той період.

Загалом наведені дані свідчать про менші рів-

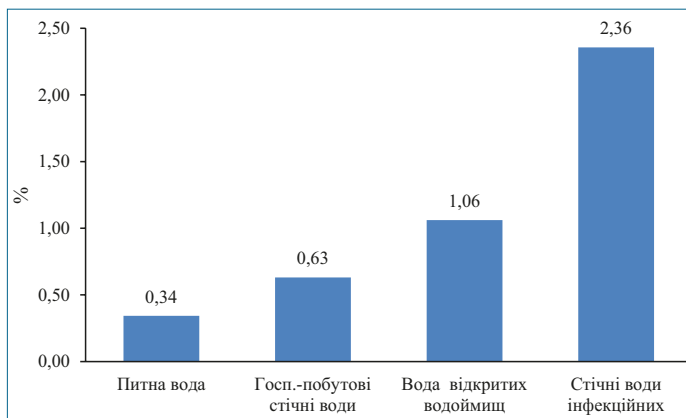


Рис. 9. Частота виявлення маркерів HAV при дослідженні проб об'єктів довкілля, середній багаторічний показник, Україна, 2017–2023 рр.

ні виявлення маркерів HAV, принаймні у водних об'єктах України, порівняно з усередненими показниками для країн із різним рівнем доходу. Зокрема, за даними метааналізу щодо поширеності маркерів ГА у водних об'єктах за 34 роки (1986–2020 рр.), у середньому частота їх виявлення становила 16,7%, коливаючись від 0,3% до 31,5% у різних об'єктах. У неочищених СВ вона дорівнювала 31,5%, в очищених – 18,0%, у поверхневих водах – 15,0%, у підземних – 2,4%, у питній воді – 0,4%, в інших типах води – 8,5%. Достовірно вищим цей показник був в Африці (31,8%), потім на територіях Східного Середземномор'я (23,7%) і Америки (20,0%). Вищою поширеність була в країнах із низьким рівнем доходу (29,0%, у країнах із високим рівнем доходу – у понад вдвічі меншою (10,8%)) [33]. У даному випадку показники з Україною співпадали тільки у питній воді.

В одному із міст Аргентини при вірусологічному спостереженні за СВ протягом 2017–2022 рр. антиген HAV виявляли в 2,9%–56,5% досліджених проб залежно від року і місця їх забору. Найвищі показники зареєстровані в 2017 (30,0%), 2018 (41,7%) та 2022 (56,5%) рр., що збігається з найбільшою кількістю зареєстрованих випадків ГА [34]. Цікавими є дані, отримані в Ізраїлі в 2019–2022 рр.: 158 осіб і 12,9% проб СВ були позитивними на HAV. 98,4% хворих не були щеплені. Найбільшу кількість випадків ГА та позитивних проб було виявлено в 2019 р. (84 випадки, 30% проб стічних вод). У 2020 р., під час обмежувальних заходів, пов'язаних із COVID-19, ці показники становили відповідно 24 та 4,3%, залишаючись низькими і в 2021–2022 рр. (31, 13,2% та 19, 4,2%). Підкреслюється, що комбіноване клінічне та екологічне спостереження є оптимальним для моніторингу HAV [35].

Дослідження, проведені в 40 штатах США (вересень 2023–червень 2024 рр.), виявили 13,76% контамінованих HAV проб СВ, що корегувало з даними про випадки ГА. У районах із вищим за середній рівень безпритульності ймовірність виявлення HAV у СВ збільшувалася на 48%, тоді як у районах із вищим середнім рівнем смертності від передозування наркотиків – на 14%. Автори підкреслюють можливість більш швидкого виявлення HAV у СВ, ніж будуть виявлені клінічні випадки, що дозволяє впрова-

джувати цілеспрямовані заходи, зокрема кампанії вакцинації [36].

Виходячи із аналізу даних щодо контамінації СВ HAV в Україні та інших країнах світу, можна говорити про значно нижчу ефективність цих досліджень в Україні. Хоча, як зазначалося вище, ця складова епідагляду повинна бути однією з провідних для того, щоб працювати на випередження та попередження спалахів. Ураховуючи велику територію України, неоднакову інтенсивність епідемічного процесу ГА в різних регіонах, задачею наступної нашої роботи буде провести аналіз захворюваності на ГА по адміністративних регіонах у зіставленні з даними вірусологічного моніторингу абіотичних об'єктів, оскільки усереднені дані із дослідження проб з абіотичних об'єктів не дозволяють визначити їх дійсну інформативність у тому чи іншому регіоні.

Також ще раз треба наголосити на ризиках, пов'язаних із продуктами харчування. Ягоди, салати із зеленого листя та двостулкові молюски, які часто вживають необробленими, є найпоширенішими харчовими факторами передачі, пов'язаними зі спалахами ГА. Готові до вживання страви, контаміновані виробниками харчових продуктів або з використанням контамінованих інгредієнтів (наприклад, ягід на тістечках), також можуть спричинити спалахи, так само, як фініки, заморожені ягоди, сушені помідори. Через складність ланцюгів постачання харчових продуктів і довгий інкубаційний період ГА (в середньому близько 30 днів) часто важко ідентифікувати фактичний об'єкт контамінації [37].

Впродовж обговорення результатів досліджень об'єктів довкілля та з метою підкреслити їх значення як факторів передачі HAV, наведемо дані щодо стійкості HAV у різних водних середовищах. Зокрема, він може залишатися інфекційним у водопровідній воді близько 60 днів, у річковій – >6 тижнів, у ґрунтовій – >8 тижнів, у морській воді – близько 30 тижнів [38, 39]; може зберігати життєздатність при процесах виробництва харчових продуктів, які використовуються для інактивації бактеріальних збудників [40]; стійкий до низького рН, до нагрівання (60 °C, 60 хв.), до мінусових температур, може зберігатися в фекаліях і ґрунті протягом тривалого періоду [41]. При цьому виділення HAV із фекаліями починається за 1–2 тижні до клінічного прояву хвороби і зазвичай триває від 1 до 3 міс. [16, 41, 42], а у разі рецидиву ГА виділення може тривати до 11 місяців. За даними, агрегованими в роботі [43], концентрація HAV у муніципальних СВ коливається в межах від $1,20 \times 10^5$ до $8,90 \times 10^5$ копій геному/л, у 66,67% проб неочищених стоків визначався активний вірус, а в пробах активного мула – у 16,67%.

Зважаючи на отримані результати при аналізі в динаміці епідемічної ситуації щодо ГА в Україні, треба відмітити наступне. При загальній тенденції до підвищення захворюваності на ГА після пандемії COVID-19, в Україні на тлі військових дій ця інфекція набуває вираженої актуальності, особливо якщо згадати, що вона була однією з хвороб,

що ще в давнину супроводжувала людство під час війн. Також, ураховуючи зростання сприйнятливості населення в розвинутих країнах до ГА через зниження природного специфічного імунітету, зниження захворюваності дитячого населення на тлі існування у світі ендемічних країн з високим рівнем захворюваності, постійну ймовірність «завізних» випадків, подальший ризик епідемічних спалахів та існування ефективної вакцини назріло питання введення до Календаря щеплень «за віком» вакцинації проти ГА.

Висновки.

1. Протягом 5 допандемічних років COVID-19 (2015–2019 рр.) середній багаторічний показник захворюваності на ГА дорівнював 6,83 на 100 тис. населення з тенденцією до помірного зростання. Починаючи з 2020 р., захворюваність різко зменшилася, і в розпал епідемії COVID-19 (2020–2021 рр.) цей показник склав 1,89 на 100 тис. при вираженому спаді (–99,5%). Протягом воєнних 2022–2023 рр. відбулося зростання захворюваності (1,62 на 100 тис., +116,1%), а в 2023 р. – у 3,8 раза проти 2022 р. Рівні захворюваності різко відрізнялися за адміністративними регіонами.

2. Протягом всього періоду спостереження (2015–2023 рр.) частка дорослих від загальної кількості хворих у середньому становила 66,69% (95% ДІ: 64,18–69,20). Період 2015–2019 рр. характеризувався вираженим зменшенням частки дітей (–6,6% у середньому на рік), 2020–2021 рр. – зростанням ($T_{\text{сер.}} = +10,5\%$), 2022–2023 рр. – тенденцією до зменшення (–3,1%, темп помірний).

3. Протягом 2019–2023 рр. було зареєстровано 55 спалахів ГА із 321 випадком, що становить лише 5,27% від усіх хворих на ГА. Такий низький показник може свідчити про неповну реєстрацію спалахів. 61,8% спалахів були віднесені до невеликих сімейних, 29,1% виникли в навчальних дитячих закладах, 1 сімейний спалах був пов'язаний з туризмом. Спалах ГА у Вінницькій обл. у 2023 р. показав відсутність готовності сімейних лікарів та епідеміологічної служби щодо цієї інфекції.

4. Частота виявлення контамінації HAV проб абіотичних об'єктів була максимальною в 2017 та 2022 рр. (1,39% та 1,27% відповідно). Високий показник у 2022 р. на тлі найнижчої захворюваності за весь період спостереження (0,68 на 100 тис. населення) свідчить про виражену гіподіагностику ГА в 1-й рік війни. Низька частота виявлення маркерів HAV у господарсько-побутових СВ та СВ інфекційних стаціонарів порівняно з іншими країнами свідчить про необхідність підвищення ефективності вірусологічного моніторингу абіотичних об'єктів.

5. Зважаючи на помірну ендемічність України щодо ГА та тенденції до зростання сприйнятливості населення в європейських країнах, існує постійний ризик спорадичних випадків та спалахів цієї інфекції при погіршенні санітарних умов, що трапляються в Україні через широкомасштабну агресію РФ. Зазначене свідчить про назрілу необхідність розробити в Україні науково-обґрунтовані підходи до вакцинопрофілактики гепатиту А, зо-

крема за віком, враховуючи регіональні та епідемічні особливості цієї хвороби в сучасних умовах.

Література

1. Feinstone S. M., Kapikian A. Z., Purceli R. H. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science*. 1973 Dec 7;182(4116):1026–8. doi: 10.1126/science.182.4116.1026. PMID: 4356028.
2. Krugman S., Giles J. P., Hammond J. Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, epidemiological, and immunological types of infection. *JAMA*. 1967 May 1;200(5):365–73. doi: 10.1001/jama.200.5.365.
3. Задорожна В. І., Фролов А. Ф. Молекулярна епідеміологія гепатиту А (огляд літератури та власних досліджень). *Журнал Академії медичних наук України*. 2009. 4(15). С. 742–744.
4. Krugman S. Viral hepatitis: overview and historical perspectives. *Yale J Biol Med*. 1976 Jul;49(3):199–203.
5. Hilleman M. R. Hepatitis and hepatitis A vaccine: a glimpse of history. *J Hepatol*. 1993;18 Suppl 2:S5–10. doi: 10.1016/s0168-8278(05)80370-8.
6. Cao G., Jing W., Liu J., Liu M. The global trends and regional differences in incidence and mortality of hepatitis A from 1990 to 2019 and implications for its prevention. *Hepatol Int*. 2021 Oct;15(5):1068–1082. doi: 10.1007/s12072-021-10232-4.
7. Фролов А. Ф., Задорожна В. І. Молекулярна епідеміологія вірусних і прионних інфекцій. К: ДІА, 2010. 280 с.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis A – Annual Epidemiological Report for 2021 [Internet]. Stockholm: ECDC; December 2022. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hepatitis-annual-epidemiological-report-2021>.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis A – Annual Epidemiological Report for 2022. Stockholm: ECDC; 2024. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/HEPA_AER_2022_Report.pdf.
10. Carrillo-Santisteve P., Tavoschi L., Severi E., Bonfigli S., Edelstein M., Byström E. et al. Seroprevalence and susceptibility to hepatitis A in the European Union and European Economic Area: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(10):e306–19. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30392-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30392-4).
11. Severi E., Tavoschi L., Carrillo-Santisteve P., Westrell T., Marrone G. et al. Hepatitis A notifications in the EU/EEA, 2010–2019: what can we learn from case reporting to the European Surveillance System? *Euro Surveill*. 2023 May;28(19):2200575. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.19.2200575.
12. Andani A., Bunge E., Kassianos G., Eeuwijk J., Mellou K., Van Damme P., Mukherjee P., Steffen R. Hepatitis A occurrence and outbreaks in Europe over the past two decades: A systematic review. *J Viral Hepat*. 2023 Jun;30(6):497–511. doi: 10.1111/jvh.13821. Epub 2023 Mar 17. PMID: 36825922.
13. Van Damme P., Pintó R. M., Feng Z., Cui F., Gentile A., Shouval D. Hepatitis A virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2023 Sep 28;9(1):51. doi: 10.1038/s41572-023-00461-2.
14. WHO. Hepatitis A. 20 July 2023. Key facts. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a/>.
15. Ризики для громадського здоров'я. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Режим доступу: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvannia/inshii-infekciyni-zakhvoryuvannia/riziki-dlya-gromadskogo-zdorovya>.
16. Foster M. A., Haber P., Nelson N. P. Hepatitis A. CDC: National Center for Immunization and Respiratory Diseases; August 18, 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/hepa.pdf>.
17. Gholizadeh O., Akbarzadeh S., Ghazanfari Hashemi M., Gholami M., Amini P. et al. Hepatitis A: Viral Structure, Classification, Life Cycle, Clinical Symptoms, Diagnosis Error, and Vaccination. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2023 Jan 4;2023:4263309. doi: 10.1155/2023/4263309.
18. World Health Organization (WHO). WHO immunological basis for immunization series: module 18: hepatitis A. Update 2019. Geneva: WHO; 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/326501>.
19. Rzymyski P., Zarębska-Michaluk D., Genowska A., Tyszko P., Strukcinskiene B., Flisiak R. Trends of Hepatitis A Virus Infection in Poland: Assessing the Potential Impact of the COVID-19 Pandemic and War in Ukraine. *Viruses*. 2024 Mar 20;16(3):469. doi: 10.3390/v16030469.
20. Seo J. Y., Seo J. H., Kim M. H., Ki M., Park H. S., Choi B. Y. Pattern of hepatitis A incidence according to area characteristics using national health insurance data. *J Prev Med Public Health*. 2012 May;45(3):164–73. doi: 10.3961/jpmph.2012.45.3.164.
21. Ming B. W., Yang Z., Yan Z. L., Shi C., Xu X. H., Li L., Ou C. Q. Impact of urbanization on morbidity of hepatitis A: a national panel study in China during 2005–2018. *Infect Dis Poverty*. 2023 May 25;12(1):56. doi: 10.1186/s40249-023-01104-0.

22. Jacobsen K. H., Koopman J. S. The effects of socioeconomic development on worldwide hepatitis A virus seroprevalence patterns. *Int J Epidemiol.* 2005;34(3):600–09. doi:10.1093/ije/dyi062.
23. Severi E., Georgalis L., Pijnacker R., Veneti L., Turiać I. A. et al. Severity of the clinical presentation of hepatitis A in five European countries from 1995 to 2014. *Int J Infect Dis.* 2022 May;118:34–43. doi: 10.1016/j.ijid.2022.01.053.
24. Walker C. M. Adaptive Immune Responses in Hepatitis A Virus and Hepatitis E Virus Infections. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019 Sep 3;9(9):a033472. doi: 10.1101/cshperspect.a033472.
25. Medić S., Anastassopoulou C., Pustahija T., Petrović V., Dragnić N. et al. Epidemiological Transition and Strategies for the Control of Hepatitis A in Serbia. *Viruses.* 2023 Mar 15;15(3):753. doi: 10.3390/v15030753.
26. Lemon S. M., Ott J. J., Van Damme P., Shouval D. Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. *J Hepatol.* 2018;68 (1):167–84. doi:10.1016/j.jhep.2017.08.034.
27. Herzog C., Van Herck K., Van Damme P. Hepatitis A vaccination and its immunological and epidemiological long-term effects – a review of the evidence. *Hum Vaccin Immunother.* 2021 May 4;17(5):1496–1519. doi: 10.1080/21645515.2020.1819742.
28. Werber D., Michaelis K., Hausner M., Sissolak D., Wenzel J. et al. Ongoing outbreaks of hepatitis A among men who have sex with men (MSM), Berlin, November 2016 to January 2017 – linked to other German cities and European countries. *Euro Surveill.* 2017 Feb 2;22(5):30457. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.5.30457.
29. Mariojoules J., Castro G., Pisano M. B., Barbero P., Fantilli A. et al. Hepatitis A outbreak affecting men who have sex with men (MSM) in central Argentina, occurred in July 2017–April 2018, later than the European outbreak. *J Clin Virol.* 2019 Aug;117:49–53. doi: 10.1016/j.jcv.2019.05.014.
30. Задорожна В. І. Вакцинопрофілактика як ефективний засіб під час епідемічних спалахів. СЕС. Профілактична медицина. 2004. Грудень. С. 70–71.
31. Selnikova O., Moisseeva A., Zadorozhnaja V., Dokachenko A., Kachur N., Gavrik S. Hepatitis A vaccination effectiveness during an outbreak in the Ukraine. *Vaccine.* 2008 Jun 13;26(25):3135–7. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.11.016.
32. European Centre for Disease Prevention and Control. Spread of hepatitis A virus strains of genotype 1B in several EU countries and the United Kingdom. Epidemiological update. 29 Sep 2022. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/spread-hepatitis-virus-strains-genotype-1b-several-eu-countries-and-united-kingdom>.
33. Takuissu G. R., Kenmoe S., Ebogo-Belobo J. T., Kengne-Ndé C., Mbaga D. S. et al. Occurrence of Hepatitis A Virus in Water Matrices: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Jan 6;20(2):1054. doi: 10.3390/ijerph20021054.
34. Fantilli A., Cola G. D., Castro G., Sicilia P., Cachi A. M. et al. Hepatitis A virus monitoring in wastewater: A complementary tool to clinical surveillance. *Water Res.* 2023 Aug 1;241:120102. doi: 10.1016/j.watres.2023.120102.
35. Gozlan Y., Zuckerman N. S., Yizchaki M., Rich R., Bar-Or I., Mor O. Exploring hepatitis A dynamics in Israel, 2019–2022. *Sci Total Environ.* 2024 Dec 10;955:176861. doi: 10.1016/j.scitotenv.2024.176861.
36. Zulli A., Chan E. M. G., Boehm A. B. Detection of Hepatovirus A (HAV) in wastewater indicates widespread national distribution and association with socioeconomic indicators of vulnerability. *mSphere.* 2024 Nov 21;9(11):e0064524. doi: 10.1128/mSphere.00645-24.
37. Nemes K., Persson S., Simonsson M. Hepatitis A Virus and Hepatitis E Virus as Food- and Waterborne Pathogens-Transmission Routes and Methods for Detection in Food. *Viruses.* 2023 Aug 12;15(8):1725. doi: 10.3390/v15081725.
38. Rodríguez-Lázaro D., Cook N., Ruggeri F. M., Sellwood J., Nasser A. et al. Virus hazards from food, water and other contaminated environments. *FEMS Microbiol Rev.* 2012 Jul;36(4):786–814. doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00306.x.
39. Cook N., Bertrand I., Gantzer C., Pinto R. M., Bosch A. Persistence of Hepatitis A Virus in Fresh Produce and Production Environments, and the Effect of Disinfection Procedures: A Review. *Food Environ Virol.* 2018 Sep;10(3):253–262. doi: 10.1007/s12560-018-9349-1.
40. Rodríguez-Lázaro D., Cook N., Ruggeri F. M., Sellwood J., Nasser A. et al. Virus hazards from food, water and other contaminated environments. *FEMS Microbiol Rev.* 2012 Jul;36(4):786–814. doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00306.x.
41. World Health Organization, Shouval D., Van Damme P. WHO immunological basis for immunization series: module 18: hepatitis A (update 2019). Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326501/97892516327-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
42. Tjon G. M. S., Coutinho R. A., Van den Hoek A., Esman S., Wijkman C. J., Hoebe CJP, Wolters B., Swaan C., Geskus R. B., Dukers N. et al. High and persistent excretion of hepatitis A virus in immunocompetent patients. *J Med Virol.* 2006;78(11):1398–405. doi:10.1002/jmv.20711.
43. Corpuz M. V. A. Viruses in wastewater: occurrence, abundance and detection methods / M.V.A Corpuz, A. Buonerba, G. Vigliotta et al. // *Sci. Total Environ.* –2020;745:140910. – Electronic data. – 25 November 2020. – Mode of access: Internet. – doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.

Відомості про авторів:

Задорожна В. І. — д. мед. 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

Сергеева Т. А. — д. мед. н., старша наукова співробітниця, завідувачка лабораторії епідеміології інфекційних хвороб Центру епідеміологічного аналізу ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».

e-mail: tas1960@ukr.net

ORCID: 0000-0001-6488-4042

Винник Н. П. — к. мед. н. старша наукова співробітниця Центру епідеміологічного аналізу ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».

e-mail: vnp2006@ukr.net

ORCID: 0000-0002-5608-005X

Демчишина І. В. — к. мед. н., зав. референс-лабораторії з діагностики ВІЛ/СНІДу, вірусних та особливо небезпечних патогенів ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України».

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

Serheieva T. A. — DSc (Medicine), Senior Researcher, Head of the Laboratory of Epidemiology of Infectious Diseases of the Center for Epidemiological Analysis of the State Institution "L. V. Hromashevskyi Epidemiology and Infectious Diseases Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

e-mail: tas1960@ukr.net

ORCID: 0000-0001-6488-4042

Vynnyk N. P. — PhD (Medicine), Senior Researcher of the Department of Center for Epidemiological Analysis 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

Demchishina I. V. — PhD (Medicine), Head of the reference laboratory for diagnostics of HIV/AIDS, viral and especially dangerous pathogens of the State Institution "Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine".

ХЛАМІДІОЗИ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ НА ТЕРИТОРІЇ УКРАЇНИ

¹Філія «Протичумний інститут імені І. І. Мечникова» Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України», м. Одеса, Україна

²Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Комплексні мікробіологічні та еколого-епідеміологічні дослідження, що проведені в Україні на значному польовому і клінічному матеріалі, дали можливість встановити широку розповсюдженість зоонозних та антропонозних хламідіозів з визначенням їх «груп епідризику». Виявлено циркуляцію хламідій *C. psittaci*, *C. trachomatis*, *C. pneumoniae* та визначено їх етіологічну роль при широкому спектрі патології у птахів, тварин та людей. Удосконалено специфічну діагностику різних форм хламідіозів на основі розробки: «Способу виділення *C. trachomatis*» (а.с. №1723129), «Способу одержання препарату для діагностики хламідійної інфекції» (патент 59959 А, Україна), імуноферментної тест-системи (затверджено лабораторний регламент). Визначено специфічність сучасних діагностичних тестів (культуральний, ПЛР, ПІФ, РНІФ, ІФА) для виявлення хламідіозів різної етіології та локалізації. Ізольовано 9 штамів *C. trachomatis* від чоловіків, жінок з урогенітальними інфекціями та дітей з респіраторною патологією за розробленим методом (а.с. №1723129), які мали менш виражені вірулентні, антигенні, алергенні властивості, ніж еталонний штам «В» та авторський штам «К» *C. psittaci*.

На півдні України встановлено високу інфікованість *C. psittaci* 83 видів диких птахів (до 75%). Виявлено циркуляцію штамів *C. psittaci* з різною вірулентністю, що зумовлюють як латентний перебіг орнітозу, так і епізоотії та епідемії, а в окремих випадках летальну інфекцію у людей. Встановлено епізоотичні осередки орнітозу на о. Круглому та лимані Куяльник з реєстрацією значних епізоотій у нових видів диких птахів – гаги звичайної, куликів, що підтверджує стійкість, полігостальність природного осередку орнітозу в Чорноморському біосферному заповіднику. Вперше виявлено високу зараженість *C. psittaci* диких ссавців 18 видів (до 40%) – додаткового резервуару хламідійної інфекції в природі. Встановлено високу інфікованість *C. psittaci* великої рогатої худоби з виявленням епізоотії тварин та залученням до епіпроцесу профконтингенту агрофірми, що свідчило про наявність антропоургічного осередку. Виявлено поліінфектні природні осередки, що потребує полізоологічного підходу до їх моніторингу, зважаючи на ареал розповсюдження мікстинфікованих носіїв та переносників. Зареєстровано широке розповсюдження урогенітальних та екстрагенітальних форм хламідіозів, що спричинені *C. trachomatis*, у жінок, чоловіків з різними інфекціями урогенітальної системи та дітей з респіраторною патологією. Розроблено алгоритм діагностики хламідіозів з різним перебігом інфекційного процесу (гострим, хронічним, персистуючим). Доведено високу продуктивність комплексного обстеження хворих з різною патологією урогенітального тракту, органа зору та суглобів. Виявлено родинні осередки хламідіозів з встановленням епідеміологічного зв'язку «батьки–діти», що потребує віднесення дітей до «груп епідризику». Розроблено комплекс науково обґрунтованих рекомендацій з метою удосконалення системи профілактики зоонозних та антропонозних хламідіозів в Україні, що сприятиме підвищенню біобезпеки населення.

Ключові слова: хламідії, таксономія, штами *C. psittaci*, *C. trachomatis*, орнітоз, урогенітальні інфекції, клініка, діагностика, профілактика.

Z. M. Nekhoroshykh¹, M. I. Holubiatnykov^{1,2}, N. M. Protsyshyna¹, G. M. Dzhurtubaieva²,
V. O. Samoilenko¹, N. M. Mankovska¹, M. O. Zagoruyko¹

CHLAMYDIA OF VARIOUS ETIOLOGIES ON THE TERRITORY OF UKRAINE

¹Branch "Anti-plague institute names I. I. Mechnikova" of the State institution "Public health center of the Ministry of health of Ukraine", Odesa, Ukraine

²Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Comprehensive microbiological and ecological-epidemiological studies carried out in Ukraine on significant field and clinical material made it possible to establish a wide range of zoonotic and anthroponotic chlamydia with their respective "epidemiological groups". The circulation of chlamydia *C. psittaci*, *C. trachomatis*, *C. pneumoniae* was revealed and their etiological role was identified in a wide range of pathologies in birds, animals and people. The specific diagnosis of various forms of chlamydia based on the test has been improved: "The method of seeing *C. trachomatis*" (a.c. No.1723129), "The method of using a drug for the diagnosis of chlamydial infection" (patent 59959 A, Ukraine), immunoenzyme test system (approved laboratory regulations). The specificity of daily diagnostic tests (culture, PCR, DIF, IIFR, EIA) for the detection of chlamydia of various etiologies and localization has

been determined. 9 strains of *C. trachomatis* were isolated from men, women with urogenital infections and children with respiratory pathology using the disaggregated method (a.c. No. 1723129), which has a lower expression virulent, antigenic, allergenic power, lower standard strain "B" and author's strain "K" of *C. psittaci*.

In modern Ukraine, a high level of infection with *C. psittaci* has been established in 83 species of wild birds (up to 75%). The circulation of strains of *C. psittaci* with varying virulence was revealed, which includes both latent passage of ornithosis and epizootics and epidemics, and in some cases lethal infection in humans. Epizootic cases of psittacosis have been established on the island Kruglyy and Kuyalnik estuary with the registration of significant epizootics in new species of wild birds – eiders, sandpipers, which confirms the persistence, polygonal nature of the natural environment of ornithosis in the Black Sea biosphere reserve. First, a high infection rate of *C. psittaci* in wild leaves of 18 species (up to 40%) was revealed, which contributes to the reservoir of chlamydial infection in nature. A high infectivity rate of *C. psittaci* great horned thinness was established from the detection of epizootic animals and those caught before the epidemic by a professional contingent of agricultural firms, which confirmed the presence of an anthropogenic infection. Polyinfectious natural diseases have been identified, which will require a polysociological approach to their monitoring, covering the area of widespread mixed-infected noses and carriers. A wide variety of urogenital and extragenital forms of chlamydia, caused by *C. trachomatis*, have been recorded in women, people with various infections of the urogenital system and children with respiratory pathology. An algorithm for diagnosing chlamydia with different stages of the infectious process (hospital, chronic, persistent) has been developed. High productivity of complex treatment of patients with various pathologies of the urogenital tract, organs of the eye and joints has been achieved. Native strains of chlamydia have been identified with the establishment of an epidemiological "father-child" relationship, which will require the inclusion of children in the "epidemiological group". A set of scientifically based recommendations has been developed to improve the system of prevention of zoonotic and anthroponotic chlamydia in Ukraine, which will accommodate improved biosafety of the population.

Key words: chlamydia, taxonomy, strains of *C. psittaci*, *C. trachomatis*, ornithosis, urogenital infections, clinical features, diagnostics, prevention.

Вступ. Хламідіози широко розповсюджені на всіх континентах. Актуальність зазначеної проблеми визначається етіологічним, епідеміологічним, клінічним різноманіттям хламідійних інфекцій (ХІ), негативним впливом на здоров'я населення та економіку при відсутності цілеспрямованої системи профілактики [1–12].

Біологічні властивості хламідій різних видів, своєрідність їх взаємодії з клітиною хазяїна, реакція макроорганізму, різні шляхи передачі інфекції зумовлюють широкий спектр клініко-епідеміологічних проявів хламідіозів [1–4, 7, 9, 13].

Довгий час хламідіози відносили виключно до зоонозних інфекцій. Л. Юргенсен (1876) описав «атипову пневмонію» у людей, а в 1879 році Д. Ріттер довів зв'язок інфекції з зараженням від папуг. Після спалаху пневмонії в 1892 році в Парижі, пов'язаної з папугами, інфекція отримала назву «псіттакоз» (*psittakus* – папуга), але після відомостей про інфікування багатьох інших видів птахів була змінена на «орнітоз» (*ornis* – птах).

Вперше хламідії були описані Гальбершtedтером і Провачеком (1907), які в зішкребах епітелію кон'юнктиви хворих на трахому виявили цитоплазматичні включення (ЦПВ) – колонії збудника. В 1934 році С. Бедсон довів повну схожість унікальних життєвих циклів збудників «псіттакозу» та трахоми. До 60-х років хламідії відносили до вірусів, а в 1971 році Storz і Page виділили їх в самостійний порядок *Chlamydiales* [14]. За 8 виданням Визначника бактерій Берджі (1980) хламідії виділені в самостійний порядок *Chlamydiales*, що мав 1 родину *Chlamydiaceae* та 1 рід *Chlamydia* з 2 видами хламідій *C. trachomatis* і *C. psittaci* з різними фенотипічними ознаками. Хламідії виду *C. trachomatis* в інфікованих клітинах утворюють «компактні» ЦПВ з глікогеном та мають чутливість до сульфаніламідів, а *C. psittaci* – «дифузні» ЦПВ, без глікогену і без чутливості до сульфаніламідів.

В 1983 році в США від хворого фарингітом ізолювали штам хламідій AR-39, що згодом був об'єднаний зі штамом TW-183 в групу TWAR (Taiwan, acute respiratory), яку з 1989 року розглядають як один із біоварів *C. pneumoniae*. [15]. На сьогодні *C. pneumoniae* включає три біовари: TWAR, Koala, Equine, що мають виражений тропізм до ендотелію судин та зумовлюють патологію серцево-судинної системи (атеросклероз, інфаркт міокарду тощо.) [16–18].

В 1999 році Еверет представив класифікацію порядку *Chlamydiales* на основі критеріїв геносистематики для таксономії бактерій: наявність $\geq 95\%$ гомології в нуклеотидній послідовності генів 16S і 23S rRNA для всіх представників роду, $\geq 90\%$ – родини, $\geq 80\%$ – порядку або класу. На основі отриманих критеріїв порядок *Chlamydiales* представлено чотирма родинками: *Chlamydiaceae*, *Parachlamydiaceae*, *Simkaniaceae*, *Waddliaceae*. Родина *Chlamydiaceae* розподілена на 2 роди: *Chlamydia*, що включає 3 види, та *Chlamydophila* з 9 видами, які мають деякі біологічні відмінності та здатність зумовлювати інфекції у відповідних хазяїв [19, 20].

Але надалі розподілення родини *Chlamydiaceae* на два роди не було підтверджено, у зв'язку з чим Міжнародний комітет з систематики прокаріотів (ICSP) та підкомітет з таксономії хламідій запропонували єдиний рід *Chlamydia*, що включає всі відомі їх види [21–23]. На сьогодні до роду *Chlamydia* віднесено 11 видів: *C. abortus*, *C. avium*, *C. caviae*, *C. felis*, *C. gallinacea*, *C. muridarum*, *C. pecorum*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. suis*, *C. trachomatis* [13, 21–23].

В теперішній час хламідії належать до облігатних внутрішньоклітинних, грамнегативних бактерій групи прокаріот з унікальним циклом розвитку, що має дві альтернативні форми – позаклітинні, дрібні (250–300 нм), інфекційні, антигенно активні елементарні тільця (ЕТ) та внутрішньоклітинні, великі (800–1 000 нм), з мета-

Оригінальні дослідження

болічною активністю, неінфекційні ретикулярні тільця (РТ).

Хламідії мають складну клітинну стінку, цитоплазматичну мембрану, рибосоми, родоспецифічні, видоспецифічні та сероварспецифічні антигени. Спільним для всіх видів хламідій є родоспецифічний термостабільний ЛПС, який знаходиться в клітинній стінці ET та РТ. Термолабільні білкові видоспецифічні та типоспецифічні, а також головний білок хламідій MOMP (major outer membrane protein) локалізуються в зовнішній мембрані. Адгезивні властивості хламідій, що пов'язані з білками зовнішньої мембрани, мають тільки ET. Двофазний життєвий цикл хламідій відбувається у такий спосіб: ET після адсорбції шляхом ендоцитозу поглинаються клітиною з утворенням в цитоплазмі внутрішньоклітинної вакуолі та через 6–8 годин реорганізуються в РТ, які після декількох циклів бінарного ділення створюють колонію ET нового покоління. Повний цикл розвитку хламідій завершується через 48–72 години екзоцитозом – виходом зрілих ET на тлі загибелі клітини-хазяїна. Важливо, що білки MOMP перешкоджають утворенню фаголізосом та руйнуванню поглинутих хламідій.

В несприятливих умовах хламідії створюють L-форми (L-трансформація), що зумовлює хронізацію та персистенцію інфекції у хворих роками, але не зупиняє ділення інфікованих клітин та передачу збудника дочірнім. При довготривалій персистенції хламідії індукують імунodefіцитний стан у хворих, а при ослабленні резистентності організму відбувається реверсія хламідій з L-форм і розпочинається їх активний продуктивний цикл. Важливим фактором патогенності є тотальний цитоліз інфікованих клітин на фоні продуктивного циклу хламідій, що зумовлює створення численних ET і збільшення масштабу ураження хворих. Унікальні властивості хламідій, їх широкий тропізм до різних клітин зумовлюють у людей патологію різних органів та систем (дихальної, сечостатевої, серцево-судинної, нервової, органів зору, суглобів тощо.) [1–5, 7, 13, 18]. Найбільш значущі

вивчення зазначеної проблеми полягає в тому, що *C. psittaci* розглядається в якості потенційного агента біологічної зброї та віднесений до найбільш небезпечних пріоритетних мікроорганізмів (категорія «В») [24]. За останньою класифікацією, орнітоз – найважливіший природно-антропоургічний зооноз [25]. Глобальне поширення орнітозу зумовлено величезним неконтрольованим резервуаром *C. psittaci* в природі – численними видами інфікованих птахів [1–3, 26]. Природна сприйнятливість людей до *C. psittaci* надзвичайно висока – до 100%. Відомі поодинокі випадки передачі *C. psittaci* від людини до людини без контакту з інфікованими птахами [8]. Збудник орнітозу не має хазяїноспецифічності, що сприяє перехресному інфікуванню різних видів тваринного світу та розповсюдженню XI. Широкий спектр тропізму *C. psittaci* до різних клітин зумовлює генералізацію інфекції, у зв'язку з чим у людей найбільш тяжко протікає генералізований хламідіоз [5, 9, 26, 27].

Орнітоз має переважно респіраторний шлях передачі інфекції та різний перебіг – від латентного носійства до гострої блискавичної летальної форми. Інкубаційний період при орнітозі триває в середньому 8–12 діб. Захворювання людей протікає у вигляді пневмонії різної тяжкості, що зумовлено розмноженням збудника в епітелії бронхів, їх руйнуванням з подальшою бактеріємією, токсемією, алергізацією макроорганізму. Тривалість захворювання при своєчасному етіопатогенетичному лікуванні (призначають азитроміцин, доксіциклін) становить 20–25 діб. За відсутності адекватного лікування орнітозу спостерігається хронізація та персистенція інфекції, що зумовлює рецидиви. Імунітет при орнітозі нестійкий та нестерильний, специфічна профілактика не розроблена [1, 3, 13, 26].

Реєструються важкі форми орнітозу, а в окремих випадках – летальні наслідки, при неадекватному лікуванні летальність складає 2–3% [1, 3, 26, 28].

За даними ВООЗ, в лютому 2024 року 5 країн Європейського Союзу (Австрія, Німеччина, Данія, Швеція та Нідерланди) через Систему раннього попередження і реагування (EWRS) повідомили про збільшення випадків орнітозу в листопаді–грудні 2023 року та на початку 2024 року. В Данії серед 23 пацієнтів з підтвердженням орнітозом (ПЛР) зареєстровано чотири летальних випадки, а в Нідерландах серед 21 хворого – один летальний. У всіх п'яти пацієнтів була діагностована тяжка пневмонія, у деяких з них епідеміологічно встановлений контакт з птахами [12].

В теперішній час надзвичайно актуальною є проблема антропонозних хламідіозів, спричинених *C. trachomatis* і *C. pneumoniae*, які зумовлюють у людей широкий спектр системних захворювань [2, 4, 5, 7, 11, 13]. В різних країнах світу реєструють дуже високий рівень уrogenітального хламідіозу (УГХ), збудником якого є *C. trachomatis*, що найбільш розповсюджений серед інфекцій, які передаються статевим шляхом [4, 5, 7, 29, 30, 31]. Непатогномонічність симптоматики, висока ступінь зараженості, складність діагностики і терапії (особливо персистуючих форм), відсутність системи профілактики сприяє неконтрольованому поширенню УГХ. Малосимптомні та безсимптомні захворювання уrogenітального тракту у жінок, що зу-

Таблиця 1. Види та серотипи родини <i>Chlamydiaceae</i> , що зумовлюють різну патологію у людей			
Вид	Серотипи	Природні хазяї	Патологія людини
<i>C. trachomatis</i>	A–C	людина	Трахома
	D–K		Уrogenітальний хламідіоз, офтальмохламідіоз, хвороба Рейтера, генералізована інфекція новонароджених тощо
	L1–L3		Венерична лімфогранулема
<i>C. psittaci</i>	13 типів	птахи і ссавці	Орнітоз, псіттакоз, пневмонія, генералізований хламідіоз тощо
<i>C. pneumoniae</i>	TWAR	людина	Пневмонія, атеросклероз, стенокардія, інфаркт міокарда тощо

види хламідій родини *Chlamydiaceae* представлено в таблиці 1.

Однією з найбільш розповсюджених зоонозних XI є орнітоз – особливо небезпечна інфекція (ОHI), збудник якої *C. psittaci* – єдиний мікроорганізм порядку *Chlamydiales*, що віднесений до II групи патогенності. В сучасних умовах загрози біотероризму важливість

мовлені *C. trachomatis*, призводять до патології вагітності, пологів, безпліддя тощо [4, 13, 28, 32, 33]. Відсутність симптоматики УГХ у жінок сприяє інфікуванню чоловіків — статевих партнерів та дітей, особливо новонароджених, з розвитком у них пневмоній (20%), кон'юнктивітів (50%), тяжкого генералізованого хламідіозу [4, 5, 26, 34]. В останні роки на всіх континентах значно збільшилось захворювання на УГХ молодих жінок та чоловіків до 20 років, що є дуже загрозливим фактором для наступного покоління [11, 13, 33, 35].

Мета роботи. Визначити розповсюдженість зоонозних та антропонозних хламідіозів на території України та розробити науково-обґрунтовані рекомендації з удосконалення їх профілактики.

Матеріали і методи. При виконанні роботи з метою виявлення ХІ досліджували польовий матеріал (птахи, ссавці) та клінічний (жінки, чоловіки, діти) із застосуванням сучасних діагностичних методів: мікробіологічного, електронно-мікроскопічного, культурального, молекулярно-генетичного (ПЛР), імунофлюоресцентного (ПІФ, РНІФ), імуноферментного (ІФА), гістохімічного, клініко-епідеміологічного, статистичного.

З метою удосконалення діагностики хламідіозів була розроблена експериментальна імуноферментна тест-система (ІМФТС), твердофазний варіант [26, 36]. В якості антигенів-продуцентів застосовували еталонний штам «В» і авторський штам «К» *C. psittaci*. Експериментальна ІМФТС представлена значною мірою родоспецифічними антигенами, що забезпечувало виявлення антитіл до хламідій різних видів *C. psittaci*, *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*. Проведені дослідження з визначення специфічності розробленої ІМФТС порівняно з комерційними тест-системами, зареєстрованими в Україні (*ImmunoComb C. trachomatis IgG Orgenics*, *Platelia Chlamydia IgG Sanofi Diagnostics Pasteur*, *Chlamydia-IgG-rElisa medac*), показали, що експериментальна ІМФТС не поступалася комерційним аналогам. ІМФТС була модифікована для проведення діагностичних досліджень з виявлення ХІ у людей, птахів та тварин за наявності відповідних кон'югатів, мічених пероксидазою хрину. На зазначений варіант ІМФТС оформлено лабораторний регламент.

Розроблено також «Спосіб одержання препарату для діагностики хламідійної інфекції» з використанням для приготування слайд-антигенів (РНІФ) культурального матеріалу, що інфікований авторським штамом «К» *C. psittaci* [37].

При виконанні роботи застосовували курячі ембріони 6-, 7-, 10-денного строку, культуру клітин первиннотрипсинізованих фібробластів ембріонів курей (ФЕК), фібробластів ембріонів мишей (ФЕМ), а також перещеплювальних ліній — L-929, McCoy, Hela-229. Ізоляцію хламідій *C. trachomatis* проводили в культурі клітин L-929 традиційним методом [2, 26, 38] та за авторським способом (а. с. №1723129) [39, 40].

Біологічні властивості ізольованих 9 штамів *C. trachomatis* (221, 96, 6, 6-а, 16, 17, Г-1, П-2, М-д) вивчали, порівнюючи з штамом «Рак» *C. trachomatis*, еталонним штамом «В» та авторським штамом «К» *C. psittaci*. В експериментах використовували безпородних білих мишей, а також мишей-самців лінії Balb/C у віці 3–5 місяців.

Результати досліджень та їх обговорення.

Нами проведено багаторічні комплексні мікробіологічні та еколого-епідеміологічні дослідження в різних регіонах України з виявлення орнітозної інфекції у людей, птахів та тварин.

В Україні орнітоз почали реєструвати з 1955 року у вигляді професійних спалахів і спорадичних випадків, що пов'язані з інфікуванням людей від різних видів птахів (голуби, папуги, качки, кури), зараженість яких в різні роки складала до 60%. До 90-х років в Україні реєстрували значні групові професійні захворювання орнітозу, що підтверджені лабораторно в Харківському, Одеському, Миколаївському зоопарках (22, 11, 6 випадків, відповідно); Полтавській (Лубенській м'ясокомбінат — 18), Донецькій (Єнакіївська птахофабрика — 33 випадки, і навіть один летальний — джерелом зараження були качки) областях. Але проблему орнітозу неможливо розглядати тільки як професійне захворювання, оскільки під діагнозами «ГРВІ», «грип» тощо виявляють легкі та атипові форми орнітозу до 30% випадків, у зв'язку з чим зареєстрована захворюваність значно нижче справжньої і залежить від якості діагностики.

В різних областях України (Одеській, Миколаївській, Херсонській, Львівській, Харківській, Донецькій, Луганській, Київській, Запорізькій та ін.) постійно реєстрували спорадичні випадки орнітозу (іноді з важкою пневмонією). Нами описаний летальний випадок орнітозу (м. Одеса), що етіологічно підтверджений ізоляцією з секційного матеріалу високовірулентного штаму «К» *C. psittaci*. Це був випадок блискавичної фатальної інфекції у жінки 37 років, яка померла в інфекційній лікарні протягом 3-х діб при явищах двосто-

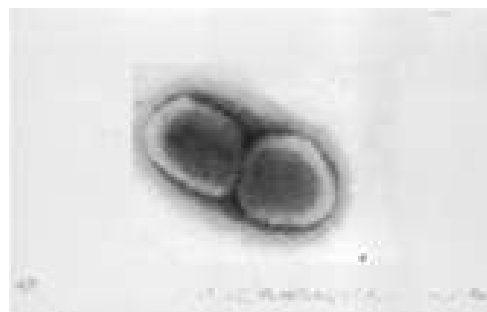


Рис. 1. Електроннограма штаму хламідій «К» *C. psittaci*. Неративне контрастування фосфорно-вольфрамовою кислотою. Збільшення 105 000

ронної геморагічної пневмонії. Для підтвердження етіології летальної інфекції застосовували різні методи дослідження секційного матеріалу, зокрема електронну мікроскопію, де визначали ультраструктуру збудника (рис. 1).

Для виявлення ЦПВ *C. psittaci* в інфікованій культурі клітин використовували інформативний метод

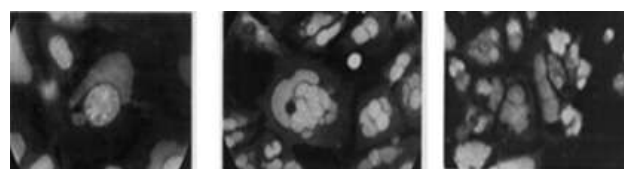


Рис. 2. ЦПВ штаму хламідій «К» *C. psittaci*. Культура клітин А-1 (72 год.). Поліморфізм включень. Асинхронність розвитку. Множинність осередків інфекції в одній клітині. Забарвлення акридиноом помаранчевим. Збільшення 90х12,5

Оригінальні дослідження

зabarвлення клітин акридином помаранчевим, який дає чітке контрастне зображення: зелені ядра, цегельна цитоплазма, червоні РТ і жовті ЕТ хламідій та забезпечує можливість спостереження циклу репродукції збудника протягом його продуктивного розвитку (рис. 2).

При вивченні характеру взаємодії хламідій в сис-

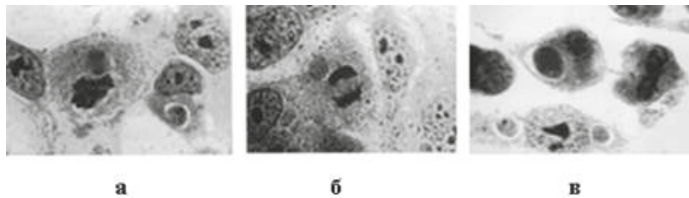


Рис. 3. ЦПВ штаму хламідій «К». Культура клітин Hela-229. Стадія метафазу (а), анафазу (б), телофазу (в). Зabarвлення гематоксилін-еозином. Збільшення 90х12,5

темі «паразит–клітина» нам вдалося прослідкувати та зафіксувати два процеси одночасно – репродукцію штаму «К» та процес мітозу інфікованих клітин, де представлені три стадії мітозу, які проходять паралельно з репродукцією штаму «К» без впливу одного на іншого (рис. 3).

На рис. 3 (б) представлено дві сформовані дочірні клітини: одна з великим ЦПВ штаму «К» *C. psittaci*, інша – не інфікована.

Штам «К» характеризувався вираженими антигенними, алергенними властивостями та високим накопиченням збудника в культурі клітин, що дало змогу його застосовувати при розробці діагностичних хламідійних тест-систем (ІФА, РНІФ, хламідійний алерген). Важливо зазначити, що з 3-х летальних випадків орнітозу у людей, зареєстрованих на території колишнього СРСР, два виявлені в Україні та описані нами. Авторський штам «К» зберігається в ліофілізованому стані до теперішнього часу.

Багаторічні дослідження, проведені Одеським науково-дослідним інститутом вірусології та епідеміології ім. І. І. Мечникова (ОНДІВЕ ім. І. І. Мечникова), який був центром з орнітозу в Україні, та фахівцями ветеринарної медицини, дозволили розробити і запровадити раціональну систему епіднагляду за орнітозом, що включає його обов'язкову реєстрацію з 1989 року, яка сприяла зниженню професійних захворювань та своєчасному виявленню спорадичних випадків.

Відомо, що орнітофауна України представлена 416 видами птахів, з яких близько 150 мають високий епідемічний потенціал в Азово-Чорноморському регіоні та є носіями збудників різних ОНІ [41]. Південний регіон України (Одеська, Миколаївська, Херсонська області) має сприятливі умови (теплий клімат, лимани, заплави річок) для формування та тривалого існування природних осередків орнітозу (рис. 4).

Детальне вивчення природних осередків орнітозу проводили в різних екосистемах півдня України. Дослідження з виявлення ХІ у диких птахів проводили в Одеській області (дельта Дністра, Дунаю, лимани Куяльник, Алібей, о. Зміїний), Херсонській (о. Круглий, територія Чорноморського біосферного заповідника (ЧБЗ)) та Миколаївській (Ягорлицька затока) областях. Комплексно досліджено польовий матеріал від диких птахів, що відносяться до 14 порядків 29 родин 83 видів, вилучених з природного осередку за спокійних



Рис. 4. Південний регіон України



Рис. 5. Природний осередок орнітозу в Чорноморському біосферному заповіднику

епізоотичних умов і у випадку масових епізоотій.

Динамічні епізоотолого-мікробіологічні дослідження виявили в ЧБЗ інфікованість диких птахів *C. psittaci* від 16,7% до 75% залежно від епізоотичної ситуації в різні роки. На території ЧБЗ спостерігали значні епізоотії різних видів диких птахів, від яких було ізолювано 6 штамів *C. psittaci*, що дозволило встановити новий полігостальний осередок орнітозу (рис. 5). Всього було ізолювано 27 штамів, з них 6 штамів від диких, 3 – папуг, 7 – синантропних (голубів) та 11 штамів від свійських птахів [26, 42].

Масові епізоотії орнітозу на півдні України, що періодично реєстрували серед різних видів диких птахів: строкатоносої крачки (2001–2002 рр.), гаги звичайної (2003–2006 рр.), чайки-реготухи (2005–2007 рр.), куликів (2005, 2007, 2009, 2011 рр.), свідчать про стійкість природного осередку орнітозу в ЧБЗ. В період епізоотії гаги звичайної (о. Круглий) загинуло 400 птахів (рис. 6). При дослідженні паренхіматозних органів загинлих гаг виявлено специфічний хламідійний антиген, що підтвердило епізоотію орнітозу (рис. 7).



Рис. 6. Загинула гага звичайна (фото)

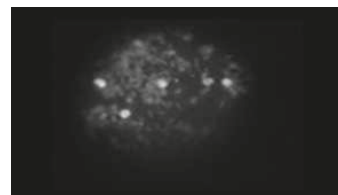


Рис. 7. Специфічний хламідійний антиген у клітинах печінки гаги звичайної. Імунофлуоресценція. Збільшення 90х12,5

На лимані Куяльник (Одеська обл.) спостерігали значну, підтверджену лабораторно (ПІФ) епізоотію орнітозу різних видів куликів (загинуло 1 000 особин) (рис. 8, 9).



Рис. 8. Загинулі кулики (фото)

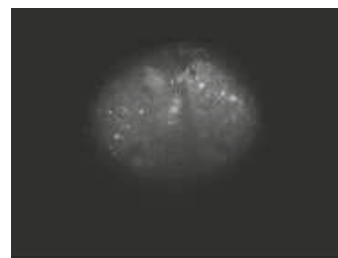


Рис. 9. Специфічний хламідійний антиген в клітинах печінки кулика. Імунофлуоресценція. Збільшення 90х12,5

Зареєстровані епізоотії диких птахів свідчать про циркуляцію високовірулентних штамів *C. psittaci* на півдні України. Виявлено, що найбільш епідеміологіч-

но значущими при орнітозі є водоплавні, синантропні та напівсинантропні екологічні групи диких птахів, мисливські види та представники загону горобиних. Вперше орнітозну інфекцію встановлено у 26 нових видів диких птахів.

Виявлено також високу зараженість *C. psittaci* диких ссавців 18 видів (40,1%), лисиць (38,5%), зайців (31%), що сприяє стійкості природних осередків орнітозу та формуванню природно-антропогенних осередків. Хламідії *C. psittaci* відіграють значну роль в патології свійських тварин, зокрема великої рогатої худоби (ВРХ), спричинюючи гострі та хронічні форми ХІ, що є потенційною небезпекою для профконтингентів, у яких реєструють артрити, кон'юнктивіти, міокардити тощо, а також генералізований хламідіоз [3, 9, 26, 43, 44].

При комплексному обстеженні ВРХ трьох агрокомплексів півдня України, в зв'язку з епізоотичним неблагополуччям серед тварин маткового поголів'я встановлено їх високу зараженість *C. psittaci* (27,5% та 88,5%). В одній агрофірмі спостерігали щомісячну загибель 20–25 новонароджених телят, в секційному матеріалі яких (легені, печінка, селезінка) виявлено специфічний антиген (ПІФ), що підтвердило хламідійну етіологію епізоотії. При аналізі захворюваності 15 робітників агрофірми виявлено, що у 9 був артрит, 3 – бронхіт, одного – пневмонія, двоє перенесли кон'юнктивіт. Позитивні результати, що отримані при комплексному обстеженні профконтингенту (ІФА, РНІФ), підтвердили наявність у них різних клінічних проявів ХІ. Зважаючи на високу зараженість хламідіями ВРХ та значну серопозитивність профконтингенту, встановлено природно-антропогенний осередок.

В різних екосистемах півдня України виявлено поліінфектні осередки зоонозних ОНІ, де існують їхні спільні мікстинфіковані носії та переносники, які забезпечують резервацію та поширення патогенів. Встановлено, що асоціації різних збудників мікстинфікованих диких птахів, ссавців, кліщів та сприятливі умови територій для їх циркуляції та резервації зумовлюють утворення та довготривале функціонування поліінфектних осередків. Поліінфектні природні осередки ОНІ (орнітоз, туляремія, лептоспіроз, арбовірусна інфекція) зареєстровані на території Одеської (12 районів) та Херсонської (2 райони) областей (рис. 10), що потребує полізоологічного підходу до їх моніторингу [45, 46].



Рис. 10. Поліінфектні природні осередки з різним поєднанням збудників ОНІ

Нами проведено також комплексне обстеження (ІФА, РНІФ) 439 хворих з сигнальними ознаками ХІ, що представлено в таблиці 2.

Таблиця 2. Результати виявлення антихламідійних IgG (ІФА) і IgM (РНІФ) в сироватках крові хворих з сигнальними ознаками ХІ					
Контингенти	Кількість обстежених	Позитивні результати			
		ІФА (IgG)		РНІФ (IgM)	
		абс	%±m	абс	%±m
Хворі сигнальними ознаками ХІ (дорослі)	із 371	226	61,2±2,5	162	43,7±2,7
Хворі сигнальними ознаками ХІ (діти)	із 68	26	38,3±5,9	13	19,1±4,8
Контрольна група (донори)	87	27	31,9±5,0	-	-

До зазначеної групи хворих входив 371 дорослий з респіраторною патологією, а також 68 дітей у віці від 0 до 10 років (16 дітей до 1 року), з діагнозами «пневмонія», «бронхіт», «трахеїт» тощо. У дорослих антихламідійні IgG (ІФА) виявлено в 61,2±2,5%, IgM (РНІФ) – у 43,7±2,7% випадків. В групі хворих дітей визначено антихламідійні IgG (38,3±5,9%) та IgM (19,1±4,8%) до хламідій видів *C. psittaci* і *C.pneumoniae*, що підтвердило хламідійну етіологію захворювань. З метою визначення поширеності хламідій видів *C. psittaci* і *C. pneumoniae* у здорового населення обстежено 87 донорів, у яких встановлено значний рівень серопозитивності (31,9±5,0%), що свідчило про широку циркуляцію зазначених видів на території України.

Отже, проведені дослідження виявили значне розповсюдження зоонозних хламідіозів серед птахів, тварин та людей. Встановлена циркуляція *C. psittaci* з різною вірулентністю, що зумовлювала як латентний перебіг орнітозу, так і епізоотії та епідемії, а в окремих випадках летальну інфекцію у людей.

Результати проведених досліджень стали основою для розробки науково обґрунтованих рекомендацій з удосконалення раціональної системи профілактики зоонозних хламідіозів, що полягає в попередженні виникнення епізоотичних і епідемічних ускладнень, в динамічному вивченні зареєстрованих та потенційних ензоотичних територій з орнітозу з визначенням їх епідпотенціалу [26, 47].

На жаль, в Україні в останні роки діагностичні дослідження на орнітоз та інші зоонозні хламідіози проводяться вкрай недостатньо. Професійні контингенти не обстежуються, протиепізоотичні заходи фахівцями ветеринарної медицини проводяться не в зв'язку із захворюванням птахів та тварин, а після епідускладнень. Вітчизняні діагностичні хламідійні тест-системи не виробляють, проте відомо, що своєчасна та вірогідна діагностика ХІ є найважливішою ланкою в системі профілактики. В минулому Одеський завод бактерійних препаратів випускав високоспецифічні хламідійні препарати (антиген і сироватку для РЗК та хламідійний алерген), які постачав на весь СРСР та ближнє зарубіжжя, але завод давно не працює і це значна втрата на державному рівні. Вважаємо, що необхідно активізувати дослідження з діагностики зоонозних хламідіозів та організувати виробництво вітчизняних хламідійних тест-систем із впровадженням в практику сучасних діагностичних технологій.

Оригінальні дослідження

З метою виявлення антропонозних хламідіозів, спричинених *C. trachomatis*, проводили комплексне клініко-лабораторне, епідеміологічне обстеження хворих жінок, чоловіків та дітей із запальними захворюваннями різних органів, використовуючи комплекс сучасних методів (культуральний, ПЛР, ПІФ, РНІФ, ІФА, цитоморфологічний). Узагальнений матеріал з виявлення антропонозних хламідіозів на території України представлено в таблиці 3.

Контингент хворих чоловіків та жінок склали особи сексуально активного віку від 17 до 50 років, дітей обстежували у віці від 0–14 років. Гострий перебіг ХІ у обстежених осіб встановлений в 5,8%, хронічний – 21,9%, малосимптомний і безсимптомний – 72,3% випадків. Тривалість захворювання у чоловіків та жінок з гострою і підгострою формою ХІ складала 1–3 місяці, хронічною – декілька років.

До групи жінок входили хворі з різною патологією урогенітального тракту та репродуктивної функції (патологія вагітності, безпліддя тощо). Інфікованість жінок хламідіями складала 38,5±3,7–71,3±5,1% випадків, залежно від методу обстеження. Найбільший відсоток виявлення ХІ встановлено при використанні методів ПІФ (71,3±5,1%), ІФА (66,4±6,7%), ПЛР (62,7±4,1%). При патології вагітності ХІ виявлено в 55±3,9%, безплідності – 18±4,7% випадків.

У жінок, хворих на ХІ, в 73,7±5,7% випадків встанов-

Таблиця 3. Результати виявлення антихламідійних IgG (ІФА) і IgM (РНІФ) в сироватках крові хворих з сигнальними ознаками ХІ

Контингенти хворих	Кількість обстежених хворих	Кількість позитивних результатів	
		абс.	%±m
Жінки з патологією урогенітального тракту і порушенням репродуктивної функції	5 593	2 732	38,5±3,7–71,3±5,1
Чоловіки з патологією урогенітального тракту	2 248	827	35,3±3,1–63,4±4,7
Діти з різною патологією органів дихання, урогенітального тракту	996	455	32,8±2,5–51,2±3,9
Хворі з запальними захворюваннями очей	368	157	44,0±3,5–49,8±4,1
Хворі з різною патологією суглобів	107	34	27,8±2,9–39,7±5,3

лено асоційовану інфекцію (трихомонади, гонококи, кандиди тощо). У вагітних разом із антихламідійними виявляли антитіла до цитомегаловірусу (86%), вірусу простого герпесу (94%), токсоплазми (30%), що свідчило про їхню високу інфікованість збудниками групи TORCH-інфекцій. В культурі клітин ФЕМ за а.с. №1723129 [39] у хворих жінок з діагнозом «безплідність» ізолювано два штами хламідій *C. trachomatis* (Г-1 і П-2).

При комплексному обстеженні чоловіків з різною патологією урогенітального тракту ХІ виявлено в 35,3±3,1–63,4±4,7%, при цьому в 61,3±3,2% випадків встановлено асоційовану інфекцію. Антихламідійні IgM (РНІФ) одночасно із IgG (ІФА) визначали в групі чоловіків при активному процесі або загостренні. У більшості хворих протягом тривалого часу IgG виявляли і після лікування, що свідчило про хронізацію процесу.

У групі статевих контактів чоловіків (127 жінок) ХІ підтверджена (ПІФ) до 73% випадків. При культуральному дослідженні матеріалу з уретри чоловіків з діагнозом «хронічний уретрит, уретропростатит» ізолювано 3 штами *C. trachomatis* (№221, №96, М-д), які були ідентифіковані різними методами, зокрема електронномікроскопічним (рис. 11).

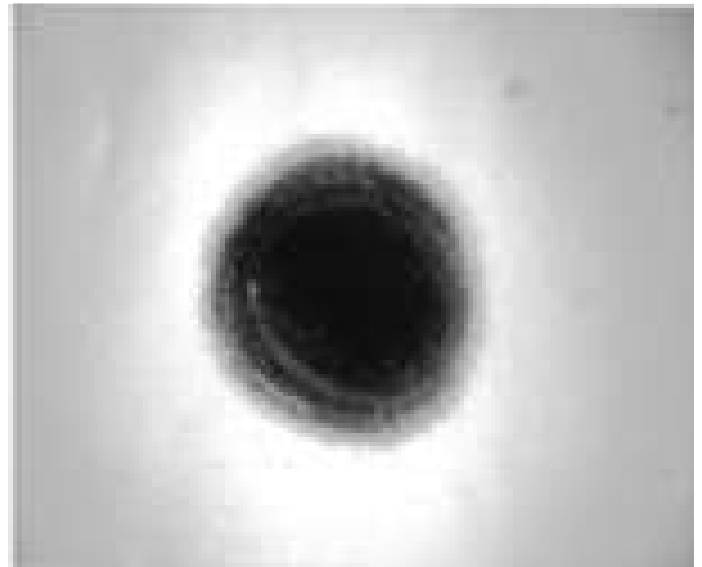


Рис. 11. Електронограма штаму №221 *C. trachomatis*. Негативне контрастування фосфорно-вольфрамовою кислотою. Збільшення 105 000

При вивченні нових ізолюваних штамів обов'язково використовували забарвлення інфікованих клітин розчином Люголя, який виявляє глікоген ЦПВ хламідій виду

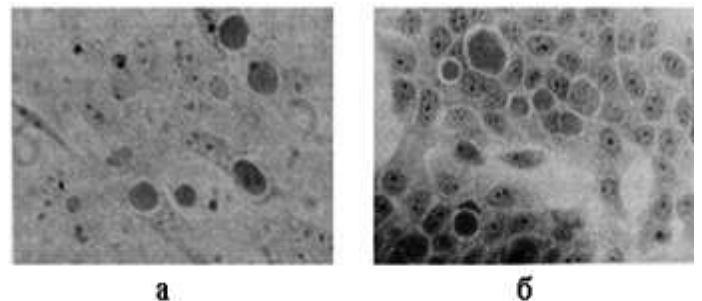


Рис. 12. ЦПВ штаму *C. trachomatis* №221. Культура клітин ФЕМ (а) та L-929 (б) (72 год.). Забарвлення розчином Люголя. Збільшення 90х12,5

C. trachomatis (рис. 12).

В препаратах культури клітин ФЕМ, що інфікована новими штамми, при використанні ПІФ виявлено специфічний хламідійний антиген (рис.13).

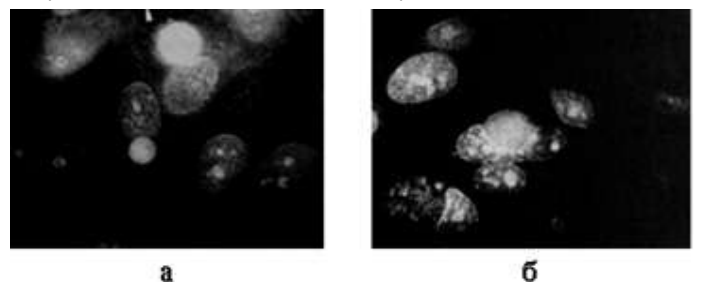
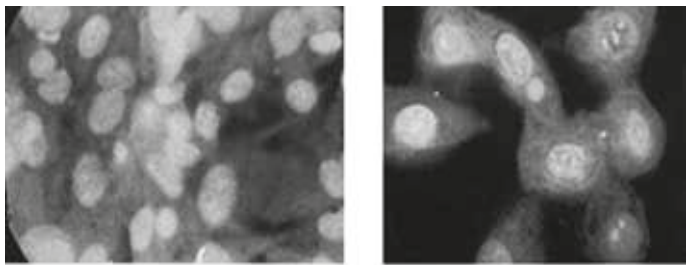


Рис. 13. Штами *C. trachomatis* №96 (а) та №221 (б). Культура клітин ФЕМ (48 год.). Імунофлуоресценція. Збільшення 90х12,5

При забарвленні акридином помаранчевим інфікованої культури ФЕМ виявлено ЦПВ хламідій *C. trachomatis* (рис. 14).

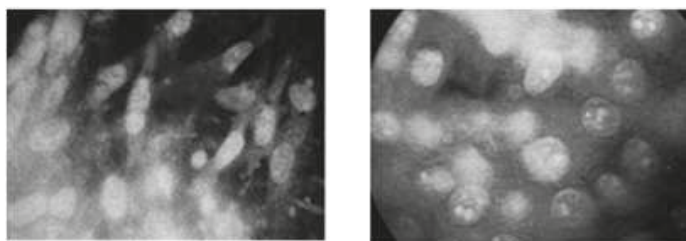


а б

Рис.14. ЦПВ штаму *C. trachomatis* №221 (а). Культура клітин ФЕМ (72 год.). ЦПВ штаму *C. trachomatis* №96 (б). Культура клітин L-929 (48 год.). Забарвлення акридином помаранчевим. Збільшення 90х12,5

Відомо, що ХІ має значну питому вагу в дитячій інфекційній патології. Проведено обстеження 996 дітей у віці від 0 до 14 років з різною респіраторною (650), урогенітальною патологією (185), захворюваннями органа зору (86), суглобів (75). Крім того, 67 дітей обстежено за епіпоказаннями. У дітей з респіраторною патологією ХІ виявлено в 34,2+3,1–45,7+5,3%, урогенітальною – 32,8+2,9–51,2+4,9% випадків. У групі дітей із захворюваннями органа зору і суглобів ХІ виявлено в 30,0+2,9–44,5+3,7% та 31,5+3,3–42,8+3,7% випадків, відповідно.

При захворюванні новонароджених та дітей першого року життя, у яких реєстрували діагнози «пневмонію», «кон'юнктивіти», «отити» тощо, чітко простежували зв'язок з патологією вагітності та пологів матерів, у яких були виявлені різні форми ХІ. Комплексно (ПІФ і культуральний метод) досліджено секційний матеріал 126 дітей у віці від 0 до 3 років, що померли з діагнозами «внутрішньоутробна інфекція», «пневмонія», «менінгоенцефаліт». Культуральним методом з секційного матеріалу дітей ізолювано 3 штами хламідій *C. trachomatis* (№6, №16, №17) (рис. 15).



а б

Рис.15. ЦПВ штаму *C. trachomatis* №16 (а). Культура клітин ФЕМ (48 год.). ЦПВ штаму *C. trachomatis* №17 (б). Культура клітин L-929 (24 год.). Забарвлення акридином помаранчевим. Збільшення 90х12,5

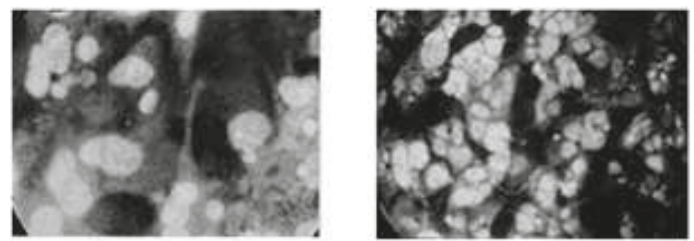
Особливої уваги заслуговує факт ізоляції штаму №17 із секційного матеріалу новонародженого М., (7 діб), з діагнозом «внутрішньоутробна інфекція», «менінгоенцефаліт». Після смерті дитини через 3 місяці померла його мати М., 34 роки, з діагнозом «сепсис», «генералізована інфекція» з підтвердженою ХІ. Вважаємо, що інфікування дитини сталося внутрішньоутробно або при пологах з подальшим розвитком летальної генералізованої ХІ. Наведені матеріали свідчать про необхідність ретельного обстеження вагітних жінок з призначенням адекватного лікування для попередження розвитку генералізованої ХІ та інфікування плоду і новонароджених.

Останнім часом реєструються родинні форми хла-

мідіозів («чоловік–дружина», «батьки–діти»). З метою виявлення ХІ обстежено 52 подружні пари, що тривалий час хворіли на різну патологію урогенітального тракту, суглобів, органа зору, а також їхні діти у віці до 12 років. У всіх подружжях зареєстрована хронічна рецидивуюча або персистуюча форма УГХ з тривалістю захворювання від 2 до 7 років. Родинні осередки хламідіозу виявлені в 45 родин (61 дитина) з урогенітальними та екстрагенітальними клінічними проявами [48]. Встановлено епідеміологічний зв'язок «батьки–діти», у яких діагностовано ХІ різної локалізації, що потребує обов'язкового обстеження подружжя, членів родини з подальшим адекватним лікуванням. Діти з родинних осередків хламідіозу повинні бути віднесені до «груп епідризику».

Вважаючи, що проведені мікробіологічні дослідження дали змогу від хворих ізолювати та ідентифікувати 9 штамів *C. trachomatis*, нами вивчені їх біологічні властивості порівняно зі штамми *C. psittaci*.

Встановлено, що при адекватних умовах культивування і однаковій заражувальній дозі ізолювані штами *C. trachomatis* характеризувались менш вираженими вірулентними, антигенними, алергенними властивостями, ніж еталонний штам «В» та авторський штам «К» *C. psittaci*. Незважаючи на тривале пасивування (не менше 5 пасажів), ізолювані штами *C. trachomatis*, як і штам «Рак», не давали високого накопичення збудника в культурі клітин, ЦПВ всіх штамів містили глікоген, були гомогенними та мали невеликі розміри. Спостерігали також виражену вакуолізацію цитоплазми інфікованих клітин, а в деяких випадках «екструзію» – вихід ЦПВ з клітин без їх загибелі. Цитоморфологічна характеристика штаму «К» залишалась стабільною (короткий цикл репродукції, високе накопичення збудника, множинність осередків інфекції) (рис.16) [26, 42].



а б

Рис.16. ЦПВ штаму «Рак» *C. trachomatis* (72 год.) Культура клітин ФЕМ (а). ЦПВ штаму «К» *C. psittaci* (48 год.). Культура клітин ФЕМ (б). Забарвлення акридином помаранчевим. Збільшення 90х12,5

Розповсюдження УГХ зумовлює закономірне зростання екстрагенітальних форм ХІ, зокрема офтальмохламідіозів, спричинених урогенітальним джерелом інфекції [2, 4, 7, 26, 49]. При обстеженні 368 дорослих з діагнозами «кон'юнктивіт», «блефарокон'юнктивіт» тощо ХІ виявлена до 49,8% випадків. У 86 дітей (50 новонароджених) з діагнозом «кон'юнктивіт» з групи матерів, хворих на УГХ, діагностовано ХІ до 44,5% випадків. При офтальмохламідіозах визначали асоційовану інфекцію (стафілококи, нейсерії, *Demodex folliculorum* та ін.) і на фоні асоціацій виявляли атипові ЦПВ хламідій, що було ознакою персистенції ХІ. Атипові ЦПВ в епітелії кон'юнктиви у одних хворих визначали роками, інших – в період рецидивів. У більшості хво-

Оригінальні дослідження

рих офтальмохламідіоз був маркером безсимптомного УГХ [26].

В даний час *C. trachomatis* розглядається як етіологічний чинник при різній патології суглобів, зокрема хвороби Рейтера, що характеризується уретроокулосиновіальним синдромом. Специфічна діагностика зазначеної патології досить складна і не завжди достовірна. При обстеженні 107 хворих дорослих і дітей з діагнозами «артрит», «кон'юнктивіт», «уретрит» ХІ підтверджена в 39,7% випадків. У хворих з підозрою на хворобу Рейтера виявлена гіперчутливість уповільненого типу до хламідійного алергену (84%). Сполучення у хворих офтальмохламідіозу, УГХ та суглобової патології свідчило про системний характер захворювання [4, 7, 13, 26, 50].

Проведені дослідження дали можливість визначити, що найбільш інформативними методами діагностики ХІ можна вважати ПІФ, ПЛР, культуральний, РНІФ, ІФА. Зазначені методи мають різний ступінь чутливості та специфічності, в зв'язку з чим, необхідне застосування комплексу діагностичних тестів, що включає ізоляцію хламідій, індикацію збудника та його антигенів в клітинах вогнища запалення, кількісне визначення антихламідійних імуноглобулінів різних класів.

З огляду на отримані результати розроблено алгоритм обстеження хворих на ХІ, що направлений на своєчасне виявлення та адекватне лікування хламідіозів. Використання комплексу сучасних діагностичних тестів дозволяє більш достовірно визначати урогенітальні та екстрагенітальні форми ХІ при різному перебігу інфекційного процесу (гострому, хронічному, пер-

Отже, при проведенні комплексних досліджень виявлена значна розповсюдженість антропонозних хламідіозів на території України. Результати обстеження хворих на різні форми хламідіозів свідчать про те, що тактика достовірної діагностики ХІ повинна передбачати комплексність застосування сучасних методів дослідження, необхідність виявлення асоційованої інфекції, обов'язкове обстеження не тільки статевих партнерів, але й членів родини, включаючи дітей.

Такий принцип діагностики ХІ є необхідною умовою в системі епідагляду за зазначеною тяжкою патологією, зважаючи на відсутність засобів специфічної профілактики.

Висновки.

1. Зважаючи на багаторічні комплексні дослідження, що проведені в Україні на значному матеріалі (польовому та клінічному), встановлено широку розповсюдженість зоонозних і антропонозних хламідіозів з визначенням їх «груп епідризику». Виявлено циркуляцію хламідій *C. psittaci*, *C. trachomatis*, *C. pneumoniae* та визначено їх етіологічну роль при широкому спектрі патології у птахів, тварин та людей.

2. Удосконалено специфічну діагностику різних форм хламідіозів, зважаючи на розробки: «Способу виділення *C. trachomatis*» (а. с. №1723129), «Способу одержання препарату для діагностики хламідійної інфекції» (патент 59959 А, Україна), високоспецифічної імунферментної тест-системи (затверджено лабораторний регламент). Визначено специфічність сучасних діагностичних тестів (культуральний, ПЛР, ПІФ, РНІФ, ІФА) для виявлення хламідіозів різної етіології та локалізації.

3. На півдні України встановлено високу зараженість *C. psittaci* 83 видів диких птахів (до 75%). Встановлено епізоотичні осередки орнітозу на о. Круглому (Херсонська обл.) та лимані Куяльник (Одеська обл.) з реєстрацією епізоотій у нових видів диких птахів – гаги звичайної та куликів, що підтвердило стійкість, полігостальність природного осередку орнітозу на території ЧБЗ. Виявлено циркуляцію штамів *C. psittaci* з різною вірулентністю, що зумовлюють як латентний перебіг орнітозу, так і епізоотії та епідемії, а в окремих випадках летальну інфекцію у людей.

4. Вперше виявлено значну інфікованість *C. psittaci* диких ссавців 18 видів (до 40%) – додаткового резервуару хламідійної інфекції в природі, що сприяє формуванню як природних, так і природно-антропоургічних осередків. Встановлено зараженість *C. psittaci* ВРХ з виявленням епізоотії тварин та залученням до епіпроцесу профконтингенту агрофірми, що свідчило про наявність антропоургічного осередку.

5. Зареєстровано широке розповсюдження урогенітальних та екстрагенітальних форм хламідіозів, що спричинені *C. trachomatis*, у жінок, чоловіків з різними інфекціями урогенітальної системи та дітей з респіраторною патологією. Розроблено алгоритм діагностики хламідіозів з різним перебігом інфекційного процесу (гострим, хронічним, персистуючим). Доведено високу продуктив-

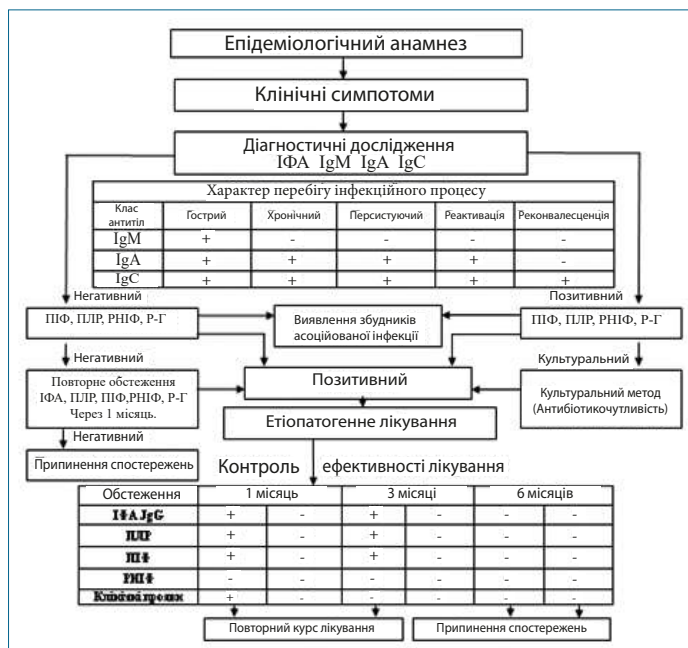


Рис. 17. Алгоритм обстеження хворих при хламідійній інфекції (рис.17).

Відомо, що найскладнішою є діагностика персистуючих форм ХІ в зв'язку з відсутністю у хворих клінічної симптоматики, а також чітких результатів при різних методах обстеження. Вважаємо, що необхідно обов'язково застосовувати такі діагностичні тести як культуральний, ПЛР, ПІФ, РНІФ, ІФА. Культуральний метод є найбільш оптимальним при виявленні персистуючих форм ХІ, тому що тільки цей метод дозволяє встановити життєздатність хламідій.

ність комплексного обстеження хворих з різною патологією уrogenітального тракту, органа зору та суглобів. Виявлено родинні осередки хламідіозів із встановленням епідеміологічного зв'язку «батьки–діти», що потребує віднесення дітей до «груп епідризику».

6. Ізольовано 9 штамів *C. trachomatis* від чоловіків, жінок з підтвердженням УГХ та дітей (секційний матеріал) з генералізованими формами ХІ за розробленим методом (а. с. №1723129). Встановлено, що ізольовані штами *C. trachomatis* мали менш виражені вірулентні, антигенні, алергенні властивості, ніж еталонний штам «В» та авторський штам «К» *C. psittaci*.

7. З огляду на аналіз встановлених еколого-епідеміологічних особливостей зоонозних та антропонозних хламідіозів розроблено комплекс науково обґрунтованих рекомендацій з метою удосконалення їх системи профілактики в сучасних соціально-економічних умовах України, що буде сприяти біозахисту населення.

Необхідно згадати з глибокою пошаною та великою подякою відомих вчених України, професіоналів високого класу, які внесли значний вклад у вивчення проблеми хламідіозів, але їх вже немає серед нас. Це віддані своїй справі фахівці – проф. Маликова М. В., проф. Мавров І. І., проф. Мавров Г. І., які залишили нам неоціненну спадщину – наукові праці, монографії, дисертації. Вічна Світла Їм Пам'ять!

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Дослідження проводили в Одеському науково-дослідному інституті вірусології та епідеміології ім. І. І. Мечникова, а після його реорганізації з 1999 року в Державній установі «Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І. І. Мечникова Міністерства охорони здоров'я України» на основі виконання наукових тем за бюджетні кошти з фінансуванням МОЗ України.

Література

1. Terskich I. I. Ornithosis and other Chlamydial Infections. Monograph. Moscow: Medicine; 1979: 224p. (In Russian).
2. Shatkin A. A., Mavrov I. I. Urogenital Chlamydiosis. Kyiv: Health; 1983: 200p. (In Russian).
3. Malikova M. V. Epidemiology, epizootology of ornithosis in the Ukrainian SSR. Kyiv; 1986: 32 p. (In Russian).
4. Mavrov G. I. Chlamydial Infections: Biology of pathogens, pathogenesis, clinic, diagnostics, treatment, prevention. Monograph. Kyiv: Gerkon; 2005: 524 p. (In Russian).
5. Lobzin Yu. V., Liashenko Yu. I., Pozniak A. L. Chlamydial infections. St. Petersburg: OOO «Izdatel'stvo FOLIANT»; 2003: 400 p. (In Russian).
6. Cavirani S., Cabassi C. S., Donofrio G., De Iaco B., Taddei S., Flammini C. F. Association between Chlamydia psittaci seropositivity and abortion in Italian dairy cows. Prev Vet Med. 2001 Jul 19; 50(1-2): 145–51. doi: 10.1016/S0167-5877(01)00197-0. PMID: 11448501.
7. Mavrov I. I., State of the problem of sexually transmitted diseases. Dermatology and venereology. 2002; 3(17):.3–10 (In Russian).
8. Wallensten A., Fredlund H. & Runehagen A. (2014). Multiple human-to-human transmission from a severe case of psittacosis, Sweden, January–February 2013. Eurosurveillance, 19 (42). doi:10.2807/1560-7917.es2014.19.42.20937.
9. Ksonz I. M., Skrypnyk V. H., Nekhoroshykh Z. M., Zahrebelnyi V. O., Mezhenyskyi A. O., Nevolko O. M., Mezhenyska N. A. Zoonotic Chlamydia Monohrafia. Kyiv: DNDILDVSE. 2014: 229 p. ISBN 978-966-493-937-6

(In Ukrainian).

10. Branley J., Bachmann N. L., Jelocnik M., Myers G. S. A. & Polkinghorne A. Australian human and parrot Chlamydia psittaci strains cluster within the highly virulent 6BC clade of this important zoonotic pathogen. Scientific Reports, 2016; 6(1). doi:10.1038/srep30019.
11. Chlamydia. World Health Organization. Available from <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chlamydia>. Accessed July 17, 2023.
12. Disease Outbreak News: Ornithosis (Psittacosis). European Region World Health Organization. Available from <https://www.who.int/ru/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON509>. Accessed March 5, 2024.
13. Gladin D. P., Koroliuk A. M., Drobot I. V., Kirilova N. P., Kozlova N. S., Annenkova I. D. Chlamydia and chlamydiosis. Russian biomedical research. 6(4); 2021: 37–46.
14. Storz J., Page L. A. Taxonomy of the Chlamydiae: reasons for classifying organisms of the genus Chlamydia, family Chlamydiaceae, in a separate order, Chlamydiales ord. nov. Int. J. Syst. Bacteriol, 21; 1971: 332–334.
15. Grayston J. T. et al. Chlamydia pneumoniae sp. nov. for Chlamydia sp. strain TWAR. Int. J. Syst. Bact. 39(1); 1989: 88–90.
16. Hahn D. L., Dodge R. W., Golubjatnikov R. Association of Chlamydia pneumoniae (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult-onset asthma. JAMA. 1991 Jul 10; 266(2):225–30. PMID: 2056624.
17. Shor A. et al Detection of Chlamydia pneumoniae in coronary arterial fatty streaks and atheromatous plaques. S. Aft. Med.G. 82; 1992: 158–161.
18. Mavrov I. I., Maiaya L. T., Belozorov A. P., Kapitsa N. P. Free and immune complex bound antichlamydial antibodies in myocardial infarction patients. In Abstr. 12th Europ. Immunol. Meet. Barselona. 1994: 369.
19. Everett K. D. E. et al. Rapid detection of the Chlamydiaceae and other families in the order Chlamydiales: three PCR tests. J. Clin. Microbiol. 37; 1999: 575–580.
20. Everett K. D. E. et al. Emended description of the order Chlamydiales, proposal of Parachlamydiaceae fam. nov. and Simkaniaceae fam. nov., each containing one mono-typic genus, revised taxonomy of the family Chlamydiaceae, including a new genus and five new species, and standards for the identification of organisms. International Journal of Systematic Bacteriology Inter. J. Syst. Bacteriol; 49(2); 1999: 415–440. doi:10.1099/00207713-49-2-415.
21. Sachse K., Bavoil P. M., Kaltenboeck B., Stephens R. S., Kuo C-C et al. Emendation of the family Chlamydiaceae: proposal of a single genus, Chlamydia, to include all currently recognized species. Syst Appl Microbiol. 38; 2015: 99–103. PMID: 25618261 DOI: 10.1016/j.syapm.2014.12.004/
22. Bavoil P., Kaltenboeck B., Greub G. In Chlamydia veritas. Pathog. Dis 2013 ;67: 89–90. <https://doi.org/10.1111/2049-632X.12026/>
23. Borel N., Horn M., Greub G. International Committee on Systematics of Prokaryotes (ICSP) Subcommittee on the taxonomy of Chlamydiae. Minutes of the closed meeting, 20 March 2019, Seattle, WA, USA. Int J Syst Evol Microbiol 2019; 69: 3654–6.
24. Andrejchin M. A., Kopcha V. S. Medical problems of struggle bioterrorism. Modern infections; 1; 2004: 95–107 (In Ukrainian).
25. Makarov V. V., Vorobyev A. A. Veterinary healthcare and its importance in human infectious pathology. Journal of microbiology and infectious diseases. (4); 1999: 11–15 (In Russian).
26. Nekhoroshykh Z. N. Chlamydioses in the Southern region of Ukraine (microbiological and ecological-epidemiological aspects). Kharkiv; 2006: 46 p. (In Ukrainian).
27. Nekhoroshykh Z. N., Malikova M. V., Boschenko Yu. A. et al. Professional zoonoses of chlamydeous etiology. Annals of Mechnikov's Institute. (2); 2005: 35–41. https://www.imiamn.org.ua/journal/2_2005/PDF/9.pdf (In Ukrainian).
28. Granitov V. M. Chlamidiozy [Chlamydia] Medical book. Nizhny Novgorod: NGMA. 2000: 192p. (In Russian).
29. Global health sector strategy for sexually transmitted infections 2016–2021. World Health Organization. Zheneva; 2016. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110>.
30. European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction to the Annual Epidemiological Report. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2020 [cited 23 January 2020]. Accessed Mar 30, 2023. <https://ecdc.europa.eu/annual-epidemiological-reports/methods>; <https://www.ecdc.europa.eu/>

Оригінальні дослідження

- sites/default/files/documents/AER-for-2018-STIchlamydia.pdf
31. CDC. Centers for Disease Control and Prevention [Electronic resource] Accessed Aug 31, 2022. <https://www.cdc.gov/std/statistics/2020/figures.htm>
 32. Vinograd N. O. Microbiological and virological aspects of laboratory diagnostics and interferon therapy of genital infections. Kyiv; 1995: 38 p. (In Ukrainian).
 33. Romashchenko O. V. Inflammatory diseases of the genitals in girls and adolescents (etiology, pathogenesis, prognosis, treatment). Kyiv; 2000: 37 p. (In Ukrainian).
 34. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines. 2006: Vol. 55 (№ RR-11).
 35. Johnson B. A., Poses R. M., Fortner C. A. et al. Derivation and validation of a clinical diagnostic model for chlamydial cervical infection in university women JAMA. 1990. Vol. 264: 3161–3165.
 36. Nekhoroshykh Z. N., Malikova M. V., Krivoshein Yu. S. Development of an Enzyme Immunoassay Test System for the Diagnosis of Chlamydia and Standardization of Diagnostic drugs. Modern Vaccinology. Perm; 1998: 173 (In Russian).
 37. Declarative patent 59959 A, Ukraine, MKV5 C12N1/02. Method of obtaining a drug for the diagnosis of chlamydial infection. Nekhoroshykh Z. N., Malikova M. V. (Ukraine). No.2002129961; Appl. 11.12.02. Publ. (9): 15.09.2003 (In Ukrainian).
 38. Martinova V. R., Mashkileison A. L., Gomberg M. A. Urogenital Chlamydial Infections. Diagnostics, treatment. Guide for doctors. M.: 1996 (In Russian).
 39. Lebedjuk M. N., Nekhoroshykh Z. N., Malikova M. V. Method for diagnostic isolation of *C. trachomatis* from patients (a.c. №1723129) (12): 30.03.1992 (In Russian).
 40. Nekhoroshykh Z. M., Malikova M. V., Boshchenko Yu. A., Grekov V. S. Application of modern diagnostic technologies for the detection of various forms of Chlamydia. Infectious diseases. 2004; (1): 22–24 (In Ukrainian).
 41. Chernychko I. I. Species composition, distribution and abundance of colonial plover birds. I. I. Chernychko, V. D. Syokhin Colonial hydrophilic birds of the south of Ukraine. Kyiv: Naukova dumka, 1988: 5–21 (In Russian).
 42. Nekhoroshykh Z. N., Malikova M. V. Isolation, identification, study of biological properties of chlamydia strains of different species. Collection Methods for obtaining pure cultures of microorganisms and their long-term storage in collections. Kyiv; 3, 2004: 99–108 (In Russian).
 43. Hamadeev R. H., Ravilov A. V. The causative agents of chlamydia in farm animals and their pathogenicity for humans. Journal of Microbiol. Moscow: 1997; (1): P. 99–102 (In Russian).
 44. Nekhoroshykh Z. N., Malikova M. V., Boshchenko Yu. A. Chlamydiosis of mammals in the Odessa region. Modern problems of epidemiology, microbiology and hygiene. Lviv, 2004: 99–100 (In Ukrainian).
 45. Nekhoroshykh Z. M., Boshchenko Yu. A., Malikova M. V. et al. Detection of polyinfectious foci of especially dangerous infections in the North-Western Black Sea Region. Current issues of control of especially dangerous and controllable infections in Ukraine: Conference proceedings; Lviv; 2004: 67–68 (In Ukrainian).
 46. Nekhoroshykh Z., Protsyshyna N., Bondarenko D., Samoilenko V., Zagoruiko M., Matusiak L., Dzhurtubaeva G. # 170. Epidemiological Potential of Combined Natural Foci of Especially Dangerous Infections in the Southern Region of Ukraine. In 2022 International Biothreat Reduction Symposium. October 24–27, 2022: 36.
 47. Nekhoroshykh Z., Malikova M., Boshchenko Y., Rusev I., Grekov V. The epizootological and epidemiological control over the zoonotic chlamydiosis in the Ukraine. The Third World Congress on Chemical, Biological and Radiological Terrorism. Dubrovnik, Croatia, 2005: 38.
 48. Nekhoroshykh Z. N., Malikova M. V. Experience in identifying foci of familial chlamydia. Immunology and Allergology. (3); 2002: 61 (In Russian).
 49. Nekhoroshykh Z. M., Malikova M. V., Venger G. Yu., Sheludchenko I. I., Shevchuk L. I., Dzhurtubaeva G. M. Extragenital forms of chlamydia. Viral diseases. Toxoplasmosis. Chlamydia: Materials of the scientific-practical conference. Ternopil; 2004: 278–279 (In Ukrainian).
 50. Mavrov I. I. Social and medical aspects of chlamydial infection. Infectious diseases. 2004; 2: 5–11. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2004.2.1582> (In Ukrainian).



Контактна інформація відповідального автора:

Нехороших З. М. — д. мед. н., с. н. с., Філія «Протичумний інститут імені І. І. Мечникова» Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України», вул. Церковна, 4, м. Одеса, Україна, 65003.
e-mail: znn048@ukr.net
контактний телефон +380 (68) 970 45 44 (Viber)

Відомості про авторів:

Нехороших З. М. — д. мед. н., старший науковий співробітник, лікар-бактеріолог лабораторії індикації збудників особливо небезпечних бактеріальних інфекцій Філії «Протичумний інститут імені І. І. Мечникова» Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України». тел. +380 (68) 970 45 44
e-mail: znn048@ukr.net

Голубятников М. І. — д. мед. н., професор, директор Філії «Протичумний інститут імені І. І. Мечникова» Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України», завідувач кафедри загальної та клінічної епідеміології з курсом мікробіології і вірусології Одеського національного медичного університету.
тел. +380 (50) 336 72 62
e-mail: mykola.holubiatnykov@onmedu.edu.ua

Процишина Н. М. — бактеріолог лабораторії індикації збудників особливо небезпечних бактеріальних інфекцій Філії «Протичумний інститут імені І. І. Мечникова» Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України». тел. +380 (98) 409 89 42
e-mail: nm_pri67@ukr.net

Джуртубаєва Г. М. — асистент кафедри загальної та клінічної епідеміології з курсом мікробіології і вірусології Одеського національного медичного університету.
тел. +380 (97) 915 06 62
e-mail: halynadzu@ukr.net,
ORCID: 0009-0007-3671-7344

Самойленко В. О. — в.о. завідувача лабораторії індикації збудників особливо небезпечних бактеріальних інфекцій, бактеріолог Філії «Протичумний інститут імені І. І. Мечникова» Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України». тел. +380 (67) 514 17 88
e-mail: vyktoriia.samoylenko@gmail.com

Маньковська Н. М. — бактеріолог лабораторії індикації збудників особливо небезпечних бактеріальних інфекцій Філії «Протичумний інститут імені І. І. Мечникова» Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України». тел. +380 (67) 649 22 37
e-mail: nmankovska@ukr.net

Загоруйко М. О. — бактеріолог лабораторії індикації збудників особливо небезпечних бактеріальних інфекцій Філії «Протичумний інститут імені І. І. Мечникова» Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України». тел. +380 (97) 352 96 16
e-mail: maryazagoruyko@gmail.com

Information about authors:

Nekhoroshykh Z. M. — PhD, Doctor of Medicine, senior researcher, bacteriologist of the laboratory for the indication of pathogens of particularly dangerous bacterial infections of the Branch "I. I. Mechnikov Anti-plague institute" of the State institution "Public health center of the Ministry of health of Ukraine".
phone: +380 (68) 970 45 44
e-mail: znn048@ukr.net

Holubiatnykov M. I. — PhD, Doctor of Medicine, epidemiologist, director of the Branch "I. I. Mechnikov Anti-plague institute" of the State institution "Public health center of the Ministry of health of Ukraine", Head of the Department of General and Clinical Epidemiology with a course in Microbiology and Virology.
phone: +380 (50) 336 72 62
e-mail: mykola.holubiatnykov@onmedu.edu.ua

Protsyshyna N. M. — bacteriologist of the laboratory for the indication of pathogens of particularly dangerous bacterial infections of the Branch "I. I. Mechnikov Anti-plague institute" of the State institution "Public health center of the Ministry of health of Ukraine".
phone: +380 (98) 409 89 42
e-mail: nm_pri67@ukr.net

Dzhurtubaieva G. M. — assistant of the Department of General and Clinical Epidemiology with a course in Microbiology and Virology, phone: +380 (97) 915 06 62.
e-mail: halynadzu@ukr.net
ORCID: 0009-0007-3671-7344

Samoilenko V. O. — acting head of the laboratory for the indication of pathogens of particularly dangerous bacterial infections, bacteriologist of the Branch "I. I. Mechnikov Anti-plague institute" of the State institution "Public health center of the Ministry of health of Ukraine".
phone: +380 (67) 514 17 88
e-mail: viktoriya.samoylenko@gmail.com

Mankovska N. M. — bacteriologist of the laboratory for the indication of pathogens of particularly dangerous bacterial infections of the Branch "I. I. Mechnikov Anti-plague institute" of the State institution "Public health center of the Ministry of health of Ukraine".
phone: +380 (67) 649 22 37
e-mail: nmankovska@ukr.net

Zagoruyko M. O. — bacteriologist of the laboratory for the indication of pathogens of particularly dangerous bacterial infections of the Branch "I. I. Mechnikov Anti-plague institute" of the State institution "Public health center of the Ministry of health of Ukraine".
phone: +380 (97) 352 96 16
e-mail: maryazagoruyko@gmail.com

ВИДОВИЙ СКЛАД ТА СЕРЕДОВИЩА РОЗМНОЖЕННЯ КРОВОСИСНИХ КОМАРІВ ПІД ЧАС СПАЛАХУ ГАРЯЧКИ ЗАХІДНОГО НІЛУ В КИЄВІ ТА ОКОЛИЦЯХ У 2024 РОЦІ

¹Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Одеса, Україна

²Філія «Протичумний інститут імені І. І. Мечникова» ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», Одеса, Україна

³ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», Київ, Україна

Актуальність. Вивчення видового складу комарів у Києві та області набуває особливої актуальності у зв'язку зі спалахом гарячки Західного Нілу (ГЗН) у літньо-осінній період 2024 року. Комарі виступають ключовими біологічними переносниками арбовірусу, забезпечуючи його циркуляцію серед птахів та викликаючи інфікування людей.

Мета роботи. Вивчити видовий склад комарів, потенційно залучених до циркуляції вірусу Західного Нілу у Києві та його околицях наприкінці теплого сезону, а також виявити та оцінити водойми, придатні для їх розмноження, зокрема в локаціях із зареєстрованими випадками ГЗН у 2024 році, на основі польового кроссекційного дослідження.

Методи. Матеріал збирали впродовж 10–12 вересня 2024 року в Києві та області. Збір личинок з водойм здійснювали вдень сачком і піпеткою, імаго — за допомогою електромеханічної світлодіодної пастки з сухим льодом. Зразки фіксували у 70% етанолі та визначали за морфологічними ознаками. Статистично обчислювали довірчі інтервали для генеральної частки виду.

Результати та їх обговорення. Під час досліджень виявлено та описано придатні для виплоду комарів водойми. Ідентифіковано 6 видів з 4 родів комарів (Diptera: Culicidae), які присутні на території: *Aedes vexans*, *Anopheles hyrcanus*, *Anopheles maculipennis* s.l., *Culex modestus*, *Culex pipiens* та *Uranotaenia unguiculata*. Наявність теплолюбного виду *An. hyrcanus* у біотопах цього регіону виявлено вперше. Найпоширенішим видом виявився *C. pipiens*, генеральна частка якого у вересні 2024 року знаходиться в межах 36,6%–48,0%. Генеральна частка виду *An. maculipennis* s.l. знаходиться в межах 22,5%–32,7%. Натомість генеральна частка виду *Ur. unguiculata* знаходиться в межах 13,7%–22,5%. Інші види мають не значну представленість.

Висновки. Проведені дослідження дозволили визначити видовий склад кровосисних комарів Києва та його околиць, які потенційно залучені в циркуляцію ВЗН у вересні 2024 року, а також виявити водойми, які комарі використовують для масового виплоду. Особливе значення має найпоширеніший орнітофільний *C. pipiens*, компетентний до передачі ВЗН. Отримані дані є важливим оперативним етапом у формуванні профілактичних заходів і підвищенні епідеміологічної безпеки.

Ключові слова: Culicidae, *Culex pipiens*, *Anopheles hyrcanus*, трансмісивні хвороби, вірус Західного Нілу (ВЗН), гарячка Західного Нілу (ГЗН), Київ, Україна.

V. A. Rudik^{1,2}, D. I. Krenytska³, M. I. Holubiatnykov²

SPECIES COMPOSITION AND BREEDING HABITATS OF BLOOD-SUCKING MOSQUITOES DURING THE WEST NILE OUTBREAK IN KYIV AND ITS ENVIRONS IN 2024

¹Odesa I. I. Mechnikov National University, Odesa, Ukraine

²The Subsidiary «I. I. Mechnikov Anti-plague Institute» of the State Institution «Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine», Odesa, Ukraine

³State Institution «Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Summary

Background. Studying the species composition of mosquitoes in Kyiv and the region is of particular relevance in connection with the outbreak of West Nile virus (WNV) in the summer and autumn of 2024. Mosquitoes are the key biological vectors of the arbovirus, ensuring its circulation among birds and causing human infection.

Purpose. To study the species composition of mosquitoes potentially involved in the circulation of WNV in Kyiv and its environs at the end of the warm season, as well as to identify and assess water bodies suitable for their breeding,

in particular in locations with reported cases of WNV in 2024, based on a field cross-sectional study.

Methods. The material was collected from 10 to 12 September 2024 in Kyiv and the region. Larvae were collected from water bodies during the day with a net and pipette, adults – using an electromechanical LED trap with dry ice. Samples were fixed in 70% ethanol and identified by morphological characters. Confidence intervals for the total proportion of the species were statistically calculated.

Results and discussion. During the research, suitable for mosquito breeding water bodies were identified and described. We identified 6 species from 4 genera of mosquitoes (Diptera: Culicidae) present in the territory: *Aedes vexans*, *Anopheles hyrcanus*, *Anopheles maculipennis* s.l., *Culex modestus*, *Culex pipiens* and *Uranotaenia unguiculata*. The presence of the thermophilic *An. hyrcanus* in the biotopes of this region was found for the first time. The most common species was *C. pipiens*, with a general share in September 2024 ranging from 36.6% to 48.0%. The general share of the species *An. maculipennis* s.l. ranged from 22.5% to 32.7%. Whereas, the general share of *Ur. unguiculata* species is in the range of 13.7%–22.5%. Other species have a low representation.

Conclusions. The studies made it possible to determine the species composition of blood-sucking mosquitoes in Kyiv and its environs, which are potentially involved in the circulation of WNV in September 2024, as well as to identify the water bodies used by mosquitoes for mass breeding. Of particular importance is the most widespread ornithophilic *C. pipiens*, which is competent to transmit WNV. The data obtained are an important operational step in the development of preventive measures and improvement of epidemiological safety.

Keywords: Culicidae, *Culex pipiens*, *Anopheles hyrcanus*, vector-borne diseases, West Nile virus (WNV), West Nile fever (WNF), Kyiv, Ukraine.

Актуальність. Кліматичні зміни та глобальні процеси, такі як урбанізація й інтенсивні транспортні потоки, трансформують екосистеми, створюючи нові умови для адаптації переносників і патогенів, які загрожують здоров'ю людини [1]. Руйнування природних середовищ і формування нових екологічних ніш змінюють взаємодію між компонентами епідемічного процесу, сприяючи поширенню збудників хвороб.

Спалах гарячки Західного Нілу (ГЗН, WNF), зафіксований влітку 2024 року в Київській, Полтавській та Черкаській областях, демонструє ці зміни. Різке зростання лабораторно підтверджених випадків захворювання, особливо у Києві та області, свідчить про активізацію вірусу в екосистемах регіону [2]. Основними резервуарами вірусу є дикі, переважно перелітні птахи [3, 4], тоді як основними переносниками є кровосисні комарі (Diptera: Culicidae) [5, 6]. Ендемічні осередки вірусу Західного Нілу (ВЗН, WNV) широко представлені в Україні [7, 8].

Поширеність комарів на місцевості, їх чисельність і видове різноманіття залежать від сукупності екологічних факторів, серед яких ключову роль відіграють температура, рівень зволоженості та наводненість територій [9–11]. Велика кількість водойм у густонаселеному Києві та його околицях [12] створює численні потенційні місця для розмноження місцевих видів комарів, що підвищує ймовірність їхнього контакту з людиною. Водночас ці водойми слугують середовищем існування водних та навколоводних птахів, які можуть бути резервуаром збудника. Спільне перебування птахів і комарів у таких екосистемах підтримує циркуляцію вірусу, створюючи ризик інфікування людини.

Відсутність вакцин і специфічних засобів лікування ГЗН робить контроль чисельності комарів ключовим заходом профілактики. Польові дослідження дозволяють виявити місця виплоду комарів, оцінити стан водойм і популяційні особливості переносників. Такий моніторинг є ключовим для прогнозування загроз та оперативного реагування на епідемічні

виклики як на регіональному, так і на загальнодержавному рівнях.

Попри це, останні узагальнюючі дослідження щодо родини Culicidae в Україні проводились понад 25 років тому [13]. Наявні сучасні дослідження є фрагментарними та не забезпечують комплексного уявлення про стан популяцій комарів. Зокрема, видовий склад комарів у міських умовах Києва був детально представлений у роботах, опублікованих понад 10 років тому [14, 15], що унеможливує оцінку їхнього сучасного стану.

Метою дослідження є визначення видового складу комарів, потенційно залучених до циркуляції вірусу Західного Нілу в Києві та його околицях наприкінці теплого сезону, а також оцінка водойм, придатних для їх розмноження в умовах урбанізованого середовища, зокрема в локаціях із зареєстрованими випадками гарячки Західного Нілу у 2024 році, на основі польового кроссекційного дослідження.

Матеріали та методи досліджень. Оперативний збір матеріалу здійснювали впродовж 10–12 вересня 2024 року в локаціях міста Києва та Київської області, де фіксувалися випадки захворювання серед населення [16]. Були обстежені на наявність личинок кровосисних комарів водойми у Фастівському районі (с. Забір'я, група ставків Корчагін (50.325380 N, 30.226431 E)), у Бучанському районі (с. Крюківщина, оз. Крючок (50.352927 N, 30.364656 E)). Також обстежені озера на лівобережній частині р. Дніпро у м. Київ: Дніпровський район – оз. Малинівка (50.486343 N, 30.571715 E) та оз. Радунка (50.479472 N, 30.587431 E); Дарницький район – оз. Корольок (50.418410 N, 30.612526 E), оз. Кочерги (50.417549 N, 30.619871 E) та оз. Качине (50.416821 N, 30.622394 E). Дві локації було обрано для нічного (18:00–8:00) відлову імаго комарів у Бориспільському районі (с. Гнідин, річка Прорва (50.315445 N, 30.704675 E)) та у Голосіївському районі (м. Київ, вул. Ямська, річка Либідь (50.422163 N, 30.512345 E) (рис. 1).

Збір личинок комарів з водойм проводили вдень

Оригінальні дослідження

за допомогою сачка і піпетки. В кожній водоймі було обстежено та відібрано матеріал з площі 10 м² поверхні водяного дзеркала. Розрахунки щільності

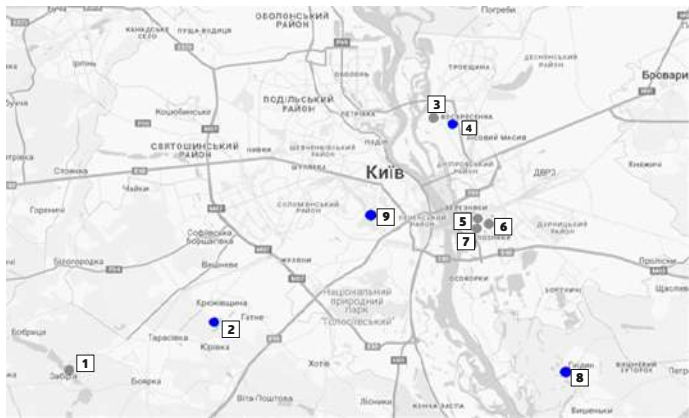


Рис. 1. Локалітети збору матеріалу у м. Київ та околицях у 2024 році: 1 — с. Забір'я, група ставків Корчагін; 2 — с. Крюківщина, оз. Крючок; 3 — оз. Малинівка; 4 — оз. Радунка; 5 — оз. Корольок; 6 — оз. Кочерги; 7 — оз. Качине; 8 — с. Гнідин, річка Прорва; 9 — річка Либідь. Синій колір мітки — водойми, в яких личинки не виявлено; червоний колір мітки — водойми, в яких личинки виявлено

особин личинок робили з розрахунку на 1 м² поверхні водяного дзеркала. Збір імаго проводили за допомогою електромеханічної світлодіодної пастки з використанням сухого льоду. Усі ці водойми розташовані в межах районів, де реєструвалися випадки захворювання людей [16].

Личинок та імаго комарів фіксували у 70% етанолі. Види були встановлені за морфологічними детермінантами за допомогою визначників [17, 18]. Статистично визначали межі довірчого інтервалу для генеральної частки виду.

Результати дослідження та їх обговорення. Під час обстеження 9 водойм личинки комарів було виявлено лише у 5 з них: озера Качине, Корольок, Кочерги, Малинівка та ставки Корчагін. Ці водойми характеризуються наявністю комплексу сприятливих умов для існування і розвитку личинок комарів. Деякі з цих водоймищ, зокрема озера Качине та Ко-

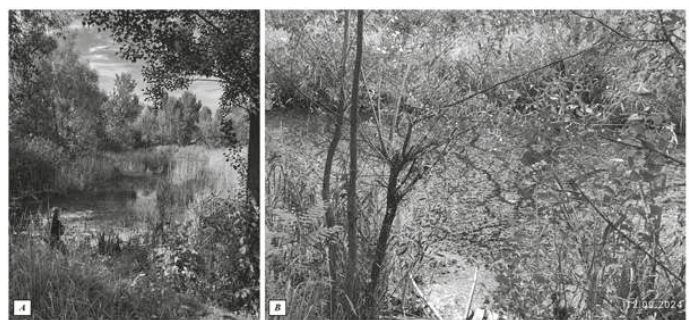


Рис. 2. Водойми Дарницького району м. Київ з придатними умовами для виплоду кровосисних комарів: А — оз. Кочерги; В — оз. Качине

черги, частково затінені деревами, мають невелику площу водного дзеркала та незначну глибину. Береги цих озер густо зарослі очеретом і рогозом, а поверхня води вкрита ряскою. Товща води заросла куширом, що створює додаткові умови для укриття та розвитку гідробіотичних стадій комарів (рис. 2).

Інші озера, такі як Корольок і Малинівка, подекуди утворюють рясно порослу рослинністю заплаву,



Рис. 3. Водойми Дніпровського і Дарницького районів м. Київ з придатними умовами для виплоду кровосисних комарів: А — оз. Малинівка; В — оз. Корольок



Рис. 4. Водойми Фастівського району Київської області з придатними умовами для виплоду кровосисних комарів: А — групи ставків Корчагін (с. Забір'я); В — дренажні водойми групи ставків Корчагін

в якій зустрічаються личинки комарів. Задамбовані ділянки групи ставків Корчагін уздовж берега мають цілий каскад мілководних та зарослих рослинністю дренажних водойм, в яких також присутні личинки комарів (рис. 3–4).

Загалом під час проведених досліджень було виловлено та ідентифіковано 289 кровосисних комарів (65 імаго і 224 личинки). Виявлено 6 видів з 4 родів, зокрема: *Aedes vexans* (Meigen, 1830), *Anopheles hyrcanus* (Pallas, 1771), *Anopheles maculipennis* s.l. (Meigen, 1818), *Culex modestus* (Ficalbi, 1889), *Culex pipiens* (Linnaeus, 1758) та *Uranotaenia unguiculata* (Edwards, 1913) (табл. 1).

Найбільш різноманітною за видовим складом комарів була вибірка у локації біля річки Прорва. Там, під час проведення нічного вилову імаго, виявлено 5 видів комарів з домінуванням *C. pipiens* (загальна частка виду у вибірці сягала 78,4%). В озері Качине виявлено 4 види личинок комарів з домінуванням *An. maculipennis* s.l. (63,3%). В дренажних водоймах ставків Корчагін домінував *Ur. unguiculata* (49,1%), в озерах Корольок — *C. pipiens* (77,4%), Кочерги — *Ur. unguiculata* (61,1%), Малинівка — *An. maculipennis* s.l. (64,3%), а вибірка при проведенні нічного вилову імаго у річці Либідь містила моновидову спільноту *C. pipiens* (100%). Серед досліджуваних водойм озеро Качине вирізнялося найвищою щільністю заселення личинками комарів — у середньому 9 особин на 1 м² поверхні водного дзеркала. Слід зауважити, що під час денних досліджень у водоймах ми не зустріли жодного імаго.

C. pipiens — найбільш представлений вид у біотопах місцевості. Він зустрічався у всіх досліджуваних біотопах де ми виявляли личинок (індекс зустрічальності 100%). Також широко представленим видом є *Ur. unguiculata* (індекс — 71,4%). Найменш представленим видом на досліджуваних територіях є *C. modestus* (індекс — 14,3%).

Таблиця 1. Біотопічний розподіл комарів у досліджуваних районах міста Київ та околицях за період відбору у вересні 2024 року

Місце відбору проб	Дата	<i>Ae. vexans</i>		<i>An. maculipennis s.l.</i>		<i>An. hyrcanus</i>		<i>C. modestus</i>		<i>C. pipiens</i>		<i>Ur. unguiculata</i>		Кількість зібраних зразків у локаліях**
		L*	I	L	I	L	I	L	I	L	I	L	I	
Київська область	Фастівський район с. Забір'я ставки Корчагин	11.09.2024	3	-	-	-	-	-	-	26	-	28	-	57
	Бориспільський район с. Гнідін Річка Прорва	11–12.09.2024	-	2♀	-	3♂ 1♀	-	2♀	-	-	33♀ 7♂	-	2♀ 1♂	51
Київ	Дніпровський район оз. Малиновка	12.09.2024	-	-	18	-	6	-	-	4	-	-	-	28
	Дарницький район оз. Корольок	12.09.2024	2	-	-	-	-	-	-	24	-	5	-	31
	Дарницький район оз. Кочерги	12.09.2024	-	-	-	-	-	-	-	7	-	11	-	18
	Дарницький район оз. Качине	12.09.2024	-	-	57	-	-	22	-	7	-	4	-	90
	Голосіївський район, річка Либідь	12–13.09.2024	-	-	-	-	-	-	-	14♀	-	-	-	14
Кількість зразків личинок і імаго кожного виду		5	2	75	4	6	2	22	-	68	54	48	3	289
Загальна кількість зразків кожного виду (частка видів)		7	(2,4%)	79	(27,3%)	8	(2,8%)	22	(7,6%)	122	(42,2%)	51	(17,7%)	289

Примітки: *L — личинки; I — імаго; темний фон - позначено вибірки імаго при нічних виловах; **кількість зібраних зразків у водних біотопах з розрахунку на 10 м² (виділено напівжирним)

У результаті проведеного дослідження найпоширенішим видом (домінантом) виявився *C. pipiens*, частка присутності якого становить 42,2% від усіх зібраних екземплярів, а субдомінантом — *An. maculipennis s.l.* (27,3%). Значно представленим видом є *Ur. unguiculata* (17,7%). Менш поширеними видами є *C. modestus* (7,6%), *An. hyrcanus* (2,8%) і *Ae. vexans* (2,4%) (див. табл. 1).

Генеральна частка виду *C. pipiens* знаходиться в межах 36,6% — 48,0% (P=95%) від загального числа комарів, які розповсюджені в даній місцевості на момент дослідження у вересні 2024 року. Генеральна частка виду *An. maculipennis s.l.* знаходиться в межах 22,5%–32,7%. Тоді як генеральна частка виду *Ur. unguiculata* знаходиться в межах 13,7%–22,5%. Інші види комарів не мають значної представленості (табл. 2).

Таблиця 2. Визначення меж довірчого інтервалу для генеральної сукупності з рівнем достовірності 95% за видовим складом

	вибірка	число видів у вибірках n, особини	частка виду у вибірках t, %	помилка вибіркової частки Sp, %	генеральна частка P*, %	Довірчий інтервал для генеральної частки Pn – Pa, %
<i>Ae. vexans</i>	289	7	2,4	0,9	3,0	1,2–4,9
<i>An. maculipennis s.l.</i>		79	27,3	2,6	27,6	22,5–32,7
<i>An. hyrcanus s.l.</i>		8	2,8	0,9	3,4	1,4–5,4
<i>C. modestus</i>		22	7,6	1,5	8,2	5,1–11,3
<i>C. pipiens</i>		122	42,2	2,9	42,3	36,6–48,0
<i>Ur. unguiculata</i>		51	17,7	2,2	18,1	13,7–22,5

Під час досліджень на усіх водоймах відмічено присутність водоплавних птахів: крижня (*Anas platyrhynchos*), курочки водяної (*Gallinula chloropus*) та лиски (*Fulica atra*), які можуть бути потенційними носіями ВЗН.

Найпоширеніший на місцевості вид *C. pipiens* є видом з широким спектром хребетних господа-

рів. Ці комарі здебільшого живляться кров'ю птахів (орнітофіли) і відіграють певну роль у ензоотичному циклі ВЗН від птаха до птаха, а також в передачі від птаха до ссавця [19]. Проте *C. pipiens* можуть нападати і на людей, що робить їх ефективним мостовим вектором ВЗН [20]. Вид *C. pipiens* знаходить повний комплекс сприятливих умов для розвитку в середовищах урбанізованих ландшафтів, розмножуючись в різноманітних природних і штучних водоймах, що зі свого боку забезпечує високу ступінь контакту з людиною і створює високі ризики передачі патогенів.

За результатами досліджень, малярійні комарі комплексу *An. maculipennis s.l.* широко розповсюджені в м. Київ. Ці зоофільні види нападають як на тварин, так і на людей, що робить їх компетентними переносниками ВЗН. Цей факт підтверджується виділенням вірусу з польових зразків та лабораторними дослідженнями їх компетенції як переносників [21]. Відсутність ферм і пасовищ з великою рогатою худобою в місті Київ, які могли б відволікати наявних малярійних комарів через їхню перевагу в виборі годувальника, визначає високу ступінь контакту з людиною. Це особливо актуально у вечірні та ранкові години, коли ці комарі найбільш активні.

Одним із широко представлених в біотопах досліджуваної території є орнітофільний вид *Ur. unguiculata*. Комарі цього виду також живляться кров'ю амфібій та рептилій, а на людину нападають дуже рідко [17, 22]. *Ur. unguiculata* може бути релевантним видом як потенційний переносник ВЗН в Європі [23, 24].

Наявність теплолюбного виду *An. hyrcanus* у біотопах цього регіону виявлено вперше, хоча він широко представлений у південних областях України [25, 26]. Різні дослідження свідчать про поширення виду *An. hyrcanus* в Європі. Раніше цей вид було зафіксовано в Чеській Республіці [27], а нещодавно його виявлено в Польщі, що стало найпівнічнішою знахідкою цього виду на континенті [28]. Виявлення теплолюбного виду *An. hyrcanus* у водоймах Києва, ймовірно, пов'язане зі змінами кліматичних умов та глобалізацією, що відповідає загальній тенденції поширення векторів у Європі [29, 30, 31].

Різнманітність водних об'єктів Києва за розмірами, розташуванням і чинниками впливу визначає їх суттєво різний стан, який значною мірою визначається кліматичними умовами, зокрема температурним режимом і кількістю опадів. Аномально тепла зима 2019–2020 років, зареєстрована як найтепліша за весь період спостережень, разом зі зменшенням кількості опадів суттєво вплинула на екосистеми водойм міста [12].

Антропогенний фактор має також досить суттєвий вплив на стан водойм у межах міста. Доглянуті та облаштовані озера не створюють відповідних умов для виплоду комарів. Під час дослідження розчищених і глибоких водойм ми виявили, що через відсутність зануреної водної рослинності та чисті, вільні від рослинності береги, личинки комарів практично не зустрічаються. Навпаки, недоглянуті та занедбані водоймища зі стоячою водою, розташовані серед щільних житлових масивів, були місцями масового

Оригінальні дослідження

розмноження комарів. У межах цих водойм ми фіксували і місця скупчення одночасно як мінімум 3-х видів диких птахів. Хоча екологічний стан більшості таких водойм є проблемним, їхнє існування збагачує ландшафт і позитивно впливає на мікроклімат місцевості. Позитивний вплив водойм на мікроклімат прилеглої місцевості добре показаний у роботі авторів [32]. Посилення уваги та благоустрій запущених водойм — єдиний раціональний вихід із ситуації: збереження впливу водойм на мікроклімат в умовах міської забудови та створення умов для виключення виплоду комарів.

Проведене оперативне дослідження є важливим етапом у формуванні профілактичних заходів і підвищенні епідеміологічної безпеки. Важливо, щоб результати таких досліджень ставали підґрунтям для ухвалення комплексних управлінських рішень з розробки заходів контролю переносників, що можуть включати благоустрій водойм у густонаселених районах, зменшення чисельності дорослих комарів та їхніх водних стадій з використанням інсектицидів, а також інформування населення задля підвищення обізнаності про ризики.

Висновки.

Отже, проведені дослідження дозволили визначити видовий склад кровосисних комарів, наявних наприкінці сезону у Києві та його околицях, що потенційно можуть бути залучені до циркуляції вірусу Західного Нілу в Києві та області: *Ae. vexans*, *An. hyrcanus*, *An. maculipennis s.l.*, *C. modestus*, *C. pipiens* та *Ur. unguiculata*. Особливе значення має найбільш поширений у вересні 2024 року орнітофільний *C. pipiens*, компетентний до передачі вірусу Західного Нілу, генеральна частка якого, знаходиться в межах 36,6%–48,0%.

Під час дослідження визначено водойми зі сприятливими умовами та значним потенціалом для розмноження кровосисних комарів у межах Києва та його околиць, зокрема в локації із зареєстрованими випадками гарячки Західного Нілу у 2024 році. Ці води становлять основний фактор ризику для епідеміологічної ситуації в місті. За типом це мілководні, зарослі та непроточні водойми. Значна частина цих водойм потребує уваги щодо їх благоустрою.

Усвідомлення зростаючої небезпеки, яку становлять кровосисні комарі, підкреслює необхідність відновлення моніторингу стану популяцій кровосисних комарів для підвищення готовності та своєчасного реагування на потенційні загрози як на регіональних рівнях, так і загалом в Україні.

Література

1. Wilke A. B. B., Benelli G., Beier J. C. Anthropogenic changes and associated impacts on vector-borne diseases. *Trends Parasitol.* 2021 Dec;37(12):1027–1030. doi: 10.1016/j.pt.2021.09.013.
2. Державна установа «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», Інфекційна захворюваність населення України. Київ: ЦГЗ. 2024. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/infekciyna-zakhvoryuvanist-naselennya-ukraini> (дата звернення: 30.08.2024).
3. Ciota A. T. West Nile virus and its vectors. *Curr Opin Insect Sci.*

2017 Aug;22:28–36. doi: 10.1016/j.cois.2017.05.002.

4. Bergmann F., Trachsel D. S., Stoeckle S. D., Bernis Sierra J., Lübke S., Groschup M. H., Gehlen H., Ziegler U. Seroepidemiological Survey of West Nile Virus Infections in Horses from Berlin/Brandenburg and North Rhine-Westphalia, Germany. *Viruses.* 2022 Jan 25;14(2):243. doi: 10.3390/v14020243.
5. Engler O., Savini G., Papa A., Figuerola J., Groschup M. H., Kampen H. et al. European surveillance for West Nile virus in mosquito populations. *Int J Environ Res Public Health.* 2013 Oct 11;10(10):4869–95. doi: 10.3390/ijerph10104869.
6. Zeller H. G., Schuffenecker I. West Nile virus: an overview of its spread in Europe and the Mediterranean basin in contrast to its spread in the Americas. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004 Mar;23(3):147–56. doi: 10.1007/s10096-003-1085-1.
7. Про ензоотичність території України з туляремії, лептоспірозу, інших особливо небезпечних природно-вогнищевих інфекцій та заходи їх профілактики на 1999–2000 рр.: Довідник МОЗ України. Київ, 1999. С. 4–15.
8. Русев І. Т., Закусило В. Н., Винник В. Д. Еколого-фауністичні передумови циркуляції арбовірусів у Північно-Західному Причорномор'ї. Вісник Дніпропетровського університету. Біологія. Медицина. 2011;2(2):95–109.
9. Becker N. Influence of climate change on mosquito development and mosquito-borne diseases in Europe. *Parasitol Res.* 2008 Dec;103 Suppl 1:S19–28. doi: 10.1007/s00436-008-1210-2.
10. Caminade C., Medlock J. M., Ducheyne E., McIntyre K. M., Leach S., Baylis M., Morse A. P. Suitability of European climate for the Asian tiger mosquito *Aedes albopictus*: recent trends and future scenarios. *J R Soc Interface.* 2012 Oct 7;9(75):2708–17. doi: 10.1098/rsif.2012.0138.
11. Wilson N., Lush D., Baker M. G. Meteorological and climate change themes at the 2010 International Conference on Emerging Infectious Diseases. *Euro Surveill.* 2010 Jul 29;15(30):19627.
12. Вишневський В. І. Водойми Києва. Київ: Ніка-Центр, 2021. 280 с.
13. Шеремет В. П. Кровосисні комарі України. Київ: Наук. думка, 1998. 34 с.
14. Кіличенко Н. П. Стаціональний розподіл самок кровосисних комарів у Солом'янському районі Києва. Вісник Дніпропетровського університету. Біологія. Медицина. 2013;4(2):71–75.
15. Kilochnytska N. P. Synantropy of bloodsucking mosquitoes (Diptera, Culicidae) under conditions of Kyiv. *Vestnik Zoologii.* 2012;46:461–466.
16. Наказ МОЗ України №190 від 23.05.2002 Про надання позачергових повідомлень Міністерству охорони здоров'я України (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я №372 від 08.08.2003).
17. Becker N., Petric D., Zgomba M., Boase C., Dahl C., Madon M., Kaiser A. Mosquitoes and their control. Berlin: Springer. 2010. 577 p. doi: 10.1007/978-3-540-92874-4
18. Gunay F., Picard M., Robert V. MosKey Tool: an interactive identification key for mosquitoes of Euro-Mediterranean and Black Sea regions. *International Journal of Infectious Diseases.* 2017;53:110–111. doi:10.1016/j.ijid.2016.11.277
19. Osório H. C., Zé-Zé L., Alves M. J. Host-feeding patterns of *Culex pipiens* and other potential mosquito vectors (Diptera: Culicidae) of West Nile virus (Flaviviridae) collected in Portugal. *J Med Entomol.* 2012 May;49(3):717–21. doi: 10.1603/me11184.
20. Medlock J. M., Snow K. R., Leach S. Potential transmission of West Nile virus in the British Isles: an ecological review of candidate mosquito bridge vectors. *Med Vet Entomol.* 2005 Mar;19(1):2–21. doi: 10.1111/j.0269-283X.2005.00547.x.
21. Higgs S., Snow K., Gould E. A. The potential for West Nile virus to establish outside of its natural range: a consideration of potential mosquito vectors in the United Kingdom. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2004 Feb;98(2):82–7. doi: 10.1016/s0035-9203(03)00004-x.
22. Filatov S. Little pigeons can carry great messages: potential distribution and ecology of *Uranotaenia* (Pseudoficalbia) *unguiculata* Edwards, 1913 (Diptera: Culicidae), a lesser-known mosquito species from the Western Palaearctic. *Parasit Vectors.* 2017 Oct 10;10(1):464. doi: 10.1186/s13071-017-2410-3.
23. Kemenesi G., Dallos B., Oldal M., Kutas A., Földes F., Németh V., Reiter P., Bakonyi T., Bányai K., Jakab F. Putative novel lineage of

- West Nile virus in *Uranotaenia unguiculata* mosquito, Hungary. *Virusdisease*. 2014 Dec;25(4):500–3. doi: 10.1007/s13337-014-0234-8.
24. Pachler K., Lebl K., Berer D., Rudolf I., Hubalek Z., Nowotny N. Putative new West Nile virus lineage in *Uranotaenia unguiculata* mosquitoes, Austria, 2013. *Emerg Infect Dis*. 2014 Dec;20(12):2119–22. doi: 10.3201/eid2012.140921.
 25. Павліченко В. І., Приходько О. Б., Ємець Т. І., Малєєва Г. Ю. Біологічні аспекти малярії: переносники. Питання біоіндикації та екології. 2017;22(2):130–145.
 26. Rudik V. A., Korzhov Ye. I. Dynamics of climatic predictors of a possible invasion of epidemiologically dangerous blood sucking mosquitoes (Diptera: Culicidae) into North-Western Black Sea Coast areas. *Biological sciences and education in the context of European integration: Scientific monograph*. Riga, Latvia: Baltija Publishing. 2024. P. 63–80. doi: 10.30525/978-9934-26-443-6-4.
 27. Sebesta O., Rettich F., Minár J., Halouzka J., Hubálek Z., Juricová Z., Rudolf I., Sikutová S., Gelbic I., Reiter P. Presence of the mosquito *Anopheles hyrcanus* in South Moravia, Czech Republic. *Med Vet Entomol*. 2009 Sep;23(3):284–6. doi: 10.1111/j.1365-2915.2009.00810.x.
 28. Lühken R., Becker N., Dyczko D., Sauer F. G., Kliemke K., Schmidt-Chanasit J., Rydzanicz K. First record of *Anopheles (Anopheles) hyrcanus* (Pallas 1771) (Diptera: Culicidae) in Poland. *Parasit Vectors*. 2023 Oct 4;16(1):345. doi: 10.1186/s13071-023-05974-z.
 29. Bruguera S., Fernández-Martínez B., Martínez-de la Puente J., Figuerola J., Porro T. M., Rius C., Larrauri A., Gómez-Barroso D. Environmental drivers, climate change and emergent diseases transmitted by mosquitoes and their vectors in southern Europe: A systematic review. *Environ Res*. 2020 Dec;191:110038. doi: 10.1016/j.envres.2020.110038.
 30. Giunti G., Becker N., Benelli G. Invasive mosquito vectors in Europe: From bioecology to surveillance and management. *Acta Trop*. 2023 Mar;239:106832. doi: 10.1016/j.actatropica.2023.106832.
 31. Gould E. A., Higgs S. Impact of climate change and other factors on emerging arbovirus diseases. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009 Feb;103(2):109–21. doi: 10.1016/j.trstmh.2008.07.025.
 32. Шевчук С. А., Козицький О. М., Вишневський В. І. Зниклі та збережені озера на Позняках у Києві. Меліорація і водне господарство. 2020;1:167–174.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.



Відомості про авторів:

Рудік В. А. — аспірант, Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, кафедра молекулярної біології, біохімії та генетики. Філія «Протичумний інститут імені І. І. Мечникова» ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», заступник директора Філії, ентомолог.
e-mail: nii.mechnikov.lab@gmail.com,
ORCID: 0009-0001-6293-6651
Участь у статті: ідея, збирання матеріалу, підготовка чорнового варіанту, редагування.

Креницька Д. І. — доктор філософії в галузі біології, ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», фахівець з наукових досліджень.
e-mail: d.krenytska@gmail.com
ORCID: 0000-0002-6693-5904
Участь у статті: ідея, збирання матеріалу.

Голубятников М. І. — д. мед. н., Філія «Протичумний інститут імені І. І. Мечникова» ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», директор Філії «Протичумний інститут імені І. І. Мечникова» ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», епідеміолог.
e-mail: m.holubiatnykov@phc.org.ua
ORCID: 0000-0001-8609-6741
Участь у статті: редагування.

Information about the authors:

Rudik V. A. — PhD student, Odesa I. I. Mechnikov National University, Department of Molecular Biology, Biochemistry and Genetics. The Subsidiary «I. I. Mechnikov Anti-plague Institute» of the State Institution «Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine», Deputy Director, entomologist.
e-mail: nii.mechnikov.lab@gmail.com
ORCID: 0009-0001-6293-6651

Krenytska D. I. — PhD, State Institution «Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine», specialist in scientific research.
e-mail: d.krenytska@gmail.com
ORCID: 0000-0002-6693-5904

Holubiatnykov M. I. — Doctor of medical science, The Subsidiary «I. I. Mechnikov Anti-plague Institute» of the State Institution «Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine», Director of the Subsidiary, epidemiologist.
e-mail: m.holubiatnykov@phc.org.ua
ORCID: 0000-0001-8609-6741

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ ТА ГРИПУ В СЕЗОНІ 2023–2024 РР.

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

²ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України»

Актуальність. COVID-19 суттєво вплинув на інтенсивність епідемічного процесу гострих респіраторних інфекцій (ГРІ), особливо в перші роки пандемії. Перестав циркулювати вірус грипу В лінії B/Yamagata. Сезон ГРІ та грипу 2023–2024 рр. став першим після припинення пандемії COVID-19.

Метою роботи було вивчення епідеміологічних особливостей грипу та інших ГРІ в сезоні 2023–2024 рр. у світі, окремих його регіонах та Україні.

Матеріали і методи. В роботі використані матеріали з різних джерел медичної статистики (офіційної статистики МОЗ України, Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України», Державного закладу «Центр медичної статистики МОЗ України»). При виконанні роботи використані методи: бібліосемантичний, епідеміологічний, математичної статистики.

Результати та обговорення. У світі в цей період серед вірусів A(H1N1) домінували віруси клад 5a.2a (субклада C.1) та 5a.2a.1 (C.1.1.1), серед A(H3N2) – 2a.3a.1 (J.2), серед B(Victoria) – V1A.3a.2. У США при провідній ролі A(H1N1) віруси A(H3N2) та B визначали приблизно в 2 рази рідше. В Європейському регіоні порівняно з попереднім сезоном частка A(H1N1) збільшилася з 61% до 74%, а A(H3N2) – зменшилася (із 39% до 26%). До вакциноподібних вірусів відповідного сезону належали 23% досліджених штамів A(H1N1), 6% A(H3N2), 9% B/Victoria. В Україні протягом цього сезону на ГРІ (зокрема на грип та COVID-19) захворіло 4,8 млн людей (13 391,1 на 100 тис. населення), що на 22,7% більше, ніж минулого сезону. Серед захворілих превалювали діти (55,8%), що характерно для ГРІ і є свідченням того, що пандемія COVID-19 втратила активність. Захворюваність серед дітей була в 5,9 рази вищою, ніж серед дорослих. Динаміка ГРІ мала хвилюподібний характер. Суттєво нижча захворюваність була в областях, де відбувалися військові дії. Для грипу спостерігали незначний підйом (листопад – початок грудня 2023 р.) та інтенсивний підйом (грудень – лютий 2024 р.). Зареєстровано 17 636 випадків грипу (0,36% від усіх ГРІ, у 3,9 рази нижче, ніж COVID-19), із них 55,88% у дітей. Летальність склала 0,41% (72 випадки), хоча насправді цей показник є значно нижчим, ураховуючи гіподіагностику грипу. Віруси грипу становили 49,8% від респіраторних вірусів. Вони циркулювали і в міжсезонний період. Порівняно з попереднім сезоном відмічалось зниження в понад 2 рази частки SARS-CoV-2 та зростання інших вірусів (адено- – у 4,2 рази, віруси парагрипу – у 3,2 рази, RSV – від 19,0% до 25,6%). Неочікуваний підйом захворюваності на COVID-19 у міжепідемічний період 2024 р. потребує дослідження.

Ключові слова: гострі респіраторні інфекції, грип, віруси грипу, COVID-19, респіраторні віруси, епідемічний сезон.

V. I. Zadorozhna¹, V.R. Shahinian¹, T.A. Serheieva¹,

N. P. Vynnyk¹, I. V. Demchyshyna², O. V. Murashko¹

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS AND INFLUENZA IN THE SEASON 2023–2024

¹State Institution "L. V. Hromashevskiy Epidemiology and Infectious Diseases Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine",

²State Institution "Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine"

Background. COVID-19 has significantly affected the intensity of the epidemic process of acute respiratory infections (ARI), especially in the first years of the pandemic. Influenza B virus of the B/Yamagata lineage has stopped circulating. The ARI and influenza season of 2023–2024 was the first after the end of the COVID-19 pandemic.

The aim of the study was to investigate the epidemiological features of influenza and other ARI in the 2023–2024 season in the world, its individual regions and Ukraine.

Materials and methods. The work uses materials from various sources of medical statistics (official statistics of the Ministry of Health of Ukraine, the State Institution "Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine", the State Institution "Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine") The methods used in the work are: bibliosemantic, epidemiological, mathematical statistics.

Results and discussion. In the world during this period, viruses of clades 5a.2a (subclade C.1) and 5a.2a.1 (C.1.1.1) dominated among A(H1N1) viruses, 2a.3a.1 (J.2) among A(H3N2), and V1A.3a.2 among B(Victoria). In the United States, with A(H1N1) playing the leading role, A(H3N2) and B viruses were detected about 2 times less frequently. In the European region, compared to the previous season, the proportion of A(H1N1) increased from 61% to 74%, and A(H3N2) decreased (from 39% to 26%). The vaccine-like viruses of the corresponding season included 23% of the studied A(H1N1) strains, 6% of A(H3N2), 9% of B/Victoria. During this season, 4.8 million people fell ill with ARI (including influenza and COVID-19) in Ukraine (13 391.1 per 100 thousand people), which is 22.7% more than last season. Children prevailed among the cases (55.8%), which is typical for ARI and indicates that the COVID-19 pandemic has lost its activity. The incidence among children was 5.9 times higher than among adults. The dynamics of ARI was wave-like. The incidence was significantly lower in the areas where military operations took place. For influenza, there was a slight increase (November – early December 2023) and an intense increase (December–February 2024). Children prevailed among the cases (55.8%), which is typical for ARI and is an indication that the COVID-19 pandemic has lost its activity. The incidence among children was 5.9 times higher than among adults. The dynamics of ARI was wave-like. The incidence was significantly lower in the areas where military operations took place. For influenza, there was a slight increase (November – early December 2023). 17 636 cases of influenza were registered (0.36% of all SARS, 3.9 times lower than COVID-19), of which 55.88% were among children. The mortality rate was 0.41% (72 cases), although this figure is actually much lower, given the underdiagnosis of influenza. Influenza viruses accounted for 49.8% of respiratory viruses. They also circulated during the off-season. Compared to the previous season, there was a more than 2-fold decrease in the share of SARS-CoV-2 and an increase in other viruses (adeno- – 4.2 times, parainfluenza viruses – 3.2 times, RSV – from 19.0% to 25.6%). The unexpected rise in the incidence of COVID-19 in the inter-epidemic period of 2024 requires investigation.

Keywords: acute respiratory infections, influenza, influenza viruses, COVID-19, respiratory viruses, epidemic season.

Сезонний грип залишається однією із найро-
зповсюдженіших хвороб людства. За розра-
хунками Центрів з контролю захворювань
(CDC, США) тільки в сезоні 2023–2024 рр. у США на
грип захворіло 35–65 млн людей, серед яких по ме-
дичну допомогу звернулося 16–30 млн, було госпіталі-
зовано 390–830 тис., померло – 25–72 тис. [1].

Пандемія COVID-19 суттєво вплинула як на інтен-
сивність епідемічного процесу (ЕП) грипу та інших
гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ), так і
на їх епідеміологічні особливості. Це відбулося, з од-
ного боку, завдяки застосуванню безпрецедентних
заходів, спрямованих на попередження поширення
SARS-CoV-2 на регіональних та глобальному рівнях
(закриття кордонів між державами, локдаун, широ-
ке обов'язкове використання засобів індивідуального
захисту, соціальне дистанціювання тощо). Зокрема, у
країнах Північної півкулі, тропічних і субтропічних кра-
їнах протягом сезону 2021–2022 рр. спостерігалось
значне зниження інтенсивності передачі вірусів грипу
[2]. В окремих країнах спостерігалися певні епідеміо-
логічні зміни, непритаманні попереднім рокам. Напри-
клад, у Бангладеш сезонний підйом грипу в 2020–2021 рр.
був відтермінований і виявився коротшим за попередні,
водночас початок щорічної епідемії грипу стався піс-
ля скасування обмежувальних заходів [3]. У Канаді та
США, не дивлячись на відновлення занять у школах, в
епідемічному сезоні 2021–2022 рр. були зареєстро-
вані лише спорадичні випадки грипу, на що значною
мірою вплинуло соціальне дистанціювання та носіння
масок [4, 5]. У Сіетлі (США), зростання захворювано-
сті на грип, етіологічно пов'язаний із вірусом A(H3N2),
відбулося навесні 2022 р., що збіглося зі скасуванням
протиепідемічних заходів [6]. В Австралії в червні 2022 р.
був зареєстрований підйом захворюваності на сезон-
ний грип з більшою кількістю випадків, ніж протягом
трьох сезонів до появи SARS-CoV-2 [7].

З іншого боку, на циркуляцію респіраторних вірусів
під час та після пандемії COVID-19, крім соціальних, мо-
жуть впливати і біологічні фактори. Зокрема, взаємодія
вірусів, включно з вірусною інтерференцією, розгля-

далися як фактор, що пояснює певні зміни в знижен-
ні циркуляції респіраторних вірусів [8, 9, 10]. Генетичні
мутації вірусів відіграють провідну роль в їх ухиленні
від імунної відповіді. Різке зниження активності меха-
нізму передачі респіраторних вірусів під час пандемії
могло частково затримати їхню природну еволюцію,
тобто зменшити генетичне розмаїття популяції віру-
сів, зокрема вірусів грипу. Так, після початку пандемії
COVID-19 у 2020 р. циркуляція вірусів грипу у світі впа-
ла до історично низького рівня. І хоча віруси грипу А та
В/Victoria до 2022 р. відновилися до нормального ста-
ну, віруси лінії В/Yamagata фактично зникли і не були
ідентифіковані після 2020 р. [11, 12]. Таким чином, без-
прецедентна за своїми масштабами та впроваджені-
ми обмежувальними заходами пандемія COVID-19 до-
сить сильно вплинула на інтенсивність та особливості
ЕП грипу та інших респіраторних інфекцій.

Епідемічний сезон ГРВІ та грипу 2023–2024 рр. фак-
тично став першим після того, як ВООЗ було визнано
припинення пандемії COVID-19. Беручи до уваги такий
виразний вплив пандемії на ЕП інших респіраторних
вірусних інфекцій, важливим є всебічно розглянути епі-
демічні характеристики цих інфекцій в цьому сезоні з
урахуванням продовження циркуляції SARS-CoV-2.

Метою роботи було вивчення епідеміологічних осо-
бливостей грипу та інших ГРВІ в сезоні 2023–2024 рр. у
світі, окремих його регіонах та Україні.

Матеріали та методи. За результатами аналізу літера-
турних джерел надано характеристику епідемічного сезо-
ну грипу 2023–2024 рр. у глобальному масштабі, в Євро-
пейському регіоні (ЄР) і США. Для визначення епідеміоло-
гічних особливостей гострих респіраторних інфекцій (ГРІ),
до яких також належать грип та COVID-19, в Україні, викори-
стані матеріали інформаційних бюлетенів Центру громад-
ського здоров'я МОЗ України (ЦГЗ) «Грип та ГРВІ в Україні»
(№№ 40 за 2023 – 20 за 2024 рр.); «Звіт про окремі інфекційні та
паразитарні захворювання» МОЗ України (жовтень 2023 р. – тра-
вень 2024 р.). При визначенні тенденцій розвитку ЕП, аналізі
динамічних змін захворюваності й поширеності застосова-
но комплекс описово-оціночних та аналітичних прийомів
епідеміологічного методу дослідження разом із методами

Оригінальні дослідження

математичної статистики. Кількісні виміри змін під час епідемічного процесу оцінювали за показником середнього темпу приросту/спаду (Тсер.); вірогідність отриманих показників — за величиною довірчого t-критерію Стюдента для середніх та відносних показників (95%; $p < 0,05$); зв'язки між порівнюваними ознаками, їх спрямованість і силу — за результатами кореляційного аналізу (лінійної кореляції Пірсона та рангової кореляції Спірмена) із визначенням коефіцієнту/індексу детермінації (R^2) та середньої помилки апроксимації ($\bar{A}$).

Загальна характеристика сезону грипу 2023–2024 рр. у світі. Якщо розглядати циркуляцію вірусів грипу в глобальному масштабі з 1 вересня 2023 р. до 31 березня 2024 р. (рис. 1), то кількість виявлених випадків грипу досягла піку у грудні 2023 р. із наступним зниженням.

Щодо етіологічної частки вірусів *A(H1N1)*, *A(H3N2)* і *B(Victoria)*, то вона відрізнялася за географічними регіонами [13].

Генетичне розмаїття вірусів грипу аналізовано го сезону надано на рис. 2.

Серед вірусів *A(H1N1)* клади 5a.2a (із замінами K54Q, A186T, E224A, R259K і K308R) спостерігалося 3 субклади: другорядна C.1.7 із замінами D94N і T216A (віруси переважали в Австралії, Новій Зеландії, Індонезії та в незначній кількості в Європі та Азії); більша субклада із замінами I418V (*A/Sydney/5/2021*, субклада C.1) (переважала на Близькому Сході, в Африці, Південно-Східній Азії, Центральній Америці та деяких країнах Європи). Ця субклада включала кластер, що характеризується замінами T120A з K169Q або V47I, та

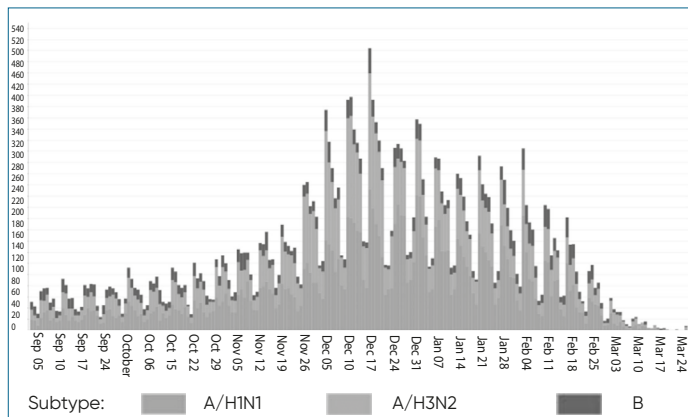


Рис. 1. Циркуляція у світі сезонних вірусів грипу протягом 1 вересня 2023 р. — 31 березня 2024 р. [13]

інший — із P137S. Циркуляція вірусів інших субклад була дуже низькою. У вірусів 5a.2a.1 (із замінами

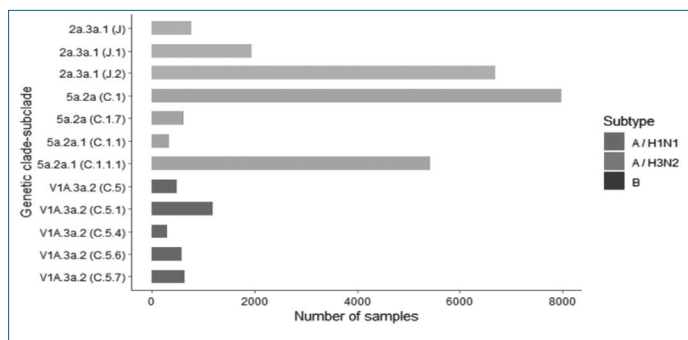


Рис. 2. Генетичне розмаїття вірусів грипу сезону 2023–2024 рр. (1 вересня 2023 р. — 31 березня 2024 р.) [13]

P137S, K142R, D260E, T277A, E356D і N451H) існує 2 основні групи вірусів: основна, із заміною T216A (C.1.1.1), представлена *B/Victoria/4897/2022*, що переважала в Америці, Японії та деяких країнах Європи, і менша, представлена вірусом, подібним до *A/Wisconsin/67/2022* (C.1.1), що поширювався в Бразилії, США, Східній Європі та Південно-Східній Азії [13].

Серед вірусів *A(H3N2)* протягом цього сезону домінували віруси клади 2a.3a.1 субклади J.2, яка крім заміни E50K має додаткові заміни I140K та I223V (*A/Thailand/8/2022*, субклада J). У кладі 2a.3a.1 віруси з I25V, V347M і деякі з I418V (субклада J.1), подібні до штаму *A/Sydney/856/2023*, були визначені в Європі, Південно-Східній Азії та Океанії. Водночас віруси з N122D і K276E (субклада J.2), подібні до нового штаму *A/Sydney/878/2023*, набули домінантного значення в Європі, Америці, на Близькому Сході та в Азії. Клада 2a.3a.1 (J) переважала в Східній Африці та Південно-Східній Азії. Віруси субклади J.3 виявлені в ДРК, Греції та Китаї.

Домінуючі віруси *B(Victoria)* були представлені кладою V1A.3a.2, що характеризувалася замінами A127T, P144L, N150K, G184E, N197D (–CHO), K203R та R279K (*B/Austria/1359417/2021*, субклада C). У кладі V1A.3a.2 найновіші віруси характеризуються додатковою заміною D197E (*B/Connecticut/01/2021*, субклада C.5). До субклад цієї класифікації належать віруси C.5.1 із E183K (*B/Catalonia/2279261NS/2023*), виявлені в Центральній Америці, Бразилії, Перу, США, Таїланді, Європі; C.5.4 (*B/Slovenia/924/2023*) із V117I, E128K, A154T і K326R, виявлені в Америці; C.5.5 (*B/Парагвай/2102/2023*) із R80G, E184K, виявлені в США та Центральній/Південній Америці; C.5.6 (*B/Norway/08717/2023*) із D129N, що переважала в Австралії, Південно-Східній Азії, на Близькому Сході, в Африці та Європі; C.5.7 із E183K і E128G — у Південно-Східній Азії, Європі, на Близькому Сході та в Південній Африці. Із березня 2020 р. не було виявлено жодних вірусів лінії *B/Yamagata*. На підставі антигенного аналізу у сезонних вакцинах, запропонованих на 2024–2025 рр., було замінено штам вірусу грипу *A(H3N2)* із наступною композицією вакцинних штамів [13].

Тривалентні вакцини на основі курячих ембріонів:

- *A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-like virus*;
- *A/Thailand/8/2022 (H3N2)-like virus*;
- *B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus*.

Тривалентні клітинні та рекомбінантні вакцини:

- *A/Wisconsin/67/2022 (H1N1)pdm09-like virus*;
- *A/Massachusetts/18/2022 (H3N2)-like virus*;
- *B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus*.

Сезон грипу 2023–2024 рр. у США. На початку сезону 2023–2024 рр. у США переважали віруси *A(H1N1)pdm09*, надалі підвищилася інтенсивність циркуляції вірусів грипу B (лінія *Victoria*). Водночас віруси типу *A(H3)*, що були провідними в сезоні 2022–2023 рр., також достатньо інтенсивно циркулювали, зокрема в середині та наприкінці сезону (рис. 3) [14].

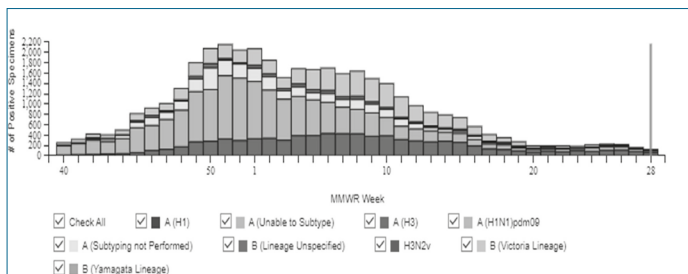


Рис. 3. Динаміка визначення позитивних зразків на вірус грипу від пацієнтів у США протягом сезону грипу 2023–2024 рр. [14]

На тлі провідної ролі вірусу *A(H1N1)pdm09* віруси *A(H3)* та *B* визначали приблизно в 2 рази рідше (рис.4).

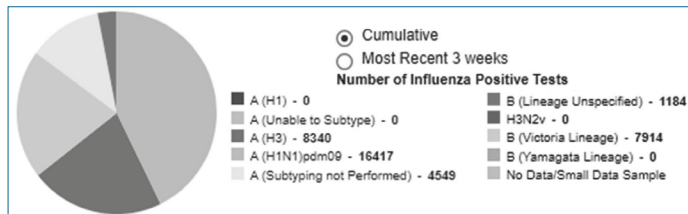


Рис. 4. Розподіл вірусів грипу, визначених у пацієнтів протягом сезону 2023–2024 рр. у США [14]

Результати молекулярно-генетичних особливостей досліджених штамів надано в таблиці 1 [15]. Загальна кількість досліджених протягом сезону 2023–2024 рр. штамів вірусів грипу становила 5 077. Серед них усі віруси грипу лінії *B/Victoria* за структурою *HA* належали до класу *V1A*, субкласу *3a.2* (28,6% від загальної кількості досліджених штамів і 100% від штамів вірусу *B*). Вірус лінії *B/Yamagata* припинив своє існування на тлі пандемії *COVID-19*. Серед субтипів вірусів грипу *A(H1)* (36,9%) визначено 2 субкласи класу *6B.1A.5a* (*2a*, 23,7% та *2a.1*, 76,3%). Найбільше розмаїття субклад серед циркулюючих цього сезону вірусів визначено для субтипу *A(H3)* (1 755 штамів, 34,6%) класу *3C.2a1b.2a* (*2a.1b*, 0,1%; *2a.3a*, 0,1%; *2a.3a.1*, 99,7%; *2b*, 0,1%), хоча провідною залишалася субклада *2a.3a.1*. Штами всіх субтипів добре реагували з антисироватками до відповідних вакцинних штамів сезону 2023–2024 рр., тобто було підтверджено ефективність застосованих у цьому сезоні вакцин. Виявлені у вірусів *A(H1N1)pdm09* амінокислотні заміни *NA-H275Y* (4 штами) та *NA-H275N/Y* (1 штама) супроводжувалися підвищенням стійкості до озельтамівіру і перамівіру; *NA-I223V* і *NA-S247N* (1 штама) – до озельтамівіру. 1 штама вірусу грипу *B* із *NA-A245G* характеризувався зниженням чутливості до перамівіру; 1 штама із *NA-D197N* – до занамівіру і перамівіру; 1 штама із *NA-H273Y* – до занамівіру і перамівіру. Один штама *A(H3N2)* із *PA-I38T* мав знижену чутливість до балоксавіру. Високий рівень стійкості до адамантанів (амантадину та ремантадину) зберігався серед вірусів *A(H1N1)pdm09* та *A(H3N2)*.

Таблиця 1. Генетична характеристика 5 077 вірусів грипу, отриманих у США з 1 жовтня 2023 р. (сезон 2023–2024, за даними CDC)

Субтип вірусу або лінії	Генетична характеристика			
	Загальна кількість досліджених субтипів/ліній	Класи за <i>HA</i>	Загальна кількість досліджених субтипів/ліній	Субклади за <i>HA</i>
<i>A/H1</i>	1,872			
		6B.1A.5a	1,872 (100%)	2a
				2a.1
<i>A/H3</i>	1,755			
		3C.2a1b.2a	1,755 (100%)	2a1b
				2a.3a
				2a.3a.1
				2b
<i>B/Victoria</i>	1,450			
		V1A	1,450 (100%)	3a.2
<i>B/Yamagata</i>				

Сезон грипу 2023–2024 рр. в ЄР. Якщо порівнювати дані вірусологічного моніторингу сезонів 2022–2023 та 2023–2024 рр. (період 01.09.2023–31.03.2024 рр.), то частота визначення вірусів грипу *A* змінилася, а саме: частка вірусів *A(H1N1)pdm09* збільшилася з 61% до 74%, а *A(H3N2)* – зменшилася (із 39% до 26%) [16]. Етіологію ГРБІ (віруси грипу, респіраторно-синцитіальний вірус (RSV) та *SARS-CoV-2*) у динаміці можна простежити за період із 40-го тижня 2023 р. до 29-го тижня 2024 р. (рис. 5) [13].

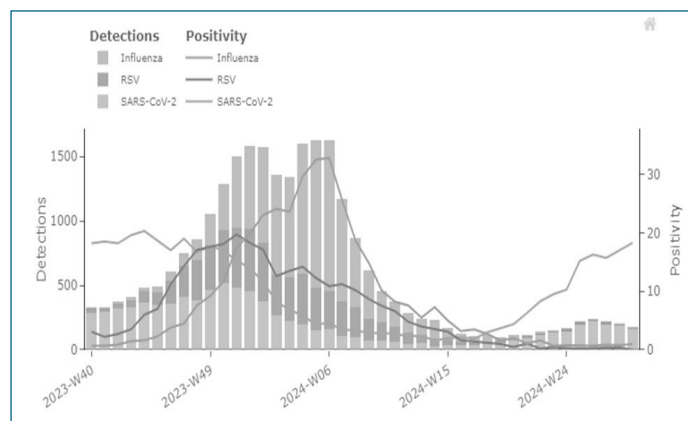
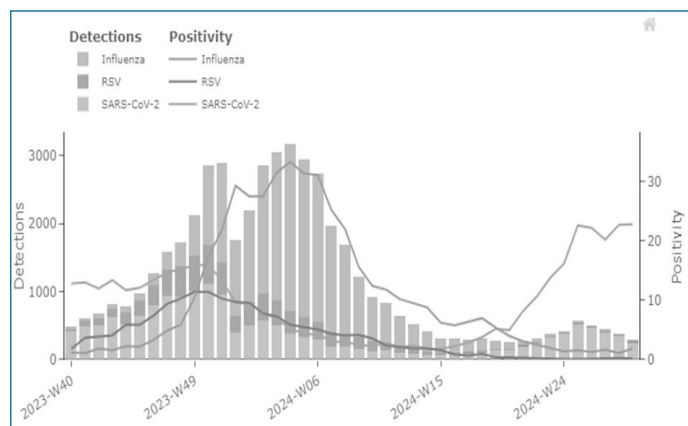


Рис. 5. Результати вірусологічного обстеження пацієнтів із ГРБІ на первинному і вторинному рівнях надання медичної допомоги (Європейський регіон, сезон 2023–2024 рр.) [13]

Пік захворюваності на грип тривав із 50-го тижня 2023 р. по 6-й тиждень 2024 р. Паралельно відбувалася циркуляція *SARS-CoV-2* та *RSV*. Із 19–20-го тижнів 2024 р. після спаду захворюваності на грип відбулося зростання захворюваності на *COVID-19*.

Вірус *A(H1N1)pdm09* був домінуючим із 40-го тижня 2023 р. Серед досліджених 8 147 вірусів грипу, визначених із початку сезону, їх розподіл був таким: *A(H1N1)pdm09* – 53% (70% належали до класу *A/Sydney/5/2021*; 28% – до *A/Victoria/4897/2022*; 1% – до *A/Wisconsin/67/2022*); *A(H3N2)* – 40% (93% належали до *A/Thailand/8/2022*; 6% до *A/Darwin/9/2021*); *B/Victoria* – 7% (71% належали до *B/Catalonia/2279261NS/2023*; 19% – до *B/Connecticut/01/2021*; 9% – до *B/Austria/1359417/2021*; 1% – до *B/Moldova/2030521/2023*) [16]. Отже, серед *A(H1N1)pdm09* до вакциноподібних вірусів відповідного сезону належали лише 23% досліджених штамів, серед *A(H3N2)* – 6%, серед *B/Victoria* – 9%.

Розподіл вірусів грипу, визначених на території ЄР протягом сезону 2023–2024 рр., за належністю до класу і субкладу надано на рис. 6.

Оригінальні дослідження

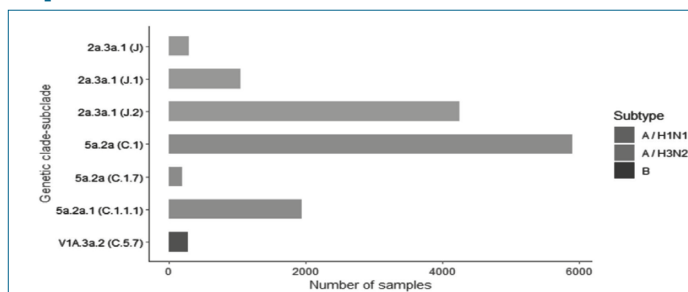


Рис. 6. Розподіл вірусів грипу, визначених на території ЄР протягом сезону 2023–2024 рр., за належністю до клад і субклад [16]

Якщо порівнювати дані секвенування вірусів грипу, визначених в ЄР, із даними, отриманими в глобальному масштабі, то співвідношення генетичних клад/субклад зберігається для вірусів підтипів A(H3N2) та A(H1N1) (за виключенням субклади 5a.2a.1(C.1.1)). Віруси грипу B(Victoria) в ЄР були представлені лише субкладою V1A.3a.2(C.5.7), тоді як загалом у світі генетичне розмаїття циркулюючих вірусів було ширше.

Епідемічний сезон 2023–2024 рр. в Україні.

Характеристика захворюваності на ГРІ та грип.

Відповідно до офіційних даних ЦГЗ, за цей сезон на грип та інші ГРІ захворіло 4,8 млн людей, а відносний показник захворюваності становив 13 391,1 на 100 тис. населення, що на 22,7% перевищило показники минулого сезону. 55,8% від загальної кількості захворілих припадало на дітей віком від 0 до 17 років [17]. Більша кількість випадків ГРІ серед дітей є характерною рисою респіраторної групи інфекцій, не ураховуючи пандемічного періоду, що завжди підкреслювалося як у наших роботах [18, 19, 20], так і в публікаціях зарубіжних авторів [21–23]. Однак натеper треба враховувати той факт, що до захворюваності на ГРІ входить і захворюваність на COVID-19, яка хоча поступово і набуває характеру рутинного ГРІ, але ще має свої певні особливості.

Динаміка загальної захворюваності на ГРІ в сезоні 2023–2024 рр. мала хвилеподібний характер: незначний підйом на 46–51-му тижнях 2023 р. (без перевищення епідемічного порогу) та на 4–7-му тижнях 2024 р. (максимальне перевищення епідпорогу на 6-му тижні – 645,0 на 100 тис. населення (рис. 7а).

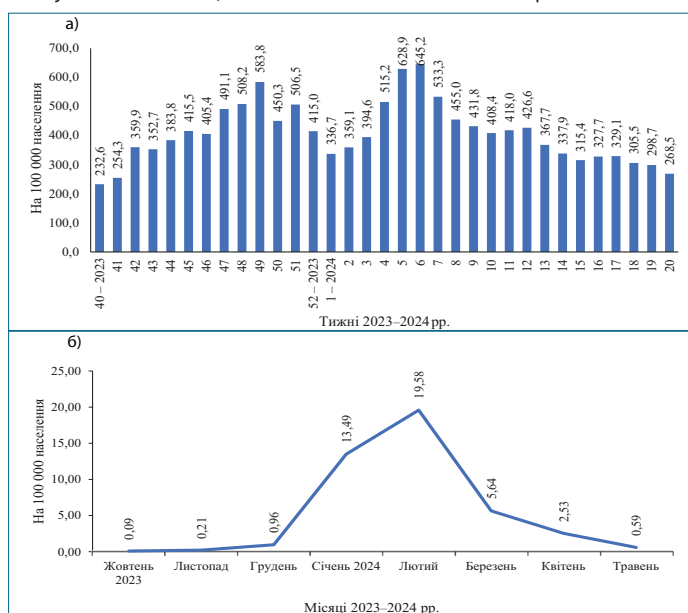


Рис. 7. Захворюваність на ГРІ (а) та грип (б) в Україні в сезоні 2023–2024 рр.

Щодо грипу, то можна виділити незначний підйом захворюваності з листопада до початку грудня 2023 р. із наступним інтенсивним підйомом у грудні–лютому та спад із березня до травня 2024 р. (рис. 7б), аналогічно із помісячною динамікою захворюваності на ГРІ.

Детальніше захворюваність на ГРІ та грип у віковому та регіональному розподілі оцінювали за матеріалами статистичної звітності МОЗ (ф. 1) у помісячній динаміці з 01.10.2023 р. по 31.05.2024 р., що дещо перебільшує визначений термін епідемічного сезону 2023–2024 рр.

Серед дітей було зареєстровано 2 699 361 випадок ГРІ, найбільша частка з яких припадала на вікові групи 5–9 (30,75%) та 10–14 років (27,28%). Для дітей 15–17 років цей показник становив 15,20%. При цьому 26,77% (722 708 випадків) сталися у дітей із так званим «невідомим» віком на тлі нульової звітності серед дітей 0–4 років. Водночас, за оцінками, саме серед дітей віком до 5 років захворюваність на ГРІ завжди була достатньо високою [20, 21].

За даними річних матеріалів форми 40–здоров щодо лабораторних досліджень (переважно методом ПЛР) на маркери збудників ГРІ, при обстеженні дітей віком 0–4 роки постійно визначали позитивні результати: у 2017 р. – 320 у віковій групі 0–1 рік та 429 – 2–4 роки; у 2018 р. – відповідно 206 та 326; у 2019 р. – 108 та 178; у 2020 р. – 1 888 та 5 008; у 2021 р. – 8 461 та 24 534; у 2022 р. – 11 951 та 25 762; у 2023 р. – 2 619 та 2 860 випадків. Ці дані, крім того, що опосередковано показують динаміку захворюваності дітей згаданих вікових груп, зокрема і в період пандемії, ще й підтверджують їх достатньо активну роль в ЕП ГРІ, що, на жаль, не знаходить відображення в офіційній статистиці та не дозволяє вчасно без додаткових аналітичних досліджень належним чином оцінювати ситуацію та реагувати на неї.

Щодо етіологічної структури захворюваності дітей цього віку, то в 2023 р. в обох вікових групах переважав вірус SARS-CoV-2 (84,92% та 75,0% відповідно), на віруси грипу А припадало 6,87% та 12,55% позитивних результатів, на мікоплазму – 4,73% та 5,24%, на риновірус – 1,07% та 2,17% (табл. 2). Маркери інших вірусів визначали в незначній кількості випадків.

Захворюваність на ГРІ серед дітей віком до 17 років у середньому була в 5,9 раза (від 4,6 у січні 2024 р. до 6,3 у жовтні 2023 р.) вищою, ніж серед дорослих: 4 591,67↔799,44 на 100 тис. відповідного віку ($t=4,88$, $t_{\text{крит.}}=2,145$, $p=0,000299$).

Таблиця 1. Генетична характеристика 5 077 вірусів грипу, отриманих у США з 1 жовтня 2023 р. (сезон 2023–2024, за даними CDC)

Збудник	Позитивні результати на маркери збудників за віковими групами			
	0–1 рік		2–4 роки	
	Абс.	%	Абс.	%
Віруси грипу А	180	6,87	359	12,55
Вірус грипу В	17	0,65	34	1,19
Вірус парагрипу	5	0,19	10	0,35
Аденовірус	25	0,95	62	2,17
SARS-CoV-2	2 224	84,92	2 145	75,00
Інші коронавіруси людини	2	0,08	2	0,07
Риновірус	28	1,07	62	2,17
Бокавірус	2	0,08	3	0,10
RSV	12	0,46	33	1,15
Мікоплазма	124	4,73	150	5,25
Загалом	2 619	100,0	2 860	100,0

Найвищі її показники реєструвалися серед 5–9-річних – у 1,5 раза вищі, ніж у 10–14-річних, та були дещо вищими, ніж у 15–17-річних (у 1,1 раза) (рис. 8а).

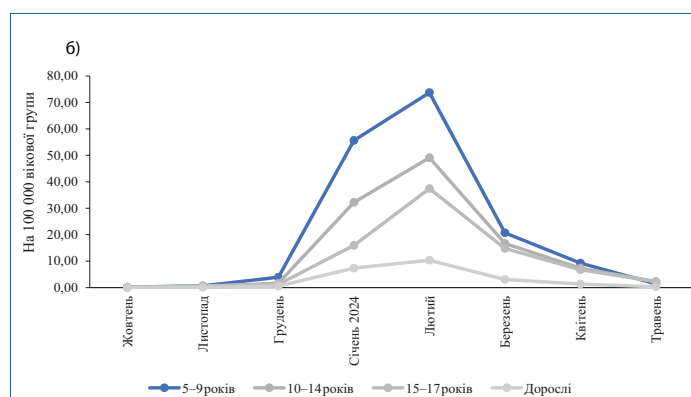
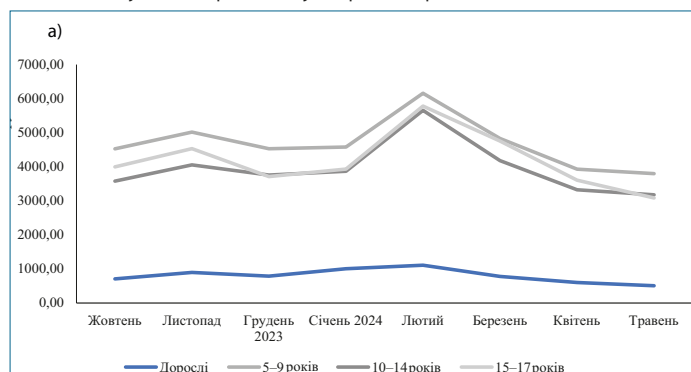


Рис. 8. Захворюваність на ГРІ (а) та груп (б) різних вікових груп населення в помісячній динаміці епідемічного сезону 2023–2024 рр., Україна

Між захворюваністю на ГРІ дорослих і дітей у динаміці (жовтень 2023 – травень 2024 рр.) визначено прямий достовірний сильний зв'язок ($r=0,91$) із надійним індексом детермінації ($R^2=0,83$).

Той факт, що протягом сезону 2023–2024 рр. частка дітей була вищою, ніж дорослих серед захворілих на ГРІ, є свідченням того, що в період, який аналізувався, пандемія COVID-19 природно втратила свою активність, а її збудник набуває характеристик сезонного респіраторного вірусу. Наприклад, під час пандемії в 2021 р. діти серед захворілих на COVID-19 в Україні становили близько 6% [24]. Також натеper спостерігається відновлення циркуляції рутинних респіраторних вірусів із характерними для них особливостями епідемічного процесу. Підвищення інтенсивності епідемічного процесу ГРІ через зростання активності циркуляції рутинних збудників є додатковим підтвердженням зниження пандемічного і епідемічного потенціалу SARS-CoV-2.

Серед загальної кількості ГРІ за аналізований період було зареєстровано 17 636 випадків грипу, із них 9 856 (55,88%) – серед дітей, що достовірно більше, ніж серед дорослих ($p=0,000...$). Серед захворілих дітей 3 677 (37,31%) випадків спостігалось у віковій групі 5–9 років, 2 561 (25,98%) – 10–14 років та 972 (9,86%) – 15–17 років. Хворі вікової групи 0–4 роки, як і при загальній захворюваності на ГРІ, до офіційної статистики не увійшли. Середньомісячна захворюваність на грип серед дітей віком до 17 років була в 5,8 раза вищою, ніж

серед дорослих ($16,77 \leftrightarrow 2,89$ на 100 тис. вікової груп). А серед дітей ці показники зменшувалися паралельно зі збільшенням віку: 5–9 років 20,69; 10–14 років 13,73; 15–17 років 9,89 на 100 тис. вікової групи. Динаміка захворюваності за віковими групами була синхронною (рис. 8б).

Найвищої інтенсивності епідемічний процес ГРІ досяг у січні–лютому 2024 р. (відповідно 1 656,90 та 2 002,12 на 100 тис. населення, у середньому 2 002,12; Ме по регіонах – 1 829,51) із вираженою середньомісячною тенденцією до зростання серед дітей (більш виражено, +26,87%) і дорослих (+10,0%). У цей період було зареєстровано 1 500 114 випадків ГРІ з перевагою серед захворілих дітей (52,59%).

Найвищі рівні захворюваності (Q4: 2 894,26–4 008,42 на 100 тис. населення) були у Хмельницькій, Волинській, Черкаській, Житомирській, Київській та Рівненській обл., найнижчі (Q1: 125,41–1 435,03 на 100 тис. населення) – у Донецькій, Херсонській, Харківській, Запорізькій, Миколаївській та Дніпропетровській обл. (при нульовій звітності з Луганської обл.) із розмахом середньомісячного показника в 3 883,01 на 100 тис. населення (рис. 9).

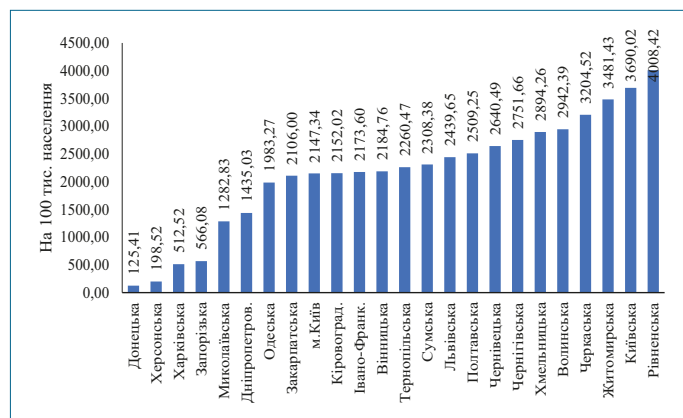


Рис. 9 — Захворюваність на ГРІ у регіонах України під час підвищеної епідемічної активності сезону 2023–2024 рр. (середні показники за січень – лютий 2024 р.)

Суттєво нижчі показники зареєстрованої захворюваності на ГРІ відмічалися в областях, де відбувалися військові дії. Це може бути пов'язано як із обмеженою кількістю населення, відсутністю належного доступу до медичної допомоги, так і з проблемами звернення по медичну допомогу, зменшенням реальної кількості населення в цих областях та розрахунками показників захворюваності на довоєнну його кількість.

Якщо взяти до уваги проаналізовані вище дані та дані, наведені на рисунках 8а та 8б, то стає очевидним той факт, що найвищий підйом захворюваності на ГРІ у січні–лютому 2024 р. був пов'язаний із грипом, більшість випадків якого в офіційній статистиці були зареєстровані як ГРІ.

Летальність при грипі. За період епідемічного сезону 2023–2024 рр. безпосередньо від грипу померло 72 людини (табл. 3). Якщо розраховувати від офіційно зареєстрованих випадків грипу, то летальність склала 0,41%, хоча насправді цей показник є значно нижчим, ураховуючи його гіподіагностику.

Оригінальні дослідження

Таблиця 1. Генетична характеристика 5 077 вірусів грипу, отриманих у США з 1 жовтня 2023 р. (сезон 2023–2024, за даними CDC)			
Тижні року (дати)	Кількість летальних випадків	Етіологічне розшифрування	
		Виявлені маркери інфікування	n
40–45-й (02.10–12.11.2023)	0	-	-
46–51-й (13.11–24.12. 2023)	4	фрагменти РНК вірусу грипу А (несубтипований)	2
		фрагменти РНК вірусу грипу А (несубтипований) + SARS-CoV-2	1
		вірус грипу В + SARS-CoV-2	1
52–2-й (24.12.2023–14.01.2024)	5	фрагменти РНК вірусу грипу А (несубтипований)	3
		фрагменти РНК вірусу грипу А (несубтипований) + SARS-CoV-2	2
3–8-й (15.01–25.02.2024)	44	фрагменти РНК вірусу грипу А (несубтипований)	30
		фрагменти РНК вірусу грипу А(H1N1)pdm09	11
		фрагменти РНК вірусу грипу А (несубтипований) + SARS-CoV-2	3
9–20-й (26.02–19.05.2024)	19	фрагменти РНК вірусу грипу А (несубтипований)	9
		фрагменти РНК вірусу грипу А(H1N1)pdm09	2
		фрагменти РНК вірусу грипу В	4
		фрагменти РНК вірусу грипу А (несубтипований) + SARS-CoV-2	4
Загалом	72		72

Отже, найбільша кількість летальних випадків (44 випадки, 61,1%) була пов'язана з вірусами грипу А, субтип яких не визначали, 13 (18,1%) – із вірусом А(H1N1)pdm09, 4 (5,5%) – із вірусом грипу В. У 10 випадках (22,7%) водночас були виявлені фрагменти РНК вірусів грипу А (несубтипованого) + SARS-CoV-2, в 1 (2,3%) – вірус грипу В + SARS-CoV-2.

Вік померлих коливався від 1 до 86 років, середній вік становив (58,1±5,8) року, Me – 64,0 роки. 70,8% летальних випадків припадали на осіб віком 50 років і старше, 19,4% – на 25–49 років. Три випадки (4,2%) зареєстровані серед дітей, 1 (1,4%) – у віковій групі 15–24 роки. Серед померлих була одна вагітна. За даними ЦГЗ, жодний із померлих від грипу в поточному сезоні не мав щеплень від грипу та COVID-19.

Підйом захворюваності на ГРІ та грип у міжсезонний період. Окремо треба зупинитися на міжсезонному або міжепідемічному періоді (червень–вересень 2024 р.), протягом якого було зареєстровано 1 068 146 випадків ГРІ, із них 49,45% – серед дітей до 17 років. 214 367 випадків було зареєстровано в червні, 180 878 – у липні, 279 827 – у серпні, 393 074 – у вересні. Рівень захворюваності збільшувався з вираженим темпом (Тсер.=+23,8% на місяць), починаючи з серпня, найбільш виражено – серед дорослих (+26,1%), ніж дітей до 17 років (+21,4%). Середньомісячна захворюваність дітей була в 4,5 раза вищою, ніж дорослих – 1 797,07↔401,13 на 100 тис. відповідного віку. Серед дітей цей показник був найвищим у віковій групі 5–9 (1 753,25 на 100 тис.), потім 15–17 років (1 452,70) і 10–14 років (1 391,98 на 100 тис.), але на кінець міжсезонного періоду найвищими були показники серед 15–17-річних підлітків (рис. 10).

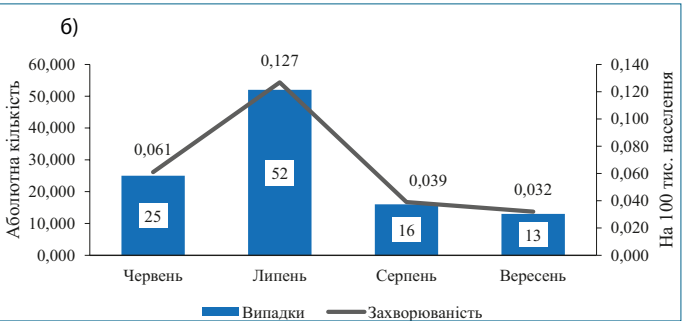
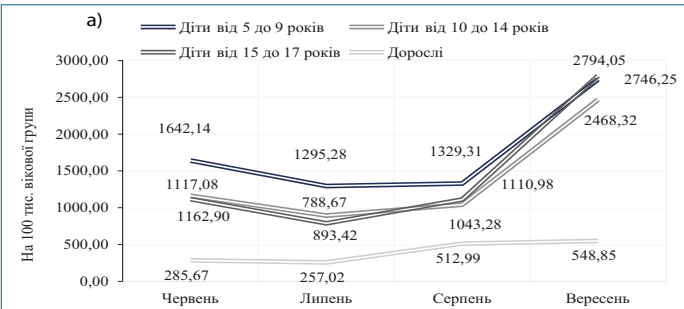


Рис. 10. Захворюваність серед населення різних вікових груп на ГРІ (а) та захворюваність на грип (б) у міжсезонний період

Після спаду захворюваності на ГРІ в липні 2024 р. вона зростала з вираженим середньомісячним темпом до кінця вересня (+23,9%), що було характерним для всіх адміністративних територій, але вкрай незвичним для цього періоду року, якщо не враховувати дані попередніх років пандемії. Під час цього підйому захворюваності як етіологічних агентів визначали віруси грипу та SARS-CoV-2. Хоча офіційні дані щодо випадків COVID-19 за цей період відсутні, протягом 20.05–01.09 частка позитивних на SARS-CoV-2 серед обстежених в межах дозорного та рутинного ЕН зросла з 5,41% до 33,09%, а серед позитивних результатів виявлення маркерів респіраторних збудників – із 28,77% до 82,41% (рис. 11). Надалі після 5-тижневого зниження цих показників відбулося певне їх зростання, характерне для початку сезонного підйому. Якщо повернутися до рисунку 10а, який демонструє динаміку захворюваності в різних вікових групах, та зіставити дані з рисунком 11, можна прийти до висновку, що більшість випадків ГРІ в липні–серпні були зумовлені SARS-CoV-2. Про це свідчить зростання в 1,8–6,1 раза частки позитивних на маркери респіраторних інфекцій порівняно з попереднім періодом та в 1,6–1,8 раза – частки позитивних серед них на SARS-CoV-2. Відсутність статистичних даних окремо щодо випадків COVID-19 у цей період не дозволяє більш детально оцінити його епідеміологічні особливості літнього підйому.

На тлі попереднього стабільного набуття новим вірусом сезонної характеристики таке явище опосередковано свідчить про значну зміну антигенних властивостей збудника, що дозволяють йому уникати набутого індивідуального та популяційного специфічного імунітету та завдяки цьому – зростання контагіозності. Зазначене потребує додаткового вивчення з урахуванням молекулярно-генетичних властивостей циркулюючого в цей період збудника.

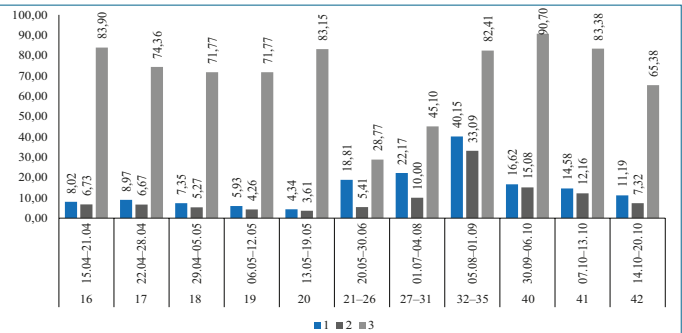


Рис. 11. Частота виявлення маркерів збудників респіраторної групи інфекцій при обстеженні осіб в межах рутинного та дозорного епідеміологічного нагляду (1), маркерів SARS-CoV-2 (2) та частка позитивних знахідок SARS-CoV-2 від загальної кількості позитивних результатів виявлення маркерів респіраторних збудників (3) протягом 16–42 тижнів 2024 року

Протягом міжсезонного періоду продовжувалася циркуляція вірусів грипу. Кількість зареєстрованих випадків грипу становила 106–0,01% від загальної кількості ГРІ із вираженим зростанням захворюваності в липні (рис. 10б). Вони спостерігалися в 16 адміністративних регіонах. Треба звернути увагу на зміну в динаміці частки дітей серед захворілих (рис. 12). Зокрема, протягом червня–липня частка дітей була в 3,2–12 разів меншою, ніж дорослих. У серпні–вересні, під час повернення з літніх канікул до дитячих організованих колективів, цей показник знову став більшим серед дітей (у 4,3–5,5 раза).

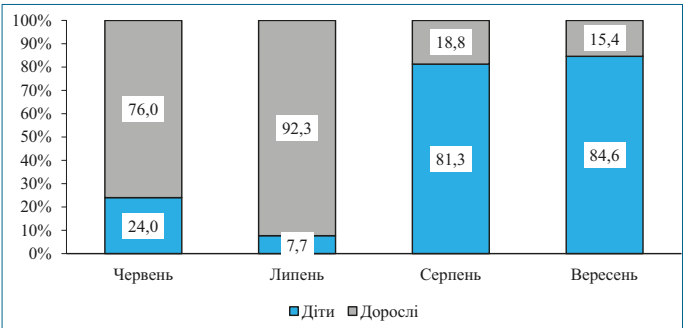


Рис. 12. Вікова структура випадків грипу протягом червня–вересня 2024 р.

Етіологічна структура захворюваності на ГРІ та грип. Якщо порівняти серопейзаж і частку визначених вірусів, то в сезоні 2023–2024 рр. віруси грипу всіх субтипів становили 49,8% від загальної кількості респіраторних вірусів і в цілому цей показник залишився фактично на рівні сезону 2022–2023 рр. (49,4%). Однак серед загальної кількості позитивних на грип проб зросла частка вірусів грипу В (з 14,3% до 21,0%). Також змінився й серопейзаж інших респіраторних вірусів, які були етіологічними агентами ГРІ (рис. 13).

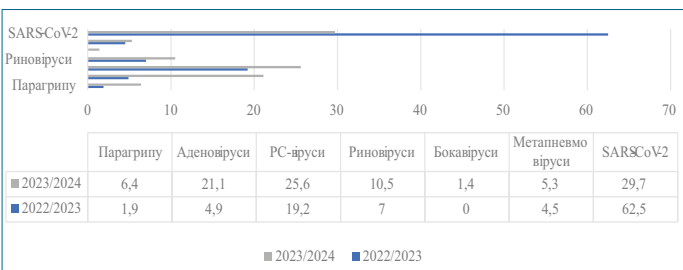


Рис. 13. Серопейзаж інших респіраторних вірусів в Україні, які були етіологічними агентами ГРІ, у сезонах 2022–2023 та 2023–2024 рр. (%)

У понад 2 рази зменшилася роль вірусу SARS-CoV-2, у 4,3 раза зросла частка аденовірусів, у 3,4 раза – вірусів парагрипу. Тобто продовжується зниження пандемічного потенціалу вірусів SARS-CoV-2, які в минулому сезоні становили 31,6% від загальної кількості позитивних проб, а в 2023–2024 рр. – уже лише 14,9%. За даними ЦГЗ, згідно з пропорцією секвенованих вірусів грипу різних підтипів сезону 2023–2024 рр. превальовали віруси A(H1N1) та, в меншій мірі, віруси грипу В. Аналогічна тенденція щодо A(H1N1) спостерігалася і загалом у світі, та в ЄР на відміну від мину-

лого сезону, де провідним у циркуляції був вірус A(H3N2). Водночас велика частка вірусів в Україні не була субтипована, що утруднює оцінку ситуації.

З огляду на проведений епідеміологічний та вірусологічний аналіз сезонного грипу та інших ГРІ у світі та Україні у 2023–2024 рр., можна передбачати на наступний сезон продовження циркуляції SARS-CoV-2 із поступовим зниженням інтенсивності, серед вірусів грипу – зростання епідемічної ролі вірусу A(H3N2) та B(Victoria).

Висновки.

1. Епідемічний сезон ГРІ (грип, COVID-19, інші ГРІ) 2023–2024 рр. виявився інтенсивнішим за рівнем захворюваності (на 22,7%) порівняно із минулим сезоном. Серед захворілих переважали діти, що було характерно для допандемічного періоду.

2. Суттєво нижчі показники зареєстрованої захворюваності на ГРІ відмічалися в регіонах, де відбувалися військові дії, що може бути пов'язано, як із обмеженістю населення, відсутністю належного доступу до медичної допомоги, так і з доступністю медичної допомоги, зменшенням населення в цих областях та розрахунком показників захворюваності на довоєнну його кількість.

3. Частка офіційно зареєстрованих випадків грипу в загальній структурі ГРІ становила лише 0,36%, (0,01%–0,93%) і була нижчою за COVID-19 у 3,9 раза, тобто більшість випадків грипу діагностовано як ГРІ. За даними дозорного ЕН, віруси грипу становили 49,8% від кількості респіраторних вірусів, як і в попередній сезон (49,4%). Серед позитивних на грип проб зросла частка вірусів грипу В (з 14,3% до 21,0%). Активність циркуляції вірусів грипу спостерігалась і в міжсезонному періоді.

4. Етіологічна структура інших респіраторних вірусів у динаміці 2022–2023 та 2023–2024 рр. характеризувалася зниженням у понад 2 рази частки SARS-CoV-2 та зростанням всіх інших досліджуваних вірусів (аденовіруси – у 4,2 раза, віруси парагрипу – у 3,2 раза, RSV – від 19,0% до 25,6%). На сезон 2024–2025 рр. можна прогнозувати подальше зниження частки вірусів SARS-CoV-2 та зростання частки всіх інших вірусів із превалюванням у структурі ГРІ RSV, аденовірусів, а також SARS-CoV-2 (у разі, якщо в нього не відбудеться антигенного шифту).

5. На тлі попереднього стабільного набуття вірусом SARS-CoV-2 сезонності неочікуваний підйом захворюваності на COVID-19 у міжепідемічний період 2024 р. опосередковано свідчить про зміну його антигенних властивостей та набуття здатності уникати набутого специфічного імунітету.

Література

1. CDC. 2023–2024 U.S. Flu Season: Preliminary In-Season Burden Estimates. Last Reviewed: June 21, 2024. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/preliminary-in-season-estimates.htm>
2. World Health Organization. Weekly Epidemiological

Оригінальні дослідження

- Record, 25 March 2022, Vol. 97, No. 12. Available from: <https://reliefweb.int/report/world/weekly-epidemiological-record-wer-25-march-2022-vol-97-no-12-pp109-132-enfr>
3. Akhtar Z., Chowdhury F., Rahman M. et al. Seasonal influenza during the COVID-19 pandemic in Bangladesh. *PLoS ONE* 2021;16, e0255646. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255646>
 4. Centers for Disease Control and Prevention. Weekly U.S. influenza surveillance report: FluView (2022) Available from: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm>
 5. Bancej C., Rahal A., Lee L., Buckrell S., Schmidt K., Bastien N. National FluWatch mid-season report, 2021–2022: sporadic influenza activity returns. *Can. Commun. Dis. Rep.* 2022; 48: 39–45. doi: 10.14745/ccdr.v48i01a06
 6. Seattle Flu Alliance. Pathogens/ 2022 Available from: <https://seattleflu.org/pathogens>.
 7. Australian Government Department of Health. Australian Influenza Surveillance Report (2022). Available from: [https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-surveil-ozflu-flucurr.htm/\\$File/flu-08-2022.pdf](https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-surveil-ozflu-flucurr.htm/$File/flu-08-2022.pdf)
 8. Piret J. & Boivin G. Viral interference between respiratory viruses. *Emerg. Infect. Dis.* 2022; 28: 273–281 DOI: 10.3201/eid2802.211727
 9. Nowak M. D., Sordillo E. M., Gitman M. R. Paniz A. E. Mondolfi Coinfection in SARS-CoV-2 infected patients: where are influenza virus and rhinovirus/enterovirus? *J. Med. Virol.* 2020; 92, 1699–1700. doi:<https://doi.org/10.1002/jmv.25953>
 10. Feng L., Zhang T., Wang Q. et al. Impact of COVID-19 outbreaks and interventions on influenza in China and the United States. *Nat. Commun.* 2021;12(1):3249. DOI: 10.1038/s41467-021-23440-1
 11. Chow E. J., Uyeki T. M., Chu H. Y. The effects of the COVID-19 pandemic on community respiratory virus activity. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(3):195–210.DOI: 10.1038/s41579-022-00807-9
 12. Barr I. G. & Subbarao K. Implications of the apparent extinction of B/Yamagata-lineage human influenza viruses. *npj Vaccines.* 2024; 9: 219 doi: 10.1038/s41541-024-01010-y
 13. Influenza virus characterization: summary report, Europe, March 2024. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe and Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2024. Licence: CC BY 3.0 IGO. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/influenza-virus-characterization-summary-europe-march-2024>
 14. CDC. National, Regional, and State Level Outpatient Illness and Viral Surveillance. Seson 2023–2024. Available from: <https://gis.cdc.gov/grasp/fluview/fluportaldashboard.html>
 15. CDC. Weekly U.S. Influenza Surveillance Report. Updated July 19, 2024. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm#ILIMap>
 16. 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>
 17. Захворюваність на грип та ГРВІ в Україні / Центр громадського здоров'я МОЗ України. Електронні дані. 2024. Available from: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/zakhvoryuvanist-na-grip-ta-grvi-v-ukraini>.
 18. Оперчук Н. І., Задорожна В. І. Епідемічна ситуація з ГРВІ та грипу в Кіровоградській області: епідсезон 2017–2018 рр. *Актуальна інфектологія.* 2018;5: 280. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemichna-situatsiya-z-grvi-ta-gripu-v-kirovogradskiy-oblasti-epidsezon-2017-2018-rr/viewer>
 19. Трихліб В. І., Задорожна В. І., Ткачук С. І., Палатна Л. О., Оперчук Н. І. Захворюваність на гострі інфекції верхніх дихальних шляхів множинної або невизначеної локалізації серед дитячого населення України. *Актуальна інфектологія.* 2016;3 (12): 83–92. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2312-413x.3.12.2016.81720>
 20. Malys N., Podavalenko A., Zadorozhna V., Biryukova S. Epidemiological peculiarities and analysis of the incidence time series of viral airborne infections in Ukraine in 2010–2020. *Folia Med Cracov.* 2021 Dec 28;61(4):101–114. doi: 10.24425/fmc.2021.140008. PMID: 35180206.
 21. Jin X., Ren J., Li R. et al.. Global burden of upper respiratory infections in 204 countries and territories, from 1990 to 2019 *EClinical Medicine.* 2021 Jun 28;37:100986. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100986.
 22. Hwang J. K., Na J. Y., Kim J., Oh J. W., Kim Y. J., Choi Y. J., Hwang J. K. Age-Specific Characteristics of Adult and Pediatric Respiratory Viral Infections: A Retrospective Single-Center Study. *J. Clin. Med.* 2022 Jun 3;11(11):3197. doi: 10.3390/jcm11113197.
 23. van Doorn H. R. & Yu H. *Viral Respiratory Infections Hunter's Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases* (Tenth Edition, Editor(s): Edward T. Ryan, David R. Hill, Tom Solomon, Naomi E. Aronson, Timothy P. Endy). Elsevier; 2020: 284–288. doi: 10.1016/B978-0-323-55512-8.00033-8.
 24. Задорожна В. І., Сергеева Т. А. Характеристика епідемічного процесу COVID-19 під час другої хвилі підйому захворюваності в Україні. *Інфекційні хвороби.* 2021; 3(105):13–20. doi: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2021.3.12487>

Відомості про авторів:

Задорожна В. І. — д. мед. н., проф., чл.-кор. НАМН України, директор ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», Київ.
ORCID: 0000-0002-0917-2007

Шагінян В. Р. — д. мед. н., старший науковий співробітник, завідувач відділу діагностики інфекційних та паразитарних хвороб ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», Київ.
ORCID: 0000-0002-2746-3414

Сергеева Т. А. — д. мед. н., старший науковий співробітник, завідувач лабораторії епідеміології інфекційних хвороб ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».
ORCID: 0000-0001-6488-4042

Винник Н. П. — к. мед. н, старший науковий співробітник 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

Демчишина І. В. — к. мед. н., завідувач референс лабораторії з діагностики ВІЛ/СНІДу, вірусних і особливо небезпечних патогенів ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України».

Мурашко О. В. — науковий співробітник відділу організаційно-методичної роботи та міжнародних зв'язків ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».
ORCID: 0009-0005-6980-1249

Information about the authors:

Zadorozhna V. I. – DSc (Medicine), Professor, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Director of the State Institution "L. V. Hromashevskiy Epidemiology and Infectious Diseases Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine".
e-mail: viz2010@ukr.net
ORCID: 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. Hromashevskiy Epidemiology and Infectious Diseases Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine".
ORCID: 0000-0002-2746-3414

Serheieva T. A. – Doctor of Medicine, senior researcher, head of the laboratory of epidemiology of infectious diseases, SI «The L. V. Hromashevskiy Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS of Ukraine».
ORCID: 0000-0001-6488-4042

Vynnyk N. P. – PhD (Medicine), Senior Researcher of the Department of Epidemiological Analysis and Immunoprophylaxis of the State Institution "L. V. Hromashevskiy Epidemiology and Infectious Diseases Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine".
e-mail: vnp2006@ukr.net
ORCID: 0000-0002-5608-005X

Demchyshyna I. V. – PhD (Medicine), Head of the Reference Laboratory for Diagnostics of HIV/AIDS, Viral and Particularly Dangerous Pathogens of the State Institution "Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine".

Murashko O. V. – Researcher of the Department of Organizational and Methodological Work and International Relations of the State Institution "L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine".
ORCID: 0009-0005-6980-1249



ЕНТЕРОВІРУСИ ТА ЇХ ЧУТЛИВІСТЬ ДО ФЛАВОНОЇДІВ

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

²The George Washington University, Washington DC, USA

³ТОВ «Український лікувально-діагностичний центр», м. Київ, Україна

⁴ТОВ «НВК «Екофарм», м. Київ, Україна

В огляді висвітлено сучасний стан досліджень ентеровірусів, зокрема поліовірусів, вірусів ЕCHO, Коксакі, ентеровірусу типу 71, які викликають значну кількість інфекційних захворювань людини. Обговорено основні аспекти їхньої реплікації, патогенезу та молекулярно-біологічних властивостей. Особливу увагу приділено перспективам використання флавоноїдів як антивірусних агентів. Проаналізовано механізми їхньої дії, включно з інгібуванням протеаз і блокуванням взаємодії вірусних компонентів із клітинними мішенями. Розглянуто цитотоксичність і антивірусну ефективність низки флавоноїдних сполук у модельних системах. Огляд підкреслює важливість пошуку нових природних речовин і синтетичних похідних для розробки терапевтичних засобів проти ентеровірусних інфекцій, зважаючи на обмеженість існуючих варіантів лікування та особливості мутагенності цих вірусів.

Ключові слова: ентеровіруси, флавоноїди, антивірусна активність, протеази, цитотоксичність.

М. А. Arkhypova¹, D. B. Starosyla^{1,2}, T. Yu. Trokhymchuk¹,
Yu. I. Porva^{1,3}, O. V. Vasylchenko¹, E. M. Zherebtsova⁴

ENTEROVIRUSES AND THEIR SENSITIVITY TO FLAVONOIDS

¹SI "L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²The George Washington University, Washington DC, USA

³LLC "Ukrainian Medical and Diagnostic Center"

⁴LLC "NVK "Ekopharm", Kyiv, Ukraine

The review highlights the current state of research on enteroviruses, in particular polioviruses, ECHO viruses, Cocksackie, and enterovirus type 71, which cause a significant number of human infectious diseases. The main aspects of their replication, pathogenesis, and molecular biological properties are discussed. Particular attention is paid to the prospects for the use of flavonoids as antiviral agents. The mechanisms of their action are analyzed, including the inhibition of proteases and blocking the interaction of viral components with cellular targets. The cytotoxicity and antiviral efficacy of a number of flavonoid compounds in model systems are considered. The review emphasizes the importance of searching for new natural substances and synthetic derivatives for the development of therapeutic agents against enterovirus infections, given the limitations of existing treatment options and the peculiarities of the mutagenicity of these viruses.

Keywords: enteroviruses, flavonoids, antiviral agents, protease inhibitors, RNA replication, low cytotoxicity.

Пікорнавіруси, об'єднані в численній родині *Picornaviridae* [1, 2], включають значну кількість родів, представники яких викликають різні хвороби людини та тварин. Через велику кількість інформації про вивчення пікорнавірусів (а вони особливо поповнилися за останні десятиліття [3, 4]), ми в даному огляді зупинимось тільки на матеріалах, що стосуються збудників, які належать до роду *Enterovirus*.

Незважаючи на значний фармацевтичний прогрес щодо специфічного лікування більшості інфекційних хвороб, ентеровірусні інфекції залишаються тим об'єктом, що потребує пошуку антивірусних лікарських засобів, особливо враховуючи широкий спектр їх збудників, значну поширеність і поліморфізм клінічних проявів.

Метою даної роботи було узагальнення сучасних

даних щодо представників роду *Enterovirus*, зокрема видів *Enterovirus A* (віруси *Coxsackie A*), *Enterovirus B* (віруси *ECHO*, *Coxsackie B*) та *Enterovirus C* (*Poliovirus*), які набули найбільшої актуальності в сучасних умовах, та результатів визначення антивірусної активності флавоноідів щодо зазначених вірусів. Ці збудники здатні викликати численні захворювання з найрізноманітнішими симптомами, від висипів у малих дітей до тяжких уражень, небезпечних для здоров'я та життя людей (гострих респіраторних та кишкових захворювань, екзантем, геморагічного кон'юнктивіту, сепсисподібного захворювання новонароджених, перикардитів, міокардитів, серозного менінгіту, різних неврологічних розладів, нейро- та енцефалітичних уражень, хвороби Борнгольма (епідемічної плевродинії). Ентеровіруси пов'язують також із виникненням такого актуального неінфекційного захворювання, як діабет, що все більше поширюється сьогодні; було показано також, що синдром хронічної втоми пов'язаний із хронічною ентеровірусною інфекцією [5–7].

Згідно з даними ВООЗ, протягом останніх років намітилася чітка активізація ентеровірусних інфекцій, наростання їхнього епідемічного значення в усьому світі. Про це свідчать підйоми захворюваності, що постійно реєструються в різних країнах, зокрема численні спалахи на різних континентах та періодичні епідемії. Географія ентеровірусних інфекцій надзвичайно широка і охоплює всі регіони світу, зокрема країни пострадянського простору. Наприклад, у науковій літературі описано спалахи ентеровірусного менінгіту у Франції (2002 р., 559 випадків, віруси *ECHO (E)* 3 типів – E-13, -20, -6), а у 2023 р. у Франції зареєстровано спалахи, викликані вірусом E-11, що спричинив тяжкі форми, подібні до неонатального сепсису, зокрема з ураженням печінки та поліорганною недостатністю, які призвели до 7 смертей серед 9 госпіталізованих новонароджених. Також E-11 виявили у випадках менінгоенцефаліту у Швеції, Італії, Іспанії та Великій Британії в 2022–2023 рр. Особливістю цих інфекцій стала їх тяжкість та швидке прогресування у новонароджених, що пов'язують із новими генетичними варіантами вірусу. У країнах Європи, таких як Італія та Іспанія, також фіксували випадки ентеровірусних інфекцій у новонароджених із вертикальною передачею вірусу від матері до дитини, що ускладнює контроль за інфекцією [8–11].

Ентеровірусні інфекції фіксували в Японії (2000 р., захворіло кілька сотень людей, були смертельні наслідки, ентеровірус типу 71 (EB-A71)), США (2001 р., понад 100 хворих, вірус E-13), Іспанії (2000 р., 135 випадків, вірус E-13), Німеччині (2001 р., захворіло 70 осіб, вірус Коксаки B5) тощо. Найбільш значні з описаних спалахів відзначалися на Тайвані (1998, 2000 рр., де захворіло близько 3 тисяч осіб, переважали віруси E-13, -30, EB-A71) і в Сінгапурі (2000 р., 1 тисяча випадків, 4 смерті, спалах викликаний ентеровірусом типу 71), в Тунісі (2003 р., 86 осіб, представлений вірусами E-6, -13) [11–13].

У США протягом останніх років спостерігали активні спалахи інфекцій, викликаних ентеровірусом D68, які супроводжувалися тяжкими респіраторними проявами та випадками гострого в'ялого паралічу. Такі спалахи реєстрували у 2014, 2016, 2018 рр., а також у 2022 р., що свідчить про періодичність циркуляції цього вірусу [10, 14].

В Україні вже понад 40 років функціонує система епідеміологічного нагляду за ентеровірусними інфекціями. При цьому значна кількість підозрілих випадків обстежується вірусологічно. Планово та за оперативними показаннями досліджуються проби стічних вод та інших об'єктів довкілля. Протягом двох останніх десятиріч дані епіднагляду використовуються як додаткові разом із епіднаглядом за поліомієлітом/гострими в'ялими паралічами для підтвердження статусу України як території, вільної від поліомієліту. Однак офіційної статистики щодо захворюваності на ентеровірусні інфекції, крім поліомієліту, в Україні не існує [15, 16].

Одна із основних і типових особливостей ентеровірусних інфекцій – це можливість персистенції вірусів у клінічно здорових осіб, що може сприяти виникненню спорадичних випадків та масових захворювань. Слід зазначити, що як персистенція вірусу, так і захворюваність спостерігаються не тільки серед дітей молодшого і старшого віку, а й серед дорослих. У більшості випадків тривалість перебування поліовірусу в кишечнику не перевищує кількох місяців. Однак у пацієнтів із імунodefіцитом вірус може екскретуватися значно довше – до 10 років і більше, що створює ризики для поширення та еволюції вірусу в популяції, особливо у разі недостатнього охоплення вакцинацією [17, 18].

Як видно вже із самої назви родини *Picornaviridae* (від ісп. *pico* – мала величина і *RNA*, скорочене від англ. *ribonucleic acid* – рибонуклеїнова кислота (РНК)), до якої належать згадані збудники, всі вони мають вигляд сферичних частинок невеликих розмірів (до 30 нм у діаметрі); це віріони, генетичний матеріал яких представлений одноланцюговими кодуєчими білками молекулами РНК [19]. Така обставина зумовила значну мінливість цих збудників. Молекулам РНК властива, як відомо, висока швидкість мутацій. Якщо інформація, закодована в ДНК, розрахована на мільйони років зберігання, то зміни в РНК відбуваються дуже швидко. Випадкові мутації (*random mutations*), що виникають при помилках транскрипції, обов'язково виникають у результаті реплікації РНК. Підраховано: якщо реплікація молекули РНК, що містить 50 000 основ, триває протягом 2 годин, то при цьому відбувається дві точкові мутації [20, 21]. Таким чином, природні особливості реплікації пікорнавірусної РНК мають природні причини, глибинно закладені в самій природі їх генетичного матеріалу, потенційно забезпечуючи можливості для подальшої мінливості та відбору. Усі ці обставини, поряд із багатьма іншими факторами, сприяють виникненню так званих емерджентних інфекцій – захворювань, які виявлені відносно недавно або суттєво змінили свій епідеміологічний характер. Ці інфекції змусили переглянути надмірно оптимістичні прогнози середини ХХ століття, коли вважалося, що актуальні проблеми охорони здоров'я, ветеринарії та сільського господарства можуть бути швидко вирішені. Сучасні дослідження підтверджують важливість постійного моніторингу нових інфекцій та тих, що з'являються повторно, у контексті глобалізації, зміни екосистем і розвитку медичних технологій [22, 23].

Щодо попередження ентеровірусних інфекцій, то після закінчення Другої світової війни значні зусилля були спрямовані, зокрема на боротьбу з поліомієлі-

том. Впровадження протиполіомієлітних вакцин, таких як інактивована вакцина (IPV) та жива атенуйована вакцина (OPV), забезпечило значне скорочення захворюваності через формування колективного імунітету. Масові програми вакцинації, підтримані ВООЗ і UNICEF, із 1996 р. дозволили суттєво обмежити циркуляцію дикого поліовірусу, досягнувши успіху у більшості регіонів світу [24]. Однак вакцинопрофілактика OPV супроводжується певними викликами, зокрема формуванням дериватів вакцинних поліовірусів (VDPV), що демонструють підвищену патогенність та можуть викликати паралітичний поліомієліт [25]. Крім того, VDPV здатні до рекомбінацій з іншими ентеровірусами, такими як віруси Коксакі [26], що може призводити до виникнення нових патогенних варіантів і локальних епідемій. Наприклад, подібний спалах було зафіксовано на Мадагаскарі [27].

Додатково зменшення циркуляції дикого поліовірусу створило умови для зростання активності інших ентеровірусів, таких як EB-A71, що асоціюється із тяжкими неврологічними ускладненнями, та віруси Коксакі, які можуть викликати серйозні клінічні прояви [28].

У зв'язку з цими викликами особливої актуальності набувають альтернативні та додаткові підходи до профілактики і лікування ентеровірусних інфекцій. Одним із перспективних напрямів є вивчення антиентеровірусної активності таких природних сполук, як флавоноїди. Ці поліфенольні сполуки демонструють антивірусну активність, включно з інгібуванням реплікації вірусів та модуляцією імунної відповіді організму, що робить їх перспективними кандидатами для подальшого дослідження у контексті профілактики та терапії ентеровірусних захворювань [29–31].

Тобто не можна цілком і повністю покладатися на вакцинопрофілактику вірусних інфекцій навіть там, де вакцини є, і що потрібно серйозно подумати про те, як лікувати людей у разі того чи іншого ентеровірусного захворювання. Що стосується застосування лікарських препаратів для специфічного лікування цих інфекцій, то цілком очевидно, що таких світова медицина поки що не має. Newman & Cragg [32] розглядали питання про природні продукти як джерела нових лікарських речовин, а також про штучно одержувані різними методами похідні природних сполук, які могли б стати лікарськими препаратами. Незважаючи на те, що 25% загальновідомих лікарських препаратів містять речовини рослинного походження [33], виявилось, що Американське агентство з харчових продуктів та лікарських препаратів (USA Food and Drug Agency) затвердило як противірусні лікарські препарати лише 16 сполук (крім вакцин), серед цих речовин є лише синтетичні препарати і препарати, що імітують природні сполуки (natural product mimics, NPMs), схвалені для клінічного використання препарати, які діють проти вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) та вірусу гепатиту С (ВГС). Йдеться про інгібітори ВІЛ-специфічних ферментів, інтегрази та зворотної транскриптази, і про інгібітори протеаз ВГС. Отже, специфічних препаратів, що діють проти пікорнавірусів, які можна було б сьогодні використовувати для лікування ентеровірусних інфекцій у клінічних умовах немає. З огляду на нинішню епідемічну ситуацію у світі пошуки таких препаратів ведуться. Велику увагу при лікуванні ен-

теровірусних інфекцій було звернено на препарати рослинного походження, особливо на флавоноїди. Це велика група фенольних сполук, в основі яких лежить дифенілпропановий скелет C6–C3–C6 (фенілбензопірон) [34]. Сьогодні налічують близько 4 тис. природних флавоноїдних сполук, які накопичуються в рослинах переважно у формі глікозидів. Важливим є той суттєвий факт, що цим сполукам притаманні численні біологічні активності при використанні їх у дозах, які не токсичні та не становлять небезпеки для організму людини та тварин.

Відомо, що сьогодні є два підходи для виявлення нових лікарських засобів:

- 1) виявлення лікарських препаратів серед відомих класів сполук та створення нових речовин;
- 2) розпізнавання нових речовин, що діють проти раніше не відкритих мішеней, збудника або утворюються при його розмноженні в чутливій клітині.

Тому, інтерес до флавоноїдів зумовлений не лише можливою позитивною дією цих речовин проти різних збудників, але ще й привабливою перспективою отримати синтетичні похідні флавоноїдів, які мають лікарську дію. Але за такої умови варто враховувати, що можлива також зміна властивостей лікувальних сполук після їх вилучення з рослин та/або при самостійній дії окремих молекул (без додаткової участі інших біогенних молекул, присутніх у рослині) [35].

Більшість цих міркувань береться до уваги в експериментальних роботах, де проводять пошуки флавоноїдів, які активно діють проти пікорнавірусів. Дослідники спираються на багаточисленні відомості щодо молекулярно-біологічних властивостей цих вірусів [2, 36], особливостей їх розмноження, віріонних компонентів, які формуються в заражених клітинах; намагаються впливати на різні мішені, пов'язані із внутрішньоклітинною репродукцією збудників. Тому, спочатку ми дуже коротко розглянемо розмноження типових ентеровірусів і, відповідно, можливі мішені, на які може бути спрямована дія лікарських речовин, що дуже докладно розглянуто раніше в огляді Філдса і Ходжа [37]. Перший крок при зараженні клітини вірусом полягає в тому, що вірусна частка прикріплюється до клітинних рецепторів. На прикладі EB-A71 йдеться про рецептор B2 (scavenger receptor B2) і ліганд-1 глікопротеїну селектину людини (human P-selectin glycoprotein ligand-1), в інших випадках це будуть інші рецептори на поверхні клітини [28, 38].

Хоча різні пікорнавіруси прикріплюються до різних рецепторів, ми ще до кінця не знаємо, чи потрібна для їхнього проникнення в клітину участь «загальних факторів хазяїна». Нещодавно був визначений ліпід-модифікуючий фактор PLA2G16 як фактор хазяїна, необхідний для здійснення «раніше невідомих подій у розмноженні вірусу». Як було встановлено, PLA2G16 працює на ранньому етапі зараження і необхідний для того, щоб геном вірусу опинився в цитоплазмі [39, 40].

При вході вірусу в клітину, відбувається активація кліренсу, яка вимагає активації пор, та залу-

чення в роботу клітинної фосфоліпази, що необхідно для вивільнення геному. Вважають, що вплив на клітинну фосфоліпазу загальмовує входження вірусу у клітину.

Коли вірусний геном потрапляє в клітину, вірусна РНК, що має власний сайт входу в рибосоми (internal ribosome entry site, IRES) хвостом полі(А), стає мРНК, трансклюється незалежно від кепування. Спочатку синтезується великий поліпротеїн, а потім уже через «дозрівальне розщеплення» (maturation cleavage) цього вірусного поліпротеїну під дією протеаз 2Apro та 3Cpro виникають зрілі віріонні білки. Вірусна РНК може бути також матрицею для синтезу РНК-залежної РНК-полімерази, що кодується вірусною РНК (RNA-dependent RNA polymerase, RdRP, або 3D). Реплікація РНК відбувається в цитоплазмі на везикулярних мембранних структурах. Інший висококонсервативний білок ентеровірусів, крім RdRP – це 2Apro; він ідентифікований як частина вірусного реплікативного комплексу усередині везикулярної мембрани. Новосинтезовані одноланцюгові молекули вірусної РНК запаковуються в капсидні білки, утворюючи нові віріони. Зазвичай пікорнавірусна інфекція запускає апоптоз за участю білків 2Apro і 3Cpro, а при лізисі клітини з неї виходять новоутворені віріони [41].

Ідеальний шлях боротьби з вірусною інфекцією в тому, щоб блокувати входження вірусу в клітину. Лікування тяжких випадків вірусних уражень частково залежить від неспецифічної нейтралізації вірусу. Цьому може сприяти пасивне введення антитіл. Епітопи, що нейтралізуються антитілами, розташовані на білку VP1. Цим поверхневим вірусним білком, який є основним антигеном ентеровірусу, вірус приєднується до рецептора клітини. Отримання антитіл проти цих епітопів на вірусному капсидному білку VP1 може бути успішним підходом до лікування, оскільки мРНК вірусу не має кеп-структур; її трансляція залежить від вірусного IRES-елемента. Трансляцію контролюють IRES-специфічні фактори (IRES specific transacting factors, ITAFs). Активність IRES ентеровірусу типу 71 негативно регулює один із ITAF, РТВ (білок, що зв'язує клітинний поліпіримідиновий тракт, cellular polypyrimidine tract-binding protein), конкуруючий білок-зв'язуючий елемент РТВ. Використовуючи білки, що ушкоджують структуру IRES, можна пригнічувати розмноження вірусу [42].

Один із можливих підходів до гальмування реплікації пікорнавірусів у клітині – використання штучно створених малих інтерферуючих молекул РНК [small interfering RNAs (siRNAs)], які б пригнічували транскрипцію вірусної геномної РНК (post-transcriptional process = gene silencing in a sequence-specific manner) [43].

У випадку ентеровірусу типу 71 спостерігають підвищене виживання новонароджених заражених мишей при введенні рекомбінантного IFN- α , що також підтверджують досліді *in vitro*. Хоча протеаза 3C здатна руйнувати інтерферон-регулюючий фактор-9 (interferon-regulating factor-9, IRF9), що бере участь у регуляторному зниженні

синтезу інтерферону, поєднання IFN- α і рупинтревіру (rupintrevir), інгібітора 3Cpro, дає хороші результати [44].

Wang et al. [45] показали, що флавоноїд кризин, присутній у тканинах багатьох рослин, здатний пригнічувати активність 3Cpro ентеровірусу. Водночас реплікація вірусної РНК та утворення капсидного вірусного білка пригнічуються кризином без проявів цитотоксичності. Фосфатний ефір кризину, діізопропілхризин-7-іл (CPI), можна одержати *in vitro* за допомогою реакції Атертона-Тодда (Atheron-Todd reaction), і цій сполуці властива сильніша антивірусна дія порівняно з природним кризином. Фосфатний ефір кризину здатний зв'язуватися *in vitro* із зоною 3Cpro та пригнічувати активність цього ферменту [45].

Встановлено, що білок VP1 утворює каньйонну структуру, важливу для прикріплення до рецептора. Конформаційні зміни цього білка – важливий крок для розпаду віріону та для вивільнення (проникнення) віріонної РНК у клітину хазяїна. Зараженню можуть перешкоджати малі молекули, орієнтовані на білок VP1. Деякі штами ентеровірусу типу 71 можуть у такий спосіб інгібуватися плеконарвілом (pleconarviril). Скориставшись плеконарвіловим скелетом як матрицею та комп'ютерним моделюванням молекул, отримали новий клас піридил-імідазолідинонів (pyridyl-imidazolidinones) із антивірусною активністю, як, наприклад, BPROZ-194. Ентеровірус типу 71 активно інгібується також природною сполукою лактоферином, присутнім у молозиві, який заважає вірусу приєднуватися до VP1 і, ймовірно, запобігає входу вірусу в клітину [46].

Найважливіші підходи до пригнічення пікорнавірусної інфекції – це зв'язування капсидних білків та пригнічення дії протеаз [47]. Ключові протеази, необхідні процесингу поліпротеїну-попередника віріонних білків – це 2Apro і 3Cpro. Водночас 2Apro руйнує як цей поліпротеїн, так і трансляційний фактор eIF4G1, відключаючи трансляцію білків хазяїна. Поки що специфічних інгібіторів цієї хемотрипсинової протеази не знайдено, хоча рентгеноструктурний аналіз виявляє в ній ензиматично активну кишеню. Фермент 3Cpro розщеплює нову мішень, CstF-64, та інгібує поліаденілювання в клітині, викликаючи апоптоз деяких нервових клітин. Розщеплення адапторного білка TRIF під дією цього ферменту заважає захисту клітини від вірусу, а захист опосередковується Toll-подібним рецептором 3. Таким чином, інактивуючі сполуки, що націлені на протеази EB-A71, мають не тільки блокувати дозрівання віріонів, але й захищати білки хазяїна. Крім того, 3Cpro пригнічує активацію IFN-1, викликану ретиноїдною кислотою, а також розщеплює інтерфероновий регуляторний фактор 7. Фізетин і рутин інгібують 3C протеази EB-A71. У роботах [48] показали, що фізетин та рутин пригнічують репродукцію EB-A71. Механізм антивірусної дії флавоноїдів фізетину та рутину проти EB-A71 досліджували на моделі рекомбінантного білка EB-A71 3C протеази (3Cpro). Було показано, що фізетин та рутин дозозалежно інгібують

ЗСрго-ензиматичну активність. EC_{50} (напівмаксимальна ефективна концентрація) фізетину проти EB-A71 склала 85 μ M, рутин 110 μ M. Індекс селективності SI становив 10, що вказує на те, що фізетин та рутин мають потенціал для терапевтичного використання.

В іншому дослідженні є припущення, що кверцетин взаємодіє з каталітичними залишками протеази 3C і може інгібувати її активність *in silico*. Для подальшої перевірки цих висновків кверцетин було оцінено щодо його противірусної активності на ізоляті EV-A71 SK-EV006/Malaysia/97. Виявлено IC_{50} (концентрація напівмаксимального інгібування) 8,8 мкМ у клітинах Vero та 12,1 мкМ у клітинах RD. Окрім того, кверцетин був досліджений на предмет антиапоптозного ефекту проти вірусно-індукованої смерті клітин. Він зміг запобігти поширенню вірусу, спричиненого апоптозом, що робить його противірусним засобом подвійної дії [49].

Ще один можливий підхід — орієнтація на фермент 3D (РНК-залежної РНК-полімерази). Таких речовин серед природних сполук не знайшли, виявлено лише серед синтезованих структур.

Одна з найбільших труднощів при лікуванні вірусних інфекцій, особливо тих, що викликаються РНК-вірусами, зумовлена відбором стійких мутантів при розмноженні вірусів у присутності антивірусних препаратів. В ідеалі слід підбирати препарати, які орієнтовані на різні мішені та різні стадії розмноження вірусів. Ця антивірусна стратегія широко використовується (хоча і не завжди успішно в клінічних умовах), наприклад, при лікуванні ВІЛ-інфекції, збудник якої характеризується неймовірно високою мінливістю.

Показано, що при розмноженні поліовірусів *in vitro* активність проти PV1 або PV2 притаманна екстрактам з рослин *Baccharis dracunculifolia*, *B. gaudichaudiana*, *B. trinervis*, *Tridax procumbens*, *Carissa carandas*, *Mallotus philippensis*, молочаю *Euphorbia grantii*, пластинників [50]. При цьому активність екстракту *B. dracunculifolia* на PV1 найкраще виявляється в тих випадках, коли вірус знаходиться в клітині та деякі компоненти екстракту впливають на цикл розмноження вірусу. Якщо препарат додавали після зараження, то кількість віріонної РНК, за даними ПЛР, була більшою, ніж при одночасному внесенні в культуру клітин HEp-2 екстракту і вірусу. Те саме стосується впливу водного та масляного екстрактів *B. gaudichaudiana* на PV2. Найкращі результати отримані при внесенні екстракту в культуру за 4 години до зараження. Очевидно, активне з'єднання заважає виходу вірусу з клітини чи сприяє розпаду віріонної РНК поза клітиною. Можливо також, що з'єднання екстрактів усіх трьох представників роду *Baccharis* заважають прикріпленню вірусу до клітини або злиттю з клітиною.

При фракціонуванні екстрактів *B. gaudichaudiana* виявилось, що в активній фракції рослини присутня флавоноїдна сполука апігенін ($EC_{50}=12,2\pm 3,3$ мкМ). Однак профіль елюції при використанні колонки HPLC для поділу компонентів найактив-

нішої фракції екстракту, показує наявність там, крім апігеніну, ще низки мінорних компонентів, яким теж властива антивірусна дія. Антивірусна активність даної фракції проявляється на проміжній стадії життєвого циклу вірусу; діюча речовина або речовини перешкоджають синтезу вірусного білка та його процесингу або синтезу поліпротеїну [50].

Флавоноїди, зокрема метоксифлавонони, виявили значну противірусну активність щодо поліовірусу типу 1 (PV-1) у дослідженні, проведеному Ortega et al. [51]. Зокрема, 5,3'-дігідроксі-3,6,7,8,4'-пентаметоксифлавонон (PMF) та 5-гідроксі-3,6,7,3',4'-пентаметоксифлавонон (PMF-OH) продемонстрували високу ефективність у боротьбі з поліовірусом без цитотоксичної дії на клітини.

Китайські дослідники [52] вивчили механізм інгібування апігеніном реплікації пікорнавірусу EB-A71. Було встановлено, що трансляція вірусних білків залежить від гетерогенних ядерних рибонуклеопротеїнів (hnRNPs), які беруть участь у регуляції РНК-транскриптів, включаючи їх транспорт, сплайсинг і трансляцію. Апігенін, як селективний інгібітор, зв'язується з С-кінцевим доменом hnRNPA2, порушуючи утворення гомодимерів і функції hnRNPs, що пригнічує реплікацію вірусу. Одночасна дія siRNA на hnRNPA1 і hnRNPA2 значно знижує інфекцію EB-A71, підтверджуючи їхню важливість у вірусному циклі. Ці результати демонструють перспективність апігеніну як противірусного засобу.

Антивірусну активність кемпферолу проти EB-A71 пов'язують із його здатністю модулювати склад білків, що взаємодіють із внутрішньоклітинним сайтом входу рибосоми (IRES), хоча механізм цієї дії залишається недостатньо вивченим [53].

Як уже згадувалося, крім природних речовин на основі хімічної структури, намагаються отримати нові сполуки з більш високою активністю проти ентеровірусів. Наприклад, італійські дослідники [54] визначали таку активність *in vitro* для низки ізофлавоноїдів (заміщених гомоізофлавоноїдів), прагнучи відшукати взаємозв'язок між структурою одержуваних і випробуваних сполук та їх противірусним потенціалом. Дослідження проводили з використанням мавпячих клітин BGM (Buffalo green monkeys); було встановлено індекси селективності цих речовин. Як виявилось, більшість випробуваних замінених гомоізофлавоноїдів були низькотоксичні; однак жодна з них не впливала на вакцинний поліовірус типу 1, хоча багато з них пригнічували репродукцію вірусів Коксаки B1, B3, B4, A9 та E-30.

Враховуючи вищевикладене, можна зробити висновок, що перспективним напрямом досліджень щодо антивірусних засобів при ентеровірусних інфекціях є флавоноїди. Їх здатність інгібувати ключові ферменти вірусів та модулювати імунну відповідь організму відкриває можливості для створення нових терапевтичних препаратів. Подальший розвиток цього напрямку, зокрема синтез похідних флавоноїдів і вивчення їхнього механізму

дії, є важливим для розробки ефективних стратегій лікування ентеровірусних захворювань.

Література

1. Lefkowitz E. J., Dempsey D. M., Hendrickson R. C., Orton R. J., Siddell S. G., Smith D. B. Virus taxonomy: the database of the international committee on taxonomy of viruses (ICTV). *Nucleic Acids Res.* 2017;46(D1):D708–D717. doi:10.1093/nar/gkx932
2. Semler B. L., Ertel K. J. Picornaviruses: Molecular biology, evolution, and pathogenesis. ASM Press; 2008. DOI: 10.1128/9781555816513
3. Zadorozhna V. I. Questions of classification of human enteroviruses and description of some “new” enterovirus types. *Профілакт. медицина.* 2013;3–4(21):90–101.
4. Villa T. G., Abril A. G., Sánchez S., de Miguel T., Sánchez-Pérez A. Animal and human RNA viruses: genetic variability and ability to overcome vaccines. *Arch Microbiol.* 2021;203(2):443–464. doi:10.1007/s00203-020-02040-5
5. Yee E., Midgley C. M., Routh J. A., Oberste M. S. Enteroviruses and parechoviruses: echoviruses, coxsackieviruses, and others. *Y: Viral Infections of Humans.* Springer US; 2023:1–47. doi:10.1007/978-1-4939-9544-8_11-1
6. Andino R., Kirkegaard K., Macadam A., Racaniello V. R., Rosenfeld A. B. The picornaviridae family: knowledge gaps, animal models, countermeasures, and prototype pathogens. *J Infect Dis.* 2023;228(Supplement_6):S 427–445. doi:10.1093/infdis/jiac426
7. Francisco Velilla R., Embarc Buh A., Abellan S., Martinez Salas E. Picornavirus translation strategies. *FEBS Open Bio.* 2022. doi:10.1002/2211-5463.13400
8. Enterovirus infection – France. World Health Organization (WHO). 31 травня 2023. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON469>
9. Enterovirus-Echovirus 11 infection – the european region. World Health Organization (WHO). 7 липня 2023. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON474>
10. Non-Polio enterovirus outbreaks. Centers for Disease Control and Prevention. 4 червня 2024. <https://www.cdc.gov/non-polio-enterovirus/outbreak-surveillance/index.html>
11. European Non-Polio Enterovirus Network (ENPEN). Enterovirus surveillance in Europe and beyond. *Frontiers in Public Health.* 2021. Available at: DOI: 10.3389/fpubh.2021.694325.
12. Puenpa J., Wanlapakorn N., Vongpunsawad S. et al. The History of Enterovirus A71 Outbreaks and Molecular Epidemiology in the Asia-Pacific Region. *J Biomed Sci* 26, 75 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0573-2>
13. Bubba L., Broberg E. K., Jasir A., Simmonds P., Harvala H.; Enterovirus study collaborators. Circulation of non-polio enteroviruses in 24 EU and EEA countries between 2015 and 2017: a retrospective surveillance study. *Lancet Infect Dis.* 2019;20:S 1473–3099. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30566-3.
14. Shah M. M., Perez A., Lively J. Y. et al. Enterovirus D68-Associated Acute Respiratory Illness – New Vaccine Surveillance Network, United States, July–November 2018–2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1623–1628. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7047a1>
15. Zadorozhna V. I., Tsyganchuk O. M. Поліомієліт: нові виклики на шляху до ерадикації. *Інфекц. хвороби.* 2017;(4):5–12. doi:10.11603/1681-2727.2016.4.7206
16. Zadorozhna V. I., Yunnyk N. P., Kononova I. G., Murashko O. V. Сьогоднішні проблеми поліомієліту. Ситуація у світі та Україні. Шляхи вирішення. *Превент. медицина Теорія і практика.* 2023;(2):2–13.
17. Quarleri, J. Poliomyelitis is a current challenge: long-term sequelae and circulating vaccine-derived poliovirus. *GeroScience* 45, 707–717 (2023). <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00672-7>
18. Orenstein W. A.; Committee on Infectious Diseases. Eradicating polio: how the world's pediatricians can help stop this crippling illness forever. *Pediatrics.* 2015;135(1):196–202. doi:10.1542/peds.2014-3163
19. Parija S. C. Picornaviruses. *Y: Textbook of Microbiology and Immunology.* Springer Nature Singapore; 2023:781–795. doi:10.1007/978-981-19-3315-8_55
20. Domingo E., García-Crespo C., Lobo-Vega R., Perales C. Mutation Rates, Mutation Frequencies, and Proofreading–Repair Activities in RNA Virus Genetics. *Viruses.* 2021; 13(9):1882. <https://doi.org/10.3390/v13091882>
21. Duffy S. Why are RNA virus mutation rates so damn high? *PLOS Biol.* 13 серп. 2018;16(8):e3000003. Доступно на: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000003>
22. Domingo E. & Holland J. J. Mutation rates and rapid evolution of RNA viruses. *Annual Review of Microbiology.* 1997;51:151–178. DOI: 10.1146/annurev.micro.51.1.151
23. Fleury H. J. A. Emerging viral infections. *Clinical Microbiology and Infection.* 2006;12(Suppl 6):3–8. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2006.01664.x
24. Bandyopadhyay A. S., Lopez Cavestany R., Blake I. M. et al. Use of inactivated poliovirus vaccine for poliovirus outbreak response [published correction appears in *Lancet Infect Dis.* 2024 Feb;24(2):e83. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00760-0]. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(5):e328–e342. doi:10.1016/S1473-3099(23)00505-4
25. Mohanty A., Rohilla R., Zaman K. et al. Vaccine Derived Poliovirus (VDPV). *Infez Med.* 2023;31(2):174–185. Published 2023 Jun 1. doi:10.53854/liim-3102-5
26. Wang Z., Wen H. A review of the recombination events, mechanisms and consequences of Coxsackievirus A6. *Infect Med.* 2024;100115. doi:10.1016/j.imj.2024.100115
27. Rakoto-Andrianarivelo M., Guillot S., Iber J. et al. Co-circulation and evolution of polioviruses and species C enteroviruses in a district of Madagascar. *PLoS Pathog.* 2007;3(12):e191. doi:10.1371/journal.ppat.0030191
28. Kuo R. L., Kao L. T., Lin S. J., Wang R. Y., Shih S. R. MDA5 plays a crucial role in enterovirus 71 RNA-mediated IRF3 activation. *PLoS One.* 2013 May 1;8(5):e63431. doi: 10.1371/journal.pone.0063431.
29. Choi H. J. Antiviral Activity of Flavonoids Against Non-polio Enteroviruses. *J Bacteriol Virol.* 2023;53(1):29–42. doi:10.4167/jbv.2023.53.1.029
30. Lalani S., Poh C. L. Flavonoids as Antiviral Agents for Enterovirus A71 (EV-A71). *Viruses.* 2020 Feb 6;12(2):184. doi: 10.3390/v12020184. Erratum in: *Viruses.* 2020 Jun 30;12(7):E712. doi: 10.3390/v12070712. PMID: 32041232; PMCID: PMC7077323.
31. Min N., Leong P. T., Lee R. C. H., Khuan J. S. E., Chu J. J. H. A flavonoid compound library screen revealed potent antiviral activity of plant-derived flavonoids on human enterovirus A71 replication. *Antiviral Res.* 2018 Feb;150:60–68. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.12.003. Epub 2017 Dec 9. PMID: 29233744.
32. Newman D. J., Cragg G. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *J Nat Prod.* 2020;83(3):770–803. doi:10.1021/acs.jnatprod.9b01285
33. Orhan I. E. Pharmacognosy: Science of natural products in drug discovery. *Bioimpacts.* 2014;4(3):109–110. doi:10.1517/bi.2014.001
34. Dias M. C., Pinto D. C., Silva A. M. Plant flavonoids: chemical characteristics and biological activity. *Molecules.* 2021;26(17):5377. doi:10.3390/molecules26175377
35. Fitzsimmons W. J., Woods R. J., McCrone J. T., Woodman A., Arnold J. J., Yennawar M. et al. (2018) A speed–fidelity trade-off determines the mutation rate and virulence of an RNA virus. *PLoS Biol* 16(6): e2006459. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2006459>
36. Lai J., Li Z., Pan L. et al. Research progress on pathogenic and therapeutic mechanisms of Enterovirus A71. *Arch Virol.* 2023;168(10). doi:10.1007/s00705-023-05882-8
37. Field H. J. & Hodge R-A., 2009, Antiviral agents, Desk Encyclopedia of General Virology, In: van Regenmortel, M. (ed.), Section IV, Academic Press, USA, ISBN: 9780123751461, 292–304.
38. Nishimura Y., Shimojima M., Tano Y. et al. Human P-selectin glycoprotein ligand-1 is a functional receptor for

Огляди

- enterovirus 71. *Nat Med*. 2009;15(7):794–7. Доступно на: <https://doi.org/10.1038/nm.1961>
- 39.Staring J., von Castelmuur E., Blomen V. A. et al. PLA2G16 represents a switch between entry and clearance of Picornaviridae. *Nature*. 2017;541(7637):412–416. doi:10.1038/nature21032
- 40.Baggen J., Liu Y., Lyoo H. et al. Bypassing pan-enterovirus host factor PLA2G16. *Nat Commun*. 2019;10(1):3171. Published 2019 Jul 18. doi:10.1038/s41467-019-11256-z
- 41.Mondal S., Sarvari G., Boehr D. D. Picornavirus 3C Proteins Intervene in Host Cell Processes through Proteolysis and Interactions with RNA. *Viruses*. 2023;15(12):2413. Published 2023 Dec 12. doi:10.3390/v15122413
- 42.Kuo R. L., Shih S. R. Strategies to develop antivirals against enterovirus 71. *Virol J*. 2013;10(1). doi:10.1186/1743-422x-10-28
- 43.Maillard P. V., Veen A. G., Poirier E. Z., Reis e Sousa C. Slicing and dicing viruses: antiviral RNA interference in mammals. *EMBO J*. 2019;38(8). doi:10.15252/embj.2018100941
- 44.Kok C. C. Therapeutic and prevention strategies against human enterovirus 71 infection. *World J Virol*. 2015;4(2):78–95. doi:10.5501/wjv.v4.i2.78
- 45.Wang Q., Zhao H. et al. Flavonoid chrysin inhibits enterovirus replication by targeting the 3C protease. *Antiviral Research*. 2014;103:1–10. DOI: 10.1016/j.antiviral.2014.01.003
- 46.Wang S., Pang Z., Fan H., Tong Y. Advances in anti-EV71 drug development research. *J Adv Res*. 2023. doi:10.1016/j.jare.2023.03.007
- 47.Shih S. R., Tsai M. C., Tseng S. N. et al. Mutation in Enterovirus 71 Capsid Protein VP1 Confers Resistance to the Inhibitory Effects of Pyridyl Imidazolidinone. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(9):3523–9. Доступно на: <https://doi.org/10.1128/aac.48.9.3523-3529.2004>
- 48.Lin Y. J., Chang Y. C., Hsiao N. W. et al. Fisetin and rutin as 3C protease inhibitors of enterovirus A71. *J Virol Methods*. 2012;182(1–2):93–98. doi:10.1016/j.jviromet.2012.03.020
- 49.Yao C., Xi C., Hu K. et al. Inhibition of enterovirus 71 replication and viral 3C protease by quercetin. *Virol J*. 2018;15(1):116. Published 2018 Jul 31. doi:10.1186/s12985-018-1023-6
- 50.Visintini Jaime M. F., Campos R. H. et al. Antipoliovirus Activity of the Organic Extract of *Eupatorium buniifolium*: Isolation of Euparin as an Active Compound. *Evid Based Complement Altern Med*. 2013:1–8. Доступно на: <https://doi.org/10.1155/2013/402364>
- 51.Ortega J. T., Serrano M. L., Suárez A. I. et al. Antiviral activity of flavonoids present in aerial parts of *Marcetia taxifolia* against Hepatitis B virus, Poliovirus, and Herpes Simplex Virus in vitro. *EXCLI J*. 2019;18:1037–1048. Published 2019 Nov 5. doi:10.17179/excli2019-1837
- 52.Zhang W., Qiao H., Lv Y. et al. Apigenin inhibits enterovirus-71 infection by disrupting viral RNA association with trans-acting factors. *PLoS ONE*. 2014;9(10):e110429. doi:10.1371/journal.pone.0110429
- 53.Tsai F. J., Lin C. W., Lai C. C. et al. Kaempferol inhibits enterovirus 71 replication and internal ribosome entry site (IRES) activity through FUBP and HNRP proteins. *Food Chem*. 2011;128(2):312–322. doi:10.1016/j.foodchem.2011.03.022
- 54.Tait S., Salvati A. L., Desideri N., Fiore L. Antiviral activity of substituted homoisoflavonoids on enteroviruses. *Antivir Res*. 2006;72(3):252–255. doi:10.1016/j.antiviral.2006.07.003



Внесок авторів у написання статті:

Архипова М. А. — збір матеріалу, участь у написанні огляду, редагування.

Старосила Д. Б. — ідея, переклад, керівництво, участь у написанні огляду.

Трохимчук Т. Ю. — керівництво, участь у написанні огляду, редагування.

Порва Ю. І. — ідея, збір матеріалу, участь у написанні огляду.

Васильченко О. В. — збір матеріалу, участь у написанні огляду.

Жеребцова Е. М. — написання основного тексту манускрипту.

Конфлікт інтересів у авторів відсутній.

Роботу виконано за підтримки ТОВ «НБК «Екофарм».

Відомості про авторів:

Архипова М. А. — PhD (біологія), старший науковий співробітник ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».

e-mail: aniramovna@gmail.com

тел. +380 (50) 570 30 51

ORCID: 0000-0001-5860-2870

Старосила Д. Б. — к. б. н., провідний дослідник The George Washington University, Washington DC, USA, старший науковий співробітник ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».

ORCID: 0000-0003-0210-2361

Трохимчук Т. Ю. — к. б. н., старший науковий співробітник ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».

ORCID: 0009-0008-8208-0855

Порва Ю. І. — к. б. н., науковий співробітник ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», науковий співробітник ТОВ "Український лікувально-діагностичний центр".

Васильченко О. В. — к. х. н., науковий співробітник ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».

ORCID: 0000-0002-8631-6203

Жеребцова Е. М. — к. б. н., ТОВ «НБК «Екофарм», м. Київ, Україна.

ORCID: 0009-0006-1445-2958

Authors' contribution to the article:

Arkhypova M. A. — collection of materials, participation in writing the review, editing.

Starosyla D. B. — idea, translation, supervision, participation in the written review.

Trokhymchuk T. Yu. — supervision, participation in writing the review, editing.

Porva Yu. I. — idea, collection of materials, participation in writing the review.

Vasylichenko O. V. — collection of materials, participation in the written review.

Zherebtsova E. M. — writing the main text of the manuscript.

The authors have no conflict of interest.

The work was carried out with the support of LLC "RPC "Ecopharm".

Information about the authors:

Arkhypova M. A. — PhD in biology, senior researcher SI "L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

e-mail: aniramovna@gmail.com

phone: +380 (50) 570 30 51

ORCID: 0000-0001-5860-2870

Starosyla D. B. — Candidate of Biological Sciences, Lead Researcher of The George Washington University, Washington DC, USA, Senior Researcher SI "L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

ORCID: 0000-0003-0210-2361

Trokhymchuk T. Yu. — Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher SI "L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

ORCID: 0009-0008-8208-0855

Porva Yu. I. — Candidate of Biological Sciences, Researcher SI "L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Researcher LLC "Ukrainian Medical and Diagnostic Center".

Vasylichenko O. V. — Candidate of Chemical Sciences, Researcher SI "L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

ORCID: 0000-0002-8631-6203

Zherebtsova E. M. — Candidate of Biological Science, LLC "RPC "Ecopharm", Kyiv, Ukraine.

ORCID: 0009-0006-1445-2958

ФЛАВОВІР® (КАПСУЛИ): ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРИ COVID-19

¹Одеський Національний медичний університет, м. Одеса, Україна²КНП «ЦМЛ» РМР, м. Рівне, Україна³ТОВ «НБК «Екофарм», м. Київ, Україна

Анотація. Аналізуються матеріали результатів клінічного дослідження «Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне-сліпе дослідження ефективності та переносимості препарату ФЛАВОВІР® (капсули) у пацієнтів з COVID-19 середнього ступеня тяжкості, що отримують базисну терапію» (II фаза). Досліджуваний препарат ФЛАВОВІР® (капсули) є розробкою ТОВ «НБК «Екофарм», представленою до клінічного вивчення, з метою доведення протівірусної активності щодо вірусів SARS-CoV-2 та вирішення питання про можливість реєстрації препарату в Україні як протівірусного засобу прямої дії. ФЛАВОВІР® (капсули) є новою лікарською формою зареєстрованого в Україні в 2001 році та широко застосовуваного лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі). Клінічне випробування проведено з метою підтвердження переважаючої ефективності ФЛАВОВІР® (капсули) при курсових прийомах на фоні стандартної базисної терапії у пацієнтів з COVID-19 середнього ступеня тяжкості порівняно з плацебо на фоні стандартної базисної терапії у пацієнтів з COVID-19 середнього ступеня тяжкості.

Матеріали та методи. Суб'єкти дослідження – 162 пацієнти з COVID-19 середнього ступеня тяжкості. Пацієнти на основі методу блокової рандомізації у співвідношенні 1:1:1 розподілені на 3 групи по 54 пацієнти. Пацієнтам I групи призначали досліджуваний препарат ФЛАВОВІР® (капсули), перорально по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 14 днів та одночасно плацебо по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 14 днів (для забезпечення «подвійного маскування») на фоні стандартної базисної терапії. Пацієнтам II групи призначали препарат ФЛАВОВІР® (капсули), перорально по 2 капсули 2 рази на добу протягом 14 днів на фоні стандартної базисної терапії. Пацієнтам III групи призначали препарат плацебо (капсули) перорально по 2 капсули 2 рази на добу протягом 14 днів на фоні стандартної базисної терапії. Ефективність лікування оцінювали, враховуючи такі первинні змінні ефективності: – час (у добах) до настання події, що характеризується відсутністю гіпертермії (<37,0 °C) протягом не менш ніж 3-х днів при відсутності або мінімальній вираженості симптомів ГРВІ (≤1 бала за вербальною аналоговою шкалою: 0–3 бали) в межах 14-добового періоду прийому препарату; – час (у добах) до моменту елімінації вірусів SARS-CoV-2 з носоглоткового мазка в межах 14-добового періоду прийому препарату. Оцінку переносимості досліджуваних препаратів проводили на підставі суб'єктивних скарг хворого, наявності та вираженості побічних реакцій/побічних явищ, даних об'єктивного огляду пацієнта та лабораторного обстеження.

Висновки. Лікування препаратом ФЛАВОВІР® (капсули) визнано ефективним у 94,4% пацієнтів групи I, у 94,4% пацієнтів групи II та у 70,4% пацієнтів групи III. Не виявлено статистично значущої різниці в ефективності лікування за первинною змінною між групами I та II. Між групами I і III та групами II і III виявлено статистично значущу відмінність. Доведено гіпотезу про переважаючу ефективність препарату ФЛАВОВІР® (капсули) в двох дозуваннях порівняно з плацебо на фоні стандартної базисної терапії у пацієнтів з COVID-19 середнього ступеня тяжкості. Дослідження показало, що препарат ФЛАВОВІР® (капсули) є ефективним у лікуванні пацієнтів з COVID-19, з високим відсотком позитивних результатів у групах I та II. Продемонстровано статистично значущі відмінності між групами I і III та групами II і III. Результати дослідження підтверджують гіпотезу щодо ефективності препарату ФЛАВОВІР® (капсули) в лікуванні COVID-19, що є важливим внеском у клінічну практику та наукові дослідження. Препарат ФЛАВОВІР® (капсули), який має високий потенціал як протівірусний засіб у лікуванні COVID-19 середнього ступеня тяжкості, потребує подальшого дослідження та реєстрації в Україні.

Ключові слова: ФЛАВОВІР® (капсули), SARS-CoV-2, COVID-19, протівірусний засіб.

Т. В. Чабан¹, Р. О. Харитонюк², О. Йо Гриневич³,
В. М. Бочаров¹, Г. В. Максимчук², Ю. О. Золотухіна³

FLAVOVIR® (CAPSULES): EFFECTIVENESS IN COVID-19

¹Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine²KNP CML RMR, Rivne, Ukraine³LLC "SPC "Ecofarm", Kyiv, Ukraine

Abstract. The materials of the clinical trial "Multicenter, randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of FLAVOVIR® (capsules) in patients with moderate COVID-19 receiving basic therapy are presented". The investigational drug FLAVOVIR® (capsules) is a development of LLC "SPC "Ecopharm", presented for clinical study, in order to prove antiviral activity against SARS-CoV-2 viruses and to resolve the issue of the possibility of registering the drug in Ukraine as a direct-acting antiviral agent. FLAVOVIR® (capsules) is a new dosage form of the drug PROTEFLAZID® (drops), registered in Ukraine in 2001 and widely used. A clinical trial was conducted to confirm the predominant efficacy of FLAVOVIR® (capsules) in course doses against the background of standard baseline therapy in patients with COVID-19, moderate severity compared to placebo against the background of standard baseline therapy in patients with moderate COVID-19.

Materials and methods. The study subjects were 162 patients with COVID-19 of moderate severity. Patients based on the method of block randomization in a ratio of 1:1:1 were divided into 3 groups of 54 patients. Patients of group I were prescribed the investigational drug FLAVOVIR® (capsules), orally 1 capsule 2 times a day for 14 days and, at the same time, placebo 1 capsule 2 times a day for 14 days (to ensure "double masking") against the background of standard basic therapy. Group II patients were prescribed the drug FLAVOVIR® (capsules), orally 2 capsules 2 times a day for 14 days against the background of standard basic therapy. Patients of group III were prescribed a placebo, capsules, orally 2 capsules 2 times a day for 14 days against the background of standard basic therapy. The effectiveness of treatment was evaluated taking into account the following primary efficacy variables: – time (in days) before the onset of an event characterized by the absence of hyperthermia (<37.0 °C) for at least 3 days in the absence or minimal severity of ARVI symptoms (≤1 point on a verbal analog scale: 0–3 points) within a 14-day period of taking the drug; – the time (in days) until the elimination of SARS-CoV-2 viruses from the nasopharyngeal smear within the 14-day period of taking the drug. The tolerance of the studied drugs was assessed on the basis of the patient's subjective complaints, the presence and severity of adverse reactions/side effects, the data of an objective examination of the patient and laboratory examination.

Conclusions. Treatment with FLAVOVIR® (capsules) was found to be effective in 94.4% of group I patients, in 94.4% of group II patients and in 70.4% of group III patients. No statistically significant difference in the efficacy of treatment by primary variable between groups I and II was found. A statistically significant difference was found between groups I and III and groups II and III. The hypothesis of the prevailing efficacy of FLAVOVIR® (capsules) in two dosages compared to placebo against the background of standard baseline therapy in patients with moderate COVID-19. The study showed that the drug FLAVOVIR® (capsules) is effective in the treatment of patients with COVID-19, with a high percentage of positive results in groups I and II. Statistically significant differences between groups I and III and groups II and III have been demonstrated. The results of the study confirm the hypothesis about the effectiveness of FLAVOVIR® (capsules) in the treatment of COVID-19, which is an important contribution to clinical practice and scientific research. The drug FLAVOVIR® (capsules), which has a high potential as an antiviral agent in the treatment of moderate COVID-19, requires further research and registration in Ukraine.

Key words: FLAVOVIR® (capsules), SARS-CoV-2, COVID-19, antiviral agent.

Вступ.

Актуальність. Пандемія COVID-19, спричинена вірусом SARS-CoV-2, стала серйозним викликом для систем охорони здоров'я по всьому світу. Незважаючи на досягнення у розробці вакцин, ефективне лікування COVID-19 залишається надзвичайно важливим, особливо для пацієнтів із середнім і важким ступенем тяжкості захворювання. Захворювання може мати широкий спектр клінічних проявів – від легких симптомів до важких ускладнень, таких як гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), сепсис, мультиорганна недостатність і летальний результат. Особливу загрозу становлять пацієнти з груп ризику – літні люди, пацієнти з хронічними захворюваннями (цукровий діабет, серцево-судинні хвороби, ожиріння тощо). Середній ступінь тяжкості захворювання потребує комплексного підходу до лікування, який включає протівірусні засоби, антибіотики (у випадку бактеріальних ускладнень), імунотерапію, підтримуючу терапію і профілактику тромбозів [1, 2, 3].

Огляд існуючих підходів до базисної терапії [4, 5, 6, 7, 8]. Базисна терапія COVID-19 включає використання етіотропних засобів і підтримуючих препаратів, які спрямовані на запобігання розвитку тяжких і ускладнених форм хвороби та подальшого її прогресування,

полегшення симптомів, попередження ускладнень та покращення загального стану пацієнтів. Основні компоненти базисної терапії направлені на пригнічення реплікації вірусів, підтримки функцій організму та запобігання розвитку серйозних ускладнень, таких як гострий респіраторний дистрес-синдром, тромбози або сепсис.

1. **Протівірусні препарати.** Одним із ключових компонентів базисної терапії є використання протівірусних засобів, таких як *ремдесивір*: затверджений для лікування COVID-19 в багатьох країнах. Він інгібує реплікацію вірусу, зменшуючи його кількість у організмі. Препарат показав певну ефективність у скороченні часу до одужання, однак його вплив на зниження смертності залишається обмеженим. *Фавіпіравір*: препарат, що також використовується для боротьби з вірусами, зокрема SARS-CoV-2, і показує ефективність у деяких випадках. Однак його застосування обмежене через недостатню кількість даних про безпеку та ефективність. *Молнупіравір*: пероральний протівірусний препарат, у якого спостерігається ефективність у зниженні ризику госпіталізації та смертності у пацієнтів з легкими та середніми формами COVID-19. *Паксловід*: показаний для лікування коронавірусної хвороби у дорослих, які не потребують оксигенотерапії та нале-

жать до групи підвищеного ризику погіршення стану до тяжкої форми COVID-19.

2. *Кортикостероїди. Дексаметазон:* препарат став стандартом лікування пацієнтів із важкими формами COVID-19, які потребують кисневої підтримки або штучної вентиляції легень. Дексаметазон знижує запалення і, відповідно, ризик летальних ускладнень. Однак його ефективність для пацієнтів із середнім ступенем тяжкості менша, і використання кортикостероїдів у таких випадках має бути обмеженим.

3. *Антикоагулянти.* Через підвищений ризик тромбоутворення у пацієнтів із COVID-19, особливо середньої та важкої тяжкості, антикоагулянтна терапія (*гепарин* або *низькомолекулярні гепарини*) є важливим компонентом базисної терапії. Вона допомагає знизити ризик тромбозів та емболій, які можуть призводити до ускладнень, таких як інфаркти, інсульти або тромбоемболія легеневої артерії.

4. *Киснева терапія.* Для пацієнтів із середнім ступенем тяжкості COVID-19, у яких знижений рівень кисню в крові, часто застосовується киснева терапія. Вона включає подачу кисню через назальні канюлі або маски, що допомагає підтримати адекватне насичення крові киснем і запобігає розвитку гострої дихальної недостатності.

5. *Імунотерапія. Тоцилізумаб:* моноклональні антитіла, які блокують інтерлейкін-6 (IL-6), що відповідає за надмірну запальну реакцію в організмі. Він використовується для зниження ризику «цитокінового шторму», який часто є причиною важких ускладнень у пацієнтів із COVID-19. Моноклональні антитіла проти SARS-CoV-2: препарати на основі моноклональних антитіл (наприклад, *казірівімаб* та *імдевімаб*) використовуються для лікування пацієнтів із COVID-19 з високим ризиком ускладнень.

6. *Антибіотики.* Використання антибіотиків виправдане тільки при наявності бактеріальної ко-інфекції. COVID-19 є вірусним захворюванням, тому антибіотики неефективні проти самого вірусу, однак їх можна призначати для профілактики або лікування бактеріальних ускладнень. Як видно, на даний момент існує обмежена кількість лікарських засобів із доведеною ефективністю проти COVID-19. Використання деяких препаратів, таких як ремдесивір, дексаметазон та моноклональні антитіла, показало певні позитивні результати, однак ефективність та безпечність багатьох з них все ще досліджуються. Пошуки нових лікарських засобів, які можуть бути ефективними в боротьбі з інфекцією SARS-CoV-2 не припиняються [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

Отже, базисна терапія COVID-19 є комплексним підходом, спрямованим на намагання контролювати вірусне навантаження, знижувати запальні процеси та попереджувати ускладнення. Однак багато з існуючих препаратів мають обмежену ефективність або їх дія супроводжується серйозними побічними ефектами.

Зважаючи на це, існує нагальна потреба в нових ефективних етіотропних засобах для терапії пацієнтів із середнім ступенем тяжкості захворювання COVID-19, оскільки пацієнти із середнім ступенем тяжкості COVID-19 становлять значну частину госпіталізованих хворих. У пацієнтів спостерігаються виражені симптоми інфекції, такі як пневмонія, лихоманка, за-

дишка та зниження рівня кисню в крові, що потребує кисневої підтримки та постійного медичного спостереження. Хоча їхній стан не настільки критичний, як у пацієнтів із важкими формами захворювання, своєчасне й адекватне лікування необхідне для запобігання прогресуванню хвороби до важкого ступеня та розвитку ускладнень, таких як гострий респіраторний дистрес-синдром, коли виникає потреба в штучній вентиляції легень, або навіть можливої летальності. Через це зростає необхідність у нових терапевтичних підходах та етіотропних противірусних засобах, які б мали високу ефективність, хорошу переносимість і мінімальні побічні ефекти. Особливо важливими є засоби, що можуть зменшувати вірусне навантаження, сприяти швидшому одужанню і запобігати погіршенню стану пацієнтів.

Це створює необхідність у пошуку нових засобів, подібних до препарату ФЛАВОВІР® (капсули), який може доповнити існуючу базисну терапію та покращити результати лікування пацієнтів із середнім ступенем тяжкості COVID-19 [11]. У зв'язку з цим, актуальність дослідження препарату ФЛАВОВІР® (капсули), що належить до групи сучасних противірусних засобів, є надзвичайно високою. ФЛАВОВІР® (капсули) містить активні компоненти з доведеними противірусними властивостями, застосування засобу може значно покращити клінічні результати у пацієнтів з COVID-19 середнього ступеня тяжкості. Вивчення ефективності та безпеки препарату ФЛАВОВІР® (капсули) є важливим кроком у розвитку нових методів лікування коронавірусної інфекції. Завдяки своїм противірусним властивостям і потенційній здатності знижувати інтенсивність запального процесу, ФЛАВОВІР® (капсули) може бути ефективним інструментом для лікування COVID-19 середнього ступеня тяжкості. Його вивчення є важливим для розширення арсеналу препаратів, доступних для терапії коронавірусної інфекції, особливо в умовах, коли існуючі методи лікування є недостатньо ефективними або супроводжуються ризиками ускладнень.

ФЛАВОВІР® (капсули) є новою оригінальною розробкою ТОВ «НБК «Екофарм», представленою для клінічного вивчення, з метою вирішення питання про можливість лікування COVID-19 середнього ступеня тяжкості противірусним засобом прямої дії. ФЛАВОВІР® (капсули) – нова лікарська форма зареєстрованого в Україні в 2001 році і широко застосовуваного лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі). Код проведеного клінічного дослідження: EF/FLAV/C/NMAPO/05-II. Досліджуваний препарат: ФЛАВОВІР®. Склад: діючі речовини – флавоноїди ПРОТЕФЛАЗІД® у вигляді ліпідних комплексів – не менше 0,16 мг на 1 капсулу; допоміжні речовини: олія соняшникова рафінована, бутилгідроксіанізол (Е 320). Склад оболонки капсули: желатин, титану діоксид (Е 171), барвник діамантовий синій FCF (Е133). Лікарська форма: капсули. Основні фізико-хімічні властивості: тверді непрозорі желатинові капсули білого кольору з швом синьо-блакитного кольору. Виробник: ТОВ «НБК «Екофарм», Україна. Референтний препарат: назва: «Плацебо». Склад: діючі речовини – не містить; допоміжні речовини: олія соняшникова рафінована, бутилгідроксіанізол (Е 320). Склад оболонки капсули: желатин, титану діоксид (Е 171), барвник діамантовий синій FCF (Е133). Лікарська

форма: капсули. Основні фізико-хімічні властивості: тверді непрозорі желатинові капсули білого кольору з швом синьо-блакитного кольору. Виробник: ТОВ «НВК «Екофарм», Україна.

До показань для медичного призначення лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), на основі якого створено препарат ФЛАВОВІР® (капсули), внесена нозологія: «гостра респіраторна вірусна інфекція». Діюча речовина ПРОТЕФЛАЗІД®, що входить до складу дослідного препарату ФЛАВОВІР® (капсули), має здатність пригнічувати реплікацію РНК- та ДНК-вірусів *in vitro*. При проведенні доклінічних досліджень виявлена інгібуюча активність діючої речовини препарату щодо вірусів грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій. Показано, що механізм прямої проти-вірусної активності діючої речовини ПРОТЕФЛАЗІД® полягає в подавленні синтезу вірусоспецифічних ферментів ДНК- та РНК-полімераз, тимідинкінази, зворотної транскриптази, блокуванні нейрамінідази вірусів грипу та 3CL-протеази вірусів SARS-CoV-2. В доклінічних дослідженнях *in vitro* на декількох культурах клітин показана пряма противірусна активність діючої речовини препарату проти коронавірусів людини: CoV-229E (сезонний) та SARS-CoV-2 (пандемічний) зі значним пригніченням реплікації вірусів. Встановлено, що діюча речовина препарату нормалізує синтез ендогенних α - та γ -інтерферонів до фізіологічно активного рівня, підвищує неспецифічну резистентність організму до вірусної та бактеріальної інфекцій. Діючій речовині ПРОТЕФЛАЗІД® притаманна антиоксидантна дія завдяки активації транскрипційного фактору Nrf2, що сприяє захисту клітин організму від окислювального стресу та запалення, завдяки чому зменшується вірогідність виникнення гострого респіраторного дистрес-синдрому. ПРОТЕФЛАЗІД® зменшує інтоксикацію; сприяє відновленню організму після перенесеної інфекції та адаптації до несприятливих навколишніх умов. Модулює апоптоз, посилюючи дію апоптозіндукуючих факторів, а саме: активуючи каспазу 9, сприяє більш швидкій елімінації уражених вірусом клітин [11].

Мета дослідження: оцінити клінічну ефективність та переносимість препарату ФЛАВОВІР® (капсули), а саме – довести переважаючу ефективність препарату ФЛАВОВІР® (капсули) при курсових прийомах на фоні стандартної базисної терапії у пацієнтів з COVID-19 середнього ступеня тяжкості порівняно з плацебо на фоні стандартної базисної терапії у пацієнтів з COVID-19 середнього ступеня тяжкості.

Для досягнення мети:

1. Досліджено переважаючу ефективність двох доз (кожної окремо) препарату ФЛАВОВІР® (капсули) (1 капсула та 2 капсули) порівняно з плацебо при курсовому прийомі протягом 14 днів на фоні стандартної базисної терапії при лікуванні пацієнтів з COVID-19 середнього ступеня тяжкості.

2. Оцінено переважаючу ефективність курсового прийому протягом 14 днів на фоні базисної терапії 2 (двох) капсул препарату ФЛАВОВІР® (капсули) порівняно з ефективністю курсового прийому протягом 14 днів на фоні базисної терапії 1 (однієї) капсули препарату ФЛАВОВІР® (капсули), при лікуванні пацієнтів з COVID-19 середнього ступеня тяжкості.

3. Показано переносимість препарату ФЛАВОВІР®

(капсули) на фоні стандартної базисної терапії у пацієнтів з COVID-19 середнього ступеня тяжкості порівняно з плацебо на фоні стандартної базисної терапії у пацієнтів з COVID-19 середнього ступеня тяжкості.

4. Порівняно такі параметри кожної з трьох груп учасників дослідження: – наявність/відсутність клінічних ознак захворювання до кінця 14-добового прийому досліджуваного препарату або раніше; – наявність/відсутність вірусу SARS-CoV-2 за результатами ПЛР-дослідження до кінця періоду прийому препарату або раніше; – наявність/відсутність ускладнень до кінця 19-добового періоду, який включає період прийому препарату 14 днів та період спостереження 5 днів; – кількість днів до зменшення симптомів (температура $<37,0^{\circ}\text{C}$, відсутність або мінімальна вираженість симптомів); – кількість днів до отримання негативного результату ПЛР-дослідження на наявність вірусу SARS-CoV-2 в носоглотковому мазку в межах 14-добового прийому препарату; – кількість днів протягом усього періоду захворювання, протягом якого у пацієнта був хоча б один із симптомів: головний біль, лихоманка або озноб, біль в м'язах або суглобах, втома, біль у горлі, кашель, закладеність носа, вираженістю більше 1 балу; – кількість пацієнтів, у яких розвинулись серйозні ПЯ/ПР, що призводили до відміни досліджуваного лікарського засобу або препаратів стандартної базисної терапії протягом 19 днів дослідження; – кількість ПЯ/ПР та серйозних ПЯ/ПР, що виникли в період лікування (ознаки і симптоми ГРВІ в аналізі не враховувались); – кількість ПЯ/ПР та серйозних ПЯ/ПР, що виникли в період подальшого спостереження; – загальну оцінку переносимості за шкалою переносимості. Клінічно-дослідна оцінка ефективності та безпеки препарату є важливою основою для його подальшого внесення в схеми лікування пацієнтів з COVID-19. Якщо дослідження продемонструє позитивні результати, ФЛАВОВІР® (капсули) стане важливим доповненням до арсеналу засобів терапії COVID-19 середнього ступеня тяжкості, та сприятиме підвищенню якості лікування і зменшить ризик ускладнень.

Матеріали та методи.

Загальний дизайн і план-опис дослідження. Дослідження з оцінки ефективності та переносимості препарату ФЛАВОВІР® (капсули) здійснено за класичним підходом до клінічних випробувань, що включає: багатоцентровість, рандомізованість і подвійно-сліпий плацебо-контроль. Дослідження проведено в медичних центрах: КНП «Міська інфекційна лікарня» Одеської міської ради та КНП «Центральна міська лікарня» Рівненської міської ради, що забезпечило достатню вибірку пацієнтів і підвищило репрезентативність отриманих результатів. Рандомізація дозволила мінімізувати вплив сторонніх чинників та забезпечила збалансованість між групами за основними характеристиками (вік, стать, наявність супутніх захворювань тощо), що також підвищило наукову достовірність результатів. Подвійне засліплення є важливим інструментом у клінічних дослідженнях, який дозволив отримати найбільш об'єктивні результати щодо ефективності та безпеки препарату ФЛАВОВІР® (капсули), оскільки у подвійному сліпому дослідженні ані учасники, ані дослідники не знали, хто саме з пацієнтів отримує ФЛАВОВІР® (капсули), а хто – плацебо (капсули). Це усу-

нуло можливість суб'єктивного впливу на результати з боку як пацієнтів (наприклад, у вигляді ефекту плацебо), так і медичного персоналу (упередженість або психологічний вплив під час оцінки стану пацієнтів). Як зазначено, в якості референтного препарату лікування використано препарат плацебо. Дослідники набирали групи пацієнтів у співвідношенні 1:1:1. Пацієнти знаходились під стаціонарним наглядом. Після підписання форми інформованої згоди кожного пацієнта лікар-дослідник включав в дослідження. Після проходження процедур скринінгу, на підставі критеріїв включення/невключення, дослідник приймав рішення про можливість продовження участі кожного пацієнта в даному дослідженні. Дослідження складалося із трьох періодів: період скринінгу (до 48 годин), період лікування (14 днів) та період спостереження (5 днів). Дослідження тривало зазначений період часу, протягом якого дослідники регулярно відстежували стан пацієнтів (клінічні показники, вірусне навантаження, побічні ефекти тощо). Тривалість лікування та спостереження зумовлена особливостями перебігу хвороби та критеріями дослідження.

Основні кінцеві точки дослідження. Ефективність: первинні кінцеві точки включали швидкість одужання, тривалість симптомів та зниження вірусного навантаження. Переносимість і безпека: кількість і характер побічних ефектів, а також будь-які серйозні небажані явища.

Опис вибору пацієнтів, критерії включення/виключення. Вибір пацієнтів для участі в клінічному дослідженні препарату ФЛАВОВІР® (капсули) здійснено на основі чітко визначених критеріїв, що гарантували репрезентативність вибірки і підвищували достовірність результатів. Учасники дослідження відповідали критеріям включення та виключення, які гарантують безпеку дослідження та дозволяють оцінити ефективність препарату у конкретній групі пацієнтів із середнім ступенем тяжкості COVID-19. Плановане число учасників дослідження – 162, розподілених в 3 групи у співвідношенні 1:1:1. Досліджувана популяція: особи обох статей віком від 18 років до 65 років (включно), які знаходяться на стаціонарному лікуванні з встановленим та підтвердженим (вірусологічно, методом ПЛР) діагнозом «COVID-19 – гостра респіраторна вірусна інфекція середнього ступеня тяжкості». Критерії включення (вимоги до пацієнтів, які можуть брати участь у дослідженні): вік – пацієнти віком від 18 до 65 років; діагноз: підтверджений позитивний результат тестування на SARS-CoV-2 за допомогою ПЛР або іншого надійного методу діагностики. Стан захворювання: середній ступінь тяжкості COVID-19, що характеризується: наявністю симптомів пневмонії (лихоманка, кашель, утруднення та прискорення дихання); сатурацією кисню (SpO2) на рівні 92% і вище без необхідності штучної вентиляції легень або інтенсивної терапії. Критерії виключення (пацієнти, які не можуть брати участь у дослідженні): тяжкий або критичний перебіг COVID-19 (пацієнти з необхідністю інвазивної штучної вентиляції легень або перебування в палаті інтенсивної терапії). Вагітність або годування груддю: через недостатню кількість даних про безпеку препарату ФЛАВОВІР® (капсули) в цих групах. Наявність важких супутніх захворювань, таких як декомпенсовані захворювання

серцево-судинної системи; тяжка печінкова або ниркова недостатність; активні онкологічні захворювання. Алергія або гіперчутливість до компонентів препарату ФЛАВОВІР® (капсули) або інших лікарських засобів, що використовуються у дослідженні. Відмова пацієнта від участі у дослідженні. Участь в інших клінічних дослідженнях за останні 30 днів, що може вплинути на результати цього дослідження. Імуносупресивна терапія або інші захворювання імунної системи, які можуть вплинути на реакцію організму на лікування.

Клінічна схема призначення досліджуваних препаратів. Група I (основна, n=54) – учасники дослідження цієї групи отримували препарат ФЛАВОВІР® (капсули), перорально по 1 капсулі 2 рази на добу та плацебо по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 14 днів на фоні стандартної базисної терапії під контролем ПЛР. Група II (основна, n=54) – учасники дослідження цієї групи отримували препарат ФЛАВОВІР® (капсули), перорально по 2 капсули 2 рази на добу протягом 14 днів на фоні стандартної базисної терапії під контролем ПЛР. Група III (контрольна, n=54) – учасники дослідження цієї групи отримували препарат плацебо (капсули), перорально по 2 капсули 2 рази на добу протягом 14 днів на фоні стандартної базисної терапії під контролем ПЛР. Лікування могло бути припинено достроково у разі відсутності лихоманки та покращення стану пацієнта протягом 3-х днів поспіль, що супроводжувалося негативним результатом ПЛР-тесту. *Стандартна базисна терапія включала:* антикоагулянтні препарати (низькомолекулярні гепарини, якщо це не протипоказано); інфузійну та жарознижувальну терапію; при необхідності – антибактеріальні та протигрибкові засоби (відповідно до показань, особливостей перебігу захворювання) тощо. У процесі дослідження пацієнти отримували симптоматичну терапію (відхаркувальні препарати, засоби для полоскання горла тощо). Допускалося застосування лікарських засобів, що постійно використовуються пацієнтом для лікування супутніх захворювань. *Супутнє лікування:* у процесі дослідження не дозволялось призначення: – противірусних препаратів; – імунних сироваток та імуноглобулінів; – вакцин; – імуностимуляторів; – імуносупресорів; – індукторів інтерферону. Заборонялось застосування медикаментів, що зрошують носоглотку або ротоглотку, і препаратів для розсмоктування в роті протягом 3-х годин перед процедурою взяття мазка зі слизової носоглотки. Інформацію про препарати, використані для супутньої терапії записували, включаючи назву, дозу, спосіб прийому, частоту прийому, дати початку і закінчення терапії в історію хвороби/амбулаторну карту та індивідуальну реєстраційну форму кожного хворого пацієнта.

Досліджувані показники: визначення наявності вірусу SARS-CoV-2 за результатами ПЛР-аналізу в носоглоткових мазках в період скринінгу та на 14-у добу лікування в період прийому препарату або раніше; – основні параметри життєдіяльності (АТ, ЧДР, ЧСС, насичення крові киснем); – загальний аналіз крові (еритроцити, гемоглобін, тромбоцити, лейкоцити, лейкоцитарна формула, в період скринінгу, на 7-у та після 14-ї доби періоду прийому препарату; – загальний аналіз сечі (питома вага, pH, білок, глюкоза, лейкоцити, епітеліальні клітини, еритроцити, циліндри);

в період скринінгу, на 7-у та після 14-ї доби періоду прийому препарату; – біохімічний аналіз крові (АЛТ, АСТ, креатинін, глюкоза, лужна фосфатаза, загальний білірубін, сечовина); в період скринінгу, на 7-у та після 14-ї доби періоду прийому препарату; – аналіз крові на вміст інтерлейкіну-6, феритину, димеру та СРБ (у кожного третього рандомізованого пацієнта всіх груп) на скринінгу, на 4-у, 7-у, 11-у та після 14-тої доби періоду прийому препарату; – інструментальне дослідження ОГК до лікування (доба 0) та після 14-ї доби періоду прийому препарату; ЕКГ в 12-ти відведеннях на скринінгу, на 7-у та після 14-ї доби періоду прийому препарату.

Змінні ефективності. Первинні кінцеві точки ефективності: – час (у добах) до настання події, що характеризується відсутністю гіпертермії (протягом не менш ніж 3-х діб при відсутності або мінімальній вираженості симптомів ГРВІ ≤ 1 бала за вербальною аналоговою шкалою: 0–3 бали) в межах 14-добового періоду прийому препарату; час (у добах) до моменту відсутності вірусу SARS-CoV-2 в носоглотковому мазку в межах 14-добового періоду прийому препарату.

Первинні змінні ефективності. Первинні кінцеві точки ефективності трансформуються в такі первинні змінні ефективності: – час (у добах) до настання події, що характеризується відсутністю гіпертермії ($<37,0^{\circ}\text{C}$) протягом не менш ніж 3-х діб при відсутності або мінімальній вираженості симптомів ГРВІ ≤ 1 бала за вербальною аналоговою шкалою: 0–3 бали) в межах 14-добового періоду прийому препарату; – час (у добах) до моменту відсутності вірусу SARS-CoV-2 в носоглотковому мазку в межах 14-добового періоду прийому препарату.

Вторинні кінцеві точки ефективності: – частка пацієнтів у групах, для яких були виконані такі умови: зникнення/зниження тяжкості клінічних ознак захворювання до кінця 14-добового прийому досліджуваного препарату або раніше та/або елімінація вірусу SARS-CoV-2 за результатами ПЛР-дослідження до кінця 14-добового прийому досліджуваного препарату або раніше; – час (у добах) до збільшення сатурації киснем крові на 3% і вище; – частка пацієнтів у групах з випадками розвитку ускладнень за період даного клінічного випробування (19 діб=14 діб прийому препарату + 5 діб спостереження); – час (у добах) до настання мінімальної вираженості симптомів ГРВІ ≤ 1 бала за вербальною аналоговою шкалою: 0–3 бали); – динаміка вираженості симптомів ГРВІ; – динаміка інтерлейкіну-6, феритину, С-реактивного білка та Д-димеру. Вторинні кінцеві точки ефективності трансформуються у такі вторинні змінні ефективності: – ефективність терапії (терапія ефективна/терапія неефективна), що оцінюється за такою дихотомічною шкалою: терапія ефективна, виконані такі умови: зникнення/зниження тяжкості клінічних ознак захворювання до кінця 14-добового прийому досліджуваного препарату або раніше та/або елімінація вірусу SARS-CoV-2 за результатами ПЛР-дослідження до кінця 14-добового прийому досліджуваного препарату або раніше. Терапія неефективна. Виконані такі умови: наявність клінічних ознак захворювання з більшою вираженістю симптомів, ніж на момент включення в дослідження після закінчення 14-добового курсу прийому препарату або прослідковується наявність вірусів SARS-CoV-2 за результатами

ПЛР-дослідження за підсумками 14-добового прийому ліків. Час (у добах) до збільшення сатурації киснем крові на 3% і вище; – дихотомічна змінна з категоріями «наявність»/«відсутність» у пацієнта випадку розвитку ускладнень за період даного клінічного випробування (19 діб=14 діб прийому препарату + 5 діб спостереження); – час (у добах) до настання мінімальної вираженості симптомів ГРВІ ≤ 1 бала за вербальною аналоговою шкалою: 0–3 бали), а саме: 0 балів – без ознак; 1 бал – мінімальна вираженість ознак; 2 бали – середня вираженість ознак; 3 бали – значна вираженість ознак; – динаміка вираженості симптомів ГРВІ; – динаміка інтерлейкіну-6, феритину, С-реактивного білка та Д-димеру.

Дотримання вимог GCP. Клінічне дослідження проведено відповідно до Закону України «Про лікарські засоби», за затвердженням Протоколом дослідження з дотриманням принципів Належної клінічної практики (GCP), у відповідності до Керівництва СТ-Н МОЗУ 42-70: 2008 «Лікарські засоби. Належна клінічна практика», з етичними принципами Гельсінської Декларації, діючими нормативними вимогами (Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типове положення про Комісії з питань етики», затвердженням Наказом МОЗ України № 690 від 23.09.2009 зі змінами).

Результати і обговорення.

Для зручності аналізу результати дослідження статистично опрацьовані та оформлені графічно (рис. 1–16) та у вигляді табличного матеріалу (табл. 1–11). Для головних змінних побудовано криві виживаності за методом Каплана-Мейєра та оцінено медіану виживаності та 95% довірчих інтервалів для неї в кожній групі.

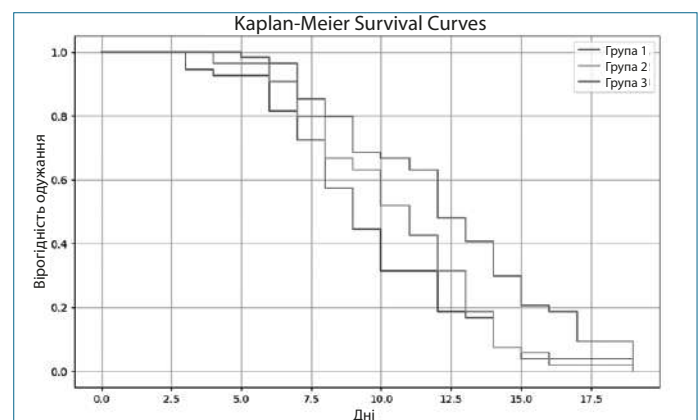


Рис. 1. Криві виживаності за методом Каплана-Мейєра у групах за часом до зникнення симптомів ГРВІ

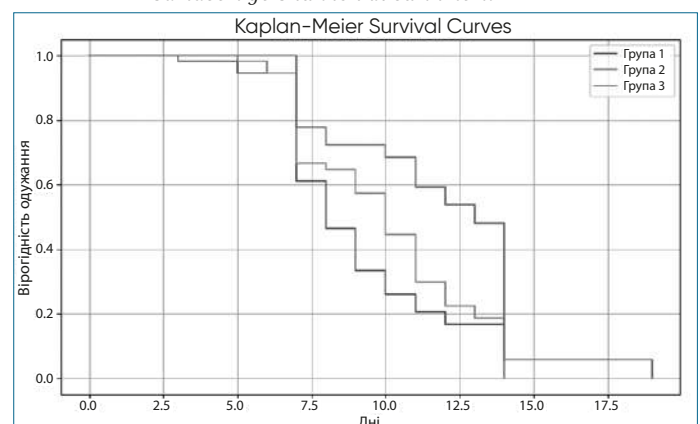


Рис. 2. Криві виживаності за методом Каплана-Мейєра у групах за тривалості перебування вірусу SARS-CoV-2

Лікарю - практику

Статистичне порівняння за головними змінними ефективності виконано шляхом порівняння кривих виживаності за допомогою логрангового критерію (табл. 1).

Таблиця 1. Результати порівняння груп за головними змінними ефективності за допомогою логрангового критерію					
Показник	(I) Група	(J) Група	Статистика критерію	-Log2(p)	p-значення
Час до зникнення симптомів ГРВІ	Група I	Група II	1,165	1,835	0,280
		Група III	11,826	10,742	0,0006
	Група II	Група III	8,482	8,123	0,0035
Тривалість перебування вірусу SARS-CoV-2	Група I	Група II	1,636	2,316	0,200
		Група III	17,818	15,328	0,000
	Група II	Група III	12,305	11,112	0,0005

З наведених результатів видно, що групи I та III, II та III статистично значущо відрізняються за основними критеріями ефективності. Таким чином, протягом усього часу (або значної частини) перша та друга групи мають більш високу ймовірність одужання, ніж група III.

Для інтерпретації результатів, згідно з даними оцінки вираженості суб'єктивних симптомів, за підсумками 14-добового прийому ліків, створена категоріальна змінна з категоріями: «вираженість симптомів захворювання після курсу лікування становить ≤1 бала» та «вираженість симптомів захворювання після курсу лікування становить >1 бала». Розподіл пацієнтів основних та контрольної груп за цією змінною представлений в табл. 2.

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів за категоріями змінної вираженості суб'єктивних симптомів			
Категорія	Група		
	I	II	III
Вираженість симптомів захворювання становить після курсу лікування ≤1 бала	50 (92,6%)	50 (92,6%)	38 (70,4%)
Вираженість симптомів захворювання після курсу лікування становить >1 бала	4 (7,4%)	4 (7,4%)	16 (29,6%)

Для інтерпретації результатів, відповідно до одержаних результатів ПЛР-дослідження, за підсумками 14-добового прийому ліків створена категоріальна змінна з категоріями: «елімінація вірусів SARS-CoV-2» та «наявність вірусів SARS-CoV-2». Розподіл пацієнтів основних та контрольної груп за цією змінною представлений в табл. 3.

Таблиця 3. Розподіл пацієнтів за категоріями змінної наявності вірусів SARS-CoV-2			
Категорія	Група		
	I	II	III
Елімінація вірусів SARS-CoV-2	54 (100%)	54 (100%)	51 (94,4%)
Наявність вірусів SARS-CoV-2	-	-	3 (5,6%)

Оцінено різницю часток позитивних результатів (категорія, що відповідає ефективності лікування) та побудовані для неї 95% довірчі інтервали. Дані про розподіл в групах пацієнтів за змінною ефективності лікування представлені в табл. 4.

Таблиця 4. Розподіл пацієнтів за категоріями ефективності лікування			
Категорія	Групи		
	I	II	III
Терапія ефективна	51 (94,4%)	51 (94,4%)	38 (70,4%)
Терапія неефективна	3 (5,6%)	3 (5,6%)	16 (29,6%)

Порівняння груп за ефективністю лікування виконано за допомогою точного критерію Фішера (табл. 5).

Таблиця 5. Результати порівняння груп за ефективністю лікування за допомогою точного критерію Фішера				
Групи для порівняння	Статистики			Висновок
	Ефективність лікування	df	p-значення	
Група I – Група II		1	1,000	Не відрізняються
Група I – Група III		1	0,0001	Відрізняються
Група II – Група III		1	0,0001	Відрізняються

Оцінка вторинної змінної: час (у добах) до збільшення сатурації киснем крові 3% і вище. В кожній групі розраховано час (у добах), який знадобився до збільшення сатурації киснем крові на 3% і вище (табл. 6).

Таблиця 6. Дані визначення часу збільшення сатурації кисню на 3% в групах пацієнтів, діб				
Показник	Точки порівняння	Група		
		Група I, %	Група II, %	Група III, %
Насичення артеріальної крові киснем	Скринінг – Доба 1	-0,1	-0,2	-0,1
	Скринінг – Доба 2	0,4	0,0	-0,1
	Скринінг – Доба 3	1,0	0,6	0,0
	Скринінг – Доба 4	1,0	0,9	0,1
	Скринінг – Доба 5	1,3	1,1	0,4
	Скринінг – Доба 6	1,6	1,0	0,5
	Скринінг – Доба 7	1,5	1,2	0,8
	Скринінг – Доба 8	1,8	1,6	0,9
	Скринінг – Доба 9	2,0	1,9	1,0
	Скринінг – Доба 10	2,3	2,1	1,3
	Скринінг – Доба 11	2,5	2,4	1,2
	Скринінг – Доба 12	2,7	2,5	1,5
	Скринінг – Доба 13	3,1	2,7	1,4
	Скринінг – Доба 14	3,2	2,6	1,6

Збільшення середньої сатурації кисню крові на 3% і вище було зафіксовано у групі I на 13 добу. В інших групах збільшення сатурації кисню крові на 3% і вище не було зафіксовано за 14 діб терапії.

Оцінка вторинної змінної: наявність/відсутність у пацієнта випадків ускладнень за період даного клінічного випробування. У відповідності до протоколу, під час дослідження виконано оцінку наявності ускладнень вірусної інфекції. В групі I було виявлено 14 ускладнень у 11 хворих, в групі II виявлено 12 ускладнень у 9 хворих, в групі III виявлено 30 ускладнень у 23 хворих. Дані щодо характеру і кількості ускладнень наведено в табл.7.

Таблиця 7. Розподіл хворих за характером ускладнень ГРВІ

Характер ускладнення	Група		
	I n=54	II n=54	III n=54
Бактеріальна пневмонія	4	3	6
бронхіт	1	1	3
синусит	1	2	3
тонзиліт	3	3	3
аносмія та гіпосмія	1	-	3
дисгевзія	1	1	5
постійне відчуття втоми або швидка втомлюваність	2	1	4
тривога, безсоння	1	1	3
загальна кількість ускладнень	14	12	30
загальна кількість хворих з ускладненнями	11	9	23

Таким чином, доля хворих з наявністю ускладнень ГРВІ після закінчення періоду спостереження в групі III була значно вищою порівняно з групами I та II.

Оцінка вторинної змінної: динаміка вираженості симптомів ГРВІ. Відповідно до протоколу клінічного дослідження протягом 14 днів терапії оцінювали вираженість суб'єктивних симптомів захворювання, а саме: лихоманка, озноб, кашель, загальне нездужання (слабкість), анорексія, болі в м'язах та суглобах, задишка, головний біль, першіння, біль в горлі, закладеність носу, виділення з носу. Оцінку проводили за 4-бальною вербальною аналоговою шкалою. Результати аналізу однорідності груп за даними оцінки вираженості суб'єктивних скарг хворого в динаміці методами описової статистики наведено на рис. 3–12.

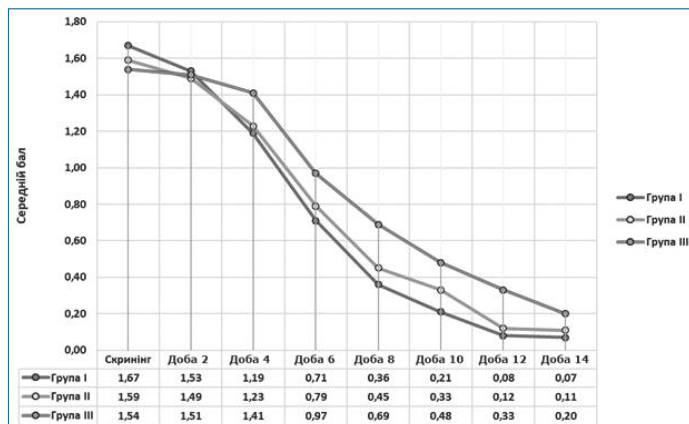


Рис. 3. Дані оцінки вираженості показника «лихоманка» в динаміці

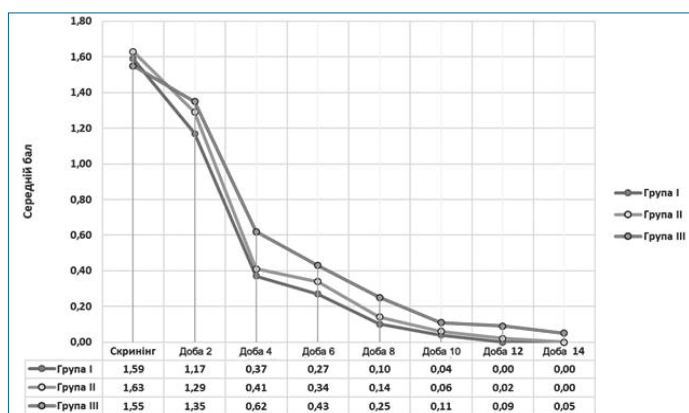


Рис. 4. Дані оцінки вираженості показника «озноб» в динаміці

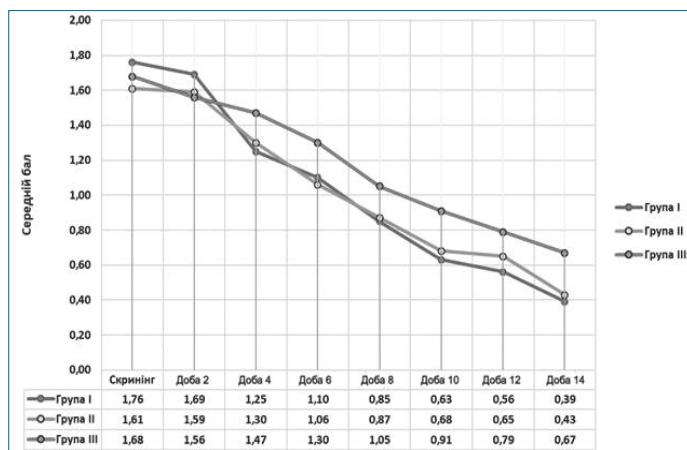


Рис. 5. Дані оцінки вираженості показника «кашель» в динаміці

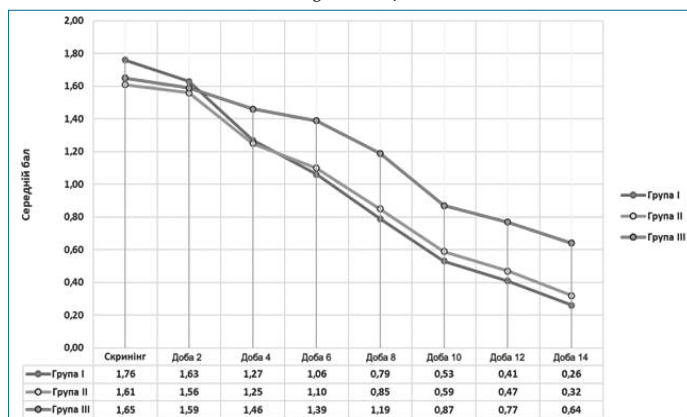


Рис. 6. Дані оцінки вираженості показника «загальне нездужання» в динаміці

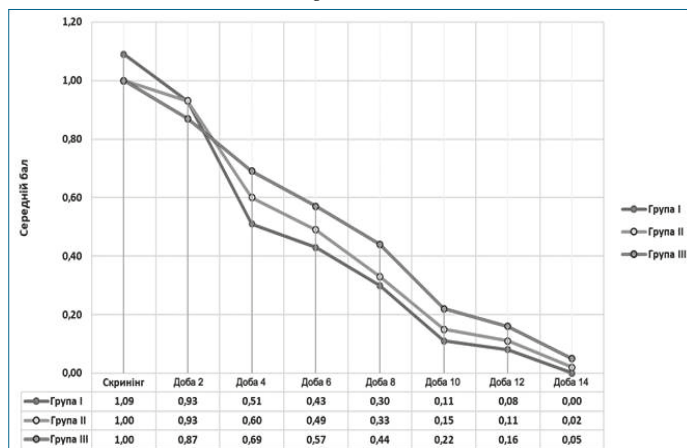


Рис. 7. Дані оцінки вираженості показника «анорексія» в динаміці

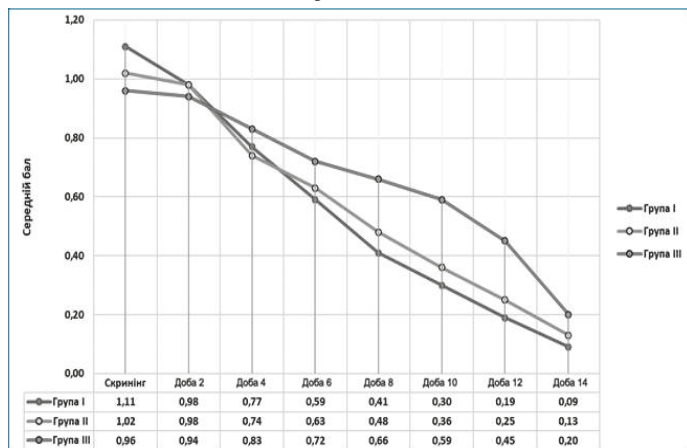


Рис. 8. Дані оцінки вираженості показника «болі в м'язах та суглобах» в динаміці

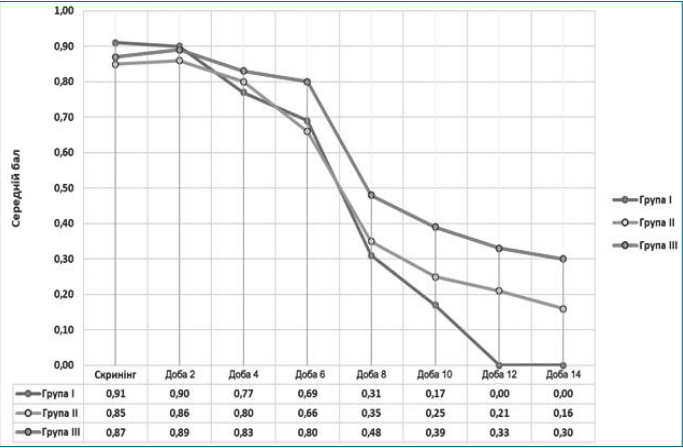


Рис. 9. Дані оцінки вираженості показника «задишка» в динаміці

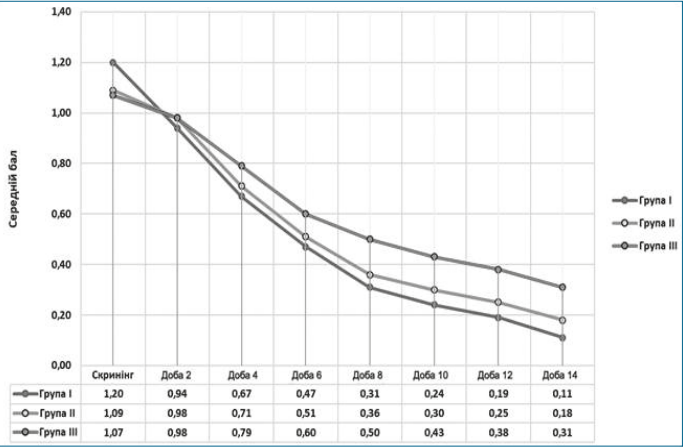


Рис. 10. Дані оцінки вираженості показника «головний біль» в динаміці

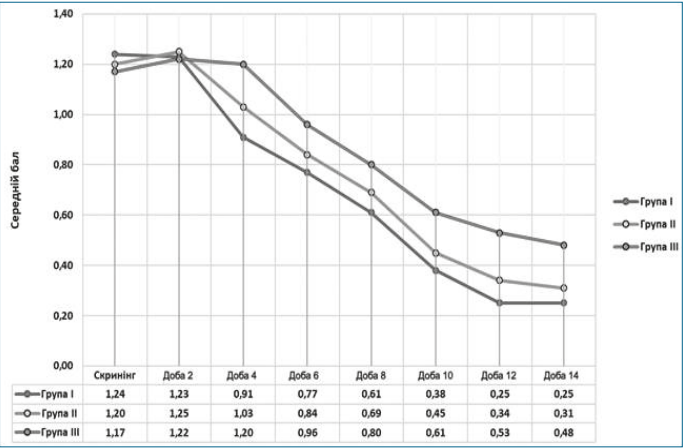


Рис. 11. Дані оцінки вираженості показника «першіння, біль в горлі» в динаміці

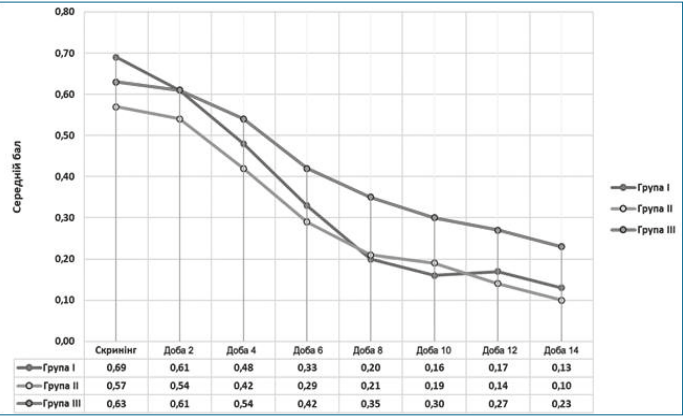


Рис. 12. Дані оцінки вираженості показника «закладеність носу» в динаміці

Оцінка вторинної змінної: час (у добах) до настання мінімальної вираженості симптомів ГРВІ ≤ 1 бала за вербальною аналоговою шкалою: 0–3. В кожній групі розраховано час (у добах), який знадобився до настання мінімальної вираженості симптомів ГРВІ ≤ 1 бала за вербальною аналоговою шкалою: 0–3 (табл. 8).

Таблиця 8. Дані визначення часу до настання мінімальної вираженості симптомів ГРВІ в групах пацієнтів, діб						
Показник	Група	N	Середн. арифметич.	Медіана	Станд. відх.	Мін/Макс
Час до настання мінімальної вираженості симптомів ГРВІ, діб	Група I	54	10,43	11,0	3,22	4 / 19
	Група II	54	9,56	9,0	3,59	3 / 19
	Група III	54	12,33	12,0	3,88	5 / 19

Для оцінки відмінності груп в часі до настання мінімальної вираженості симптомів ГРВІ виконано однофакторний дисперсійний аналіз (табл. 9) з подальшим застосуванням апостеріорного критерію множинних порівнянь Тьюкі (табл. 10).

	Сума квадратів	df	Середній квадрат	F	p-знач.
Між групами	218,012	2	109,006	5,601	0,004
В середині груп	3 094,537	159	19,462		
Всього	3 312,549	161			

Показник	(I) Група	(J) Група	Різниця середніх (I–J)	Стандартна похибка	p-значення
Час ГРВІ	Група I	Група II	0,87	0,849	0,562
		Група III	1,90		0,067
	Група II	Група III	2,77		0,004*

Як видно з наведеної таблиці, між групами II та III присутні статистично значущі відмінності за часом до настання мінімальної вираженості симптомів ГРВІ.

Заслужують на увагу зміни біохімічних показників крові у процесі дослідної терапії, які представлено в таблицях 11–14.

Показник	(I) Група	(J) Група	Різниця середніх (I–J)	Стандартна похибка	p-значення
СРБ	Група I	Група II	1,82	4,191	0,901
		Група III	7,44		0,187
	Група II	Група III	5,62		0,379
Інтерлейкін-6	Група I	Група II	0,64	3,835	0,984
		Група III	1,96		0,867
	Група II	Група III	2,60		0,775
Феритин	Група I	Група II	7,45	47,108	0,984
		Група III	25,89		0,833
	Група II	Група III	18,44		0,914
Д-димер	Група I	Група II	-0,06	0,084	0,809
		Група III	0,15		0,175
	Група II	Група III	0,21		0,047*

Таблиця 12. Результати порівняння груп за рівнями інтерлейкіну-6, феритину, С-реактивного білка та Д-димеру за допомогою критерію множинних порівнянь Тьюкі (доба 7)

Показник	(I) Група	(J) Група	Різниця середніх (I–J)	Стандартна похибка	р-значення
СРБ	Група I	Група II	1,83	2,917	0,812
		Група III	6,99		0,044*
	Група II	Група III	5,16		0,191
Інтерлейкін-6	Група I	Група II	0,66	2,704	0,970
		Група III	3,81		0,346
	Група II	Група III	4,47		0,239
Феритин	Група I	Група II	25,95	39,914	0,792
		Група III	75,21		0,115
	Група II	Група III	49,26		0,442
Д-димер	Група I	Група II	0,03	0,081	0,939
		Група III	0,10		0,374
	Група II	Група III	0,13		0,219

Таблиця 13. Результати порівняння груп за рівнями інтерлейкіну-6, феритину, С-реактивного білка та Д-димеру за допомогою критерію множинних порівнянь Тьюкі (доба 11)

Показник	(I) Група	(J) Група	Різниця середніх (I–J)	Стандартна похибка	р-значення
СРБ	Група I	Група II	0,77	1,473	0,852
		Група III	4,33		0,023*
	Група II	Група III	3,56		0,047*
Інтерлейкін-6	Група I	Група II	0,68	2,252	0,951
		Група III	4,89		0,046*
	Група II	Група III	5,57		0,025*
Феритин	Група I	Група II	18,11	40,262	0,901
		Група III	66,04		0,267
	Група II	Група III	47,93		0,496
Д-димер	Група I	Група II	0,03	0,076	0,875
		Група III	0,24		0,005*
	Група II	Група III	0,21		0,020*

Таблиця 14. Результати порівняння груп за рівнями інтерлейкіну-6, феритину, С-реактивного білка та Д-димеру за допомогою критерію множинних порівнянь Тьюкі (доба 14)

Показник	(I) Група	(J) Група	Різниця середніх (I–J)	Стандартна похибка	р-значення
СРБ	Група I	Група II	0,41	1,564	0,927
		Група III	3,71		0,032*
	Група II	Група III	3,30		0,043*
Інтерлейкін-6	Група I	Група II	0,48	1,789	0,962
		Група III	3,49		0,105
	Група II	Група III	3,97		0,042*
Феритин	Група I	Група II	14,78	39,120	0,924
		Група III	49,88		0,412
	Група II	Група III	35,10		0,640
Д-димер	Група I	Група II	0,06	0,054	0,504
		Група III	0,21		0,001*
	Група II	Група III	0,15		0,018*

Як видно з проведеного аналізу, трапляються статистичні відмінності* між групами за динамікою рівнів інтерлейкіну-6, феритину, С-реактивного білка та Д-димеру в таких випадках: С-реактивний білок: між групами I та III на 7-у добу; між групами I та III, II та III на 11-у та 14-у доби. Інтерлейкін-6: між групами I та III, II та III на 11-у добу; між групами II та III на 14-у добу. Феритин: не було виявлено статистично значущих відмінностей. Д-димер: між групами II та III на 4-у добу; між групами I та III, II та III на 11-у та 14-у доби.

Визначення сатурації артеріальної крові киснем в динаміці. Оцінку насичення артеріальної крові киснем виконували щоденно протягом всього періоду терапії за допомогою портативного пульсоксиметру. Дані визначення сатурації кисню представлено графічно в динаміці сатурації артеріальної крові киснем в групах пацієнтів на рис. 13.

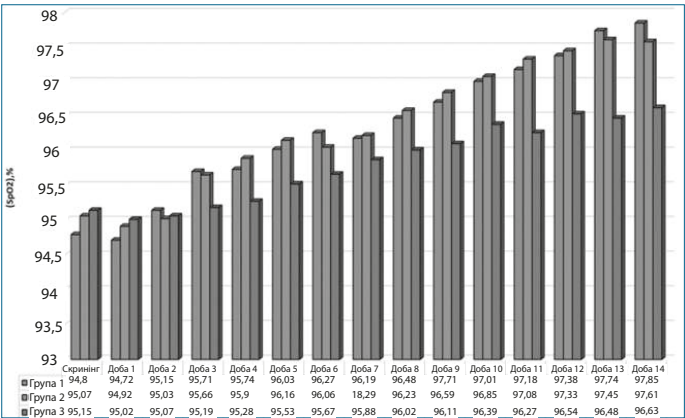


Рис. 13. Динаміка сатурації артеріальної крові киснем в групах

Динаміку змін частоти дихальних рухів та частоти серцевих скорочень в групах демонструють рисунки 13 та 14.

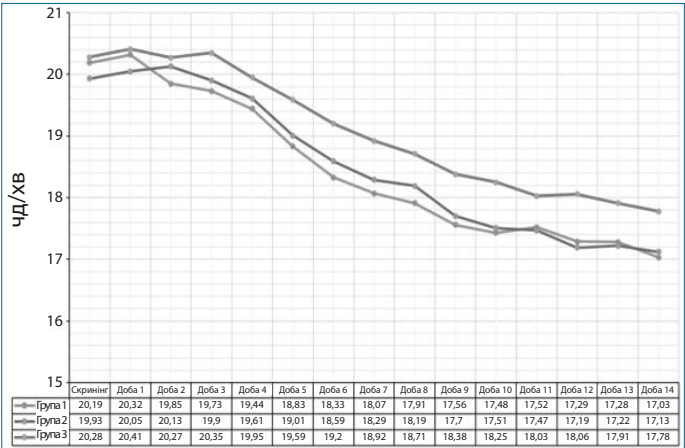


Рис. 14. Динаміка частоти дихальних рухів в групах

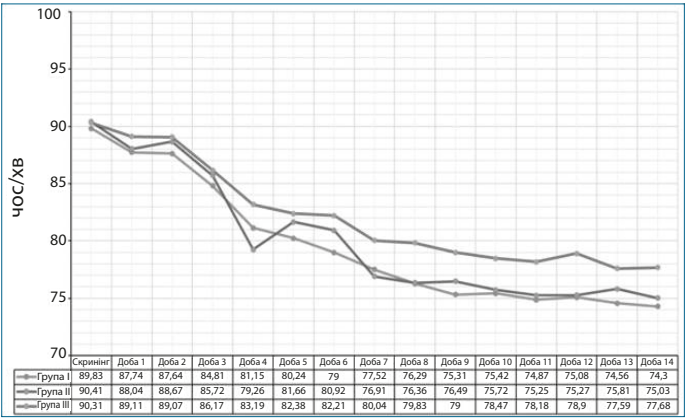


Рис. 15. Динаміка частоти серцевих скорочень в групах

Лікарю - практику

Визначення температури тіла в динаміці. Оцінку температури тіла виконували щоденно протягом всього періоду терапії. Дані визначення температури тіла в групах пацієнтів в динаміці представлено на рис. 16. Привертає увагу зниження температури тіла в групі I та в групі II вже на 5 добу лікування.

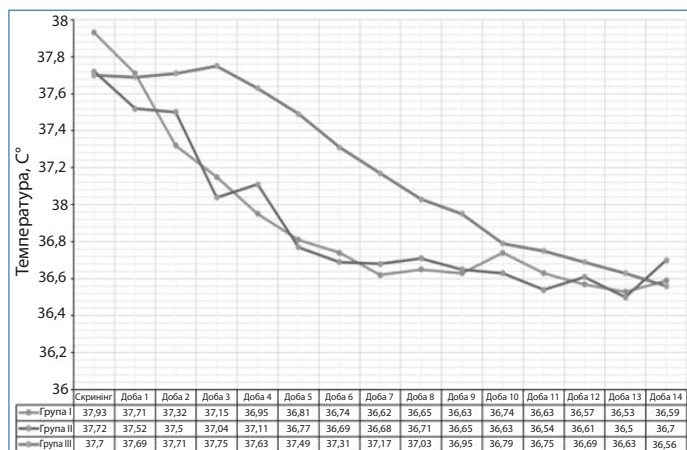


Рис. 16. Динаміка температури тіла в групах

Важливий момент клінічного дослідження – оцінка переносимості лікування в групах. Згідно з Протоколом випробування, після завершення періоду спостереження здійснено оцінку загальної переносимості для кожного пацієнта за категоріальною шкалою.

З огляду на відсутність суб'єктивних скарг з боку пацієнтів і негативних змін при об'єктивному і лабораторному обстеженні, переносимість лікування у більшості пацієнтів трьох груп була розцінена як «хороша». Ґрунтуючись на результатах аналізу зроблено заключення, що групи пацієнтів значуще не відрізнялися за показником загальної переносимості.

Висновки.

1. За результатами дослідження, лікування визнано ефективним у 94,4% пацієнтів групи I, у 94,4% пацієнтів групи II та у 70,4% у пацієнтів групи III. Не виявлено статистично значущої різниці в ефективності лікування за первинною змінною між групами I та II. Між групами I і III та групами II і III виявлено статистично значущу відмінність.

2. На підставі даних проведеного дослідження доведено гіпотезу про переважаючу ефективність двох доз препарату ФЛАВОВІР® (капсули) порівняно з плацебо на фоні стандартної базисної терапії у пацієнтів з COVID-19 середнього ступеня тяжкості.

3. Середня тривалість симптомів ГРВІ в досліджуваних групах склала: в групі I – 10,43 доби, в групі II – 9,56 доби, в групі III – 12,33 доби. Отже, на фоні прийому препарату ФЛАВОВІР® (капсули) термін маніфестації клінічних симптомів ГРВІ порівняно з плацебо, скорочується. Між групами I та III присутні статистично значущі відмінності за часом до настання мінімальної вираженості симптомів ГРВІ.

4. Термін перебування вірусів SARS-CoV-2 в організмі хворих від початку лікування, за даними ПЛР, склав: в групі I – 9,96 доби; в групі II –

9,06 доби; в групі III – 11,80 доби. Отже, на фоні застосування препарату ФЛАВОВІР® (капсули) скорочується термін перебування вірусів SARS-CoV-2 порівняно з плацебо.

5. Відповідно до протоколу, в процесі дослідження виконано оцінку наявності ускладнень вірусної інфекції. В групі I було виявлено 14 ускладнень у 11 хворих (6,7% від загальної кількості хворих), в групі II виявлено 12 ускладнень у 9 хворих (5,5% від загальної кількості хворих), в групі III виявлено 30 ускладнень у 23 хворих (14,1% від загальної кількості хворих). Отже, доля хворих з наявністю ускладнень ГРВІ після закінчення періоду спостереження в групі III була значно вищою порівняно з групами I і II.

6. В групах досліджуваних вивчали показники інтерлейкіну-6, феритину, С-реактивного білка та Д-димеру в динаміці. Виявлено статистичні відмінності між групами за динамікою рівнів інтерлейкіну-6, феритину, С-реактивного білка та Д-димеру в таких випадках: а) С-реактивний білок: між групами I та III на 7-у добу; між групами I та III, II та III на 11-у добу та 14-у добу; б) Інтерлейкін-6: між групами I та III, II та III на 11-у добу; між групами II та III на 14-у добу; в) Феритин: не було виявлено статистично значущих відмінностей; г) Д-димер: між групами II та III на 4-у добу; між групами I та III, II та III на 11-у та 14-у добу.

7. Протягом дослідження не зареєстровано серйозних побічних реакцій або побічних явищ. Виявлено декілька випадків у змінах лабораторних показників у вигляді підвищення активності рівня амінотрансферази (7), підвищення кількості тромбоцитів (3) та лейкоцитів (5), підвищення активності лужної фосфатази (1), які не спостерігалися при повторному проведенні обстеження. За показником загальної переносимості групи пацієнтів значуще не відрізнялися.

Отже, препарат ФЛАВОВІР® (капсули) має високий потенціал як етіотропний протівірусний засіб у лікуванні хворих на COVID-19 середнього ступеня тяжкості, потребує, на наш погляд, подальшого дослідження з метою державної реєстрації в Україні в якості лікарського засобу.

Література

1. World Health Organization (WHO). (2021). COVID-19 Clinical Management: Living Guidance. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2>
2. Paltiel A. D., Zheng A. & Zheng A. Assessment of SARS-CoV-2 Testing in the United States. JAMA Internal Medicine. 2020;180(12):620–1624. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.4978.
3. Mahmud R. & Tarek A. A review of treatment options for COVID-19: Efficacy and safety. Journal of Medical Virology 2022;94(2):574–586. DOI:10.1002/jmv.27679.
4. Національна служба здоров'я України (НСЗУ). (2020). Протокол лікування COVID-19. <https://nszu.gov.ua>
5. Міністерство охорони здоров'я України. (2021). Наказ № 762 від 02.04.2020 року (із змінами). Про затвердження клінічних протоколів для лікування COVID-19. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2495282-21#Text>

6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2022). Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed COVID-19. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/362783/WHO-2019-nCoV-Clinical-2022.2-eng.pdf>
7. European Medicines Agency (EMA). (2021). Evaluation of Medicines for Human Use: Guidance on the clinical development of medicines for COVID-19. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-public-health-emergency-international-concern-2020-23/guidance-medicine-developers-other-stakeholders-covid-19/covid-19-guidance-evaluation-marketing-authorisation>
8. World Health Organization (WHO). (2022). Therapeutics and COVID-19: living guideline. <https://iris.who.int/handle/10665/353403>.
9. Vegivinti CTR, Evanson KW, Lyons H, Akosman I, Barrett A, Hardy N & Touchette J. Efficacy of antiviral therapies for COVID-19: a systematic review of randomized controlled trials. BMC Infect Dis. 2022;22:107. doi: 10.1186/s12879-022-07068-0
10. Akaberi D, Båhlström A, Chinthakindi PK, Nyman T, Sandström A, Jörhult JD, Palanisamy N, Lundkvist A, Lennerstrand J. Targeting the NS2B-NS3 protease of tick-borne encephalitis virus with pan-flaviviral protease inhibitors. Antiviral Research, 190, 105074. DOI:10.1016/j.antiviral.2021.105074.
11. Zhou F., Yu T. & Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet. 2020. 395(10229), 1054–1062. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
12. Гриневич О. Й. (ред.): ПРОТЕФЛАЗІД® : клінічний досвід. – Київ: 2024. – с.75–103.



Відомості про автора:

Чабан Т. В. — д. мед. н., професор, завідувачка кафедри інфекційних хвороб Одеського НМУ, лікар-інфекціоніст вищої кваліфікаційної категорії, м. Одеса,
e-mail: ttch153@gmail.com,
ORCID 0000-0001-6989-5816.

Харитонюк Р. О. — к. мед. н., лікар-інфекціоніст вищої кваліфікаційної категорії, заступник медичного директора, КНП «ЦМЛ» РМР, м. Рівне.
e-mail: rayaharitonyuk@ukr.net.

Гриневич О. Й. — д. мед. н., Заслужений діяч науки і техніки України, лауреат премії КМ України, заступник генерального директора ТОВ «НБК «Екофарм», м. Київ.
e-mail: o.hrynevych@ecopharm.ua,
ORCID 0000-0001-6542-8102.

Бочаров В. М. — к. мед. н., асистент кафедри інфекційних хвороб Одеського НМУ, лікар-інфекціоніст вищої кваліфікаційної категорії, м. Одеса.
e-mail: slavun.dessa@gmail.com,
ORCID 0000-0003-0668-694X.

Максимчук Г. В. — лікар-інфекціоніст вищої кваліфікаційної категорії, завідувачка інфекційного відділення КНП «ЦМЛ» РМР, м. Рівне.
e-mail: galinamaksimchuk7@gmail.com.

Золотухіна Ю. О. — лікар, керівник групи клінічних випробовувань ТОВ «НБК «Екофарм», м. Київ,
E-mail: zolutukhina@ecopharm.ua,
ORCID 0000-0002-0451-0601.

Information about the authors:

Chaban T. V. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases of the Odessa National Medical University, infectious disease specialist of the highest qualification category, Odessa.
e-mail: ttch153@gmail.com
ORCID 0000-0001-6989-5816

Kharytonyuk R. O. — Candidate of Medical Sciences, infectious disease specialist of the highest qualification category, Deputy Medical Director, KNP "CML" RMR, Rivne.
e-mail: rayaharitonyuk@ukr.net.

Hrynevych O.Y. — Doctor of Medical Sciences, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, laureate of the Prime Minister of Ukraine Prize, Deputy General Director of LLC "NVK "Ecopharm", Kyiv.
e-mail: o.hrynevych@ecopharm.ua
ORCID 0000-0001-6542-8102

Bocharov V. M. — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Infectious Diseases of the Odessa National Medical University, Infectious Diseases Physician of the Highest Qualification Category, Odessa.
e-mail: slavun.dessa@gmail.com
ORCID 0000-0003-0668-694X

Maksymchuk G. V. — Infectious Diseases Physician of the Highest Qualification Category, Head of the Infectious Diseases Department of the Clinical Research Center "CML" of the RMR, Rivne.
e-mail: galinamaksimchuk7@gmail.com

Zolutukhina Yu. O. — IPhysician, Head of the Clinical Trials Group of LLC "NVK "Ecopharm", Kyiv.
E-mail: zolutukhina@ecopharm.ua
ORCID 0000-0002-0451-0601

ДО 90-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ

ЛЕОНІДА ПЕТРОВИЧА НЕСТЕРЕНКА



У грудні 1934 року в робітничому селищі Рутченкове Донецької області (натепер центральна та східна частини Кіровського району міста Донецьк) в сім'ї службовців (батько — лікар, мати — дошкільний педагог) народився Леонід Петрович Нестеренко, якому 19 грудня 2024 року виповнюється 90 років.

Лікар-епідеміолог Вищої атестаційної категорії, кандидат медичних наук, Леонід Петрович Нестеренко після закінчення школи у 1952 році вступив до Київського медичного інституту ім. О. О. Богомольця. У 1958 році отримав диплом санітарного лікаря. За направленням три роки працював у Хмельницькій обласній СЕС на посаді завідувача відділом особливо небезпечних інфекцій (ОНИ).

У 1961 році вступив до аспірантури при Київському науково-дослідному інституті епідеміології

та мікробіології (теперішній Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського, далі — Інститут) з фаху епідеміологія. Під керівництвом академіка Лева Васильовича Громашевського виконав наукову роботу «Епідеміологія бруцельозу на м'ясокомбінатах України», яку захистив у 1966 році як дисертацію на здобуття вченого ступеня кандидата медичних наук.

Протягом 1965–1969 рр. працював науковим співробітником в Інституті, згодом 1969–1971 рр. епідеміологом в Республіканській СЕС МОЗ України. А коли в травні 1971 року при Головному санепідуправлінні МОЗ УРСР був створений відділ ОНИ, Л. П. Нестеренко був призначений начальником цього відділу. Основною задачею відділу ОНИ на момент створення була організація та контроль проведення профілактичних і протиепідемічних заходів щодо можливих епідускладнень з холери, яка з'явилась на теренах півдня України у 70-х роках ХХ століття. Леонід Петрович одночасно виконував й обов'язки помічника секретаря Надзвичайної протиепідемічної комісії при Кабінеті Міністрів УРСР із координації діяльності різних міністерств і відомств для недопущення розповсюдження, локалізації та ліквідації вогнищ холери в Україні. Особисто брав участь у роботі штабів з ліквідації спалахів холери в окремих регіонах.

Разом із співробітниками відділу ОНИ при Головному санепідуправлінні МОЗ УРСР брав участь у підготовці проектів законодавчих актів щодо ситуацій з особливо небезпечними інфекціями, підготовки протиепідемічних заходів з профілактики ОНИ.

Кінець ХХ століття ознаменувався новою хворобою — СНІД. Леонід Петрович активно спілкується з фахівцями Інституту з питань профілактики ВІЛ-інфекції, бере участь у розробці законодавчих актів, зокрема першого Закону України «Попередження захворювання на ВІЛ-інфекцію/СНІД».

Л. П. Нестеренко брав участь у підготовці фахівців відділів особливо небезпечних інфекцій на робочих місцях, науково-практичних конференцій, випуску збірників публікацій. Особистий досвід роботи узагальнено у 125 публікаціях та багатьох віршах. За вагомих особистий внесок у розвиток охорони здоров'я неодноразово нагороджений «Почесною грамотою МОЗ України».

Завдяки професіоналізму, відданості своїй справі, доброзичливості, почуттю гумору вчений-епідеміолог здобув авторитет і повагу.

*Щиро вітаємо Леоніда Петровича з ювілеєм!
Бажаємо міцного здоров'я, творчого натхнення,
особистого добробуту!*

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

ЗМЕНШУЄ
ІНТОКСИКАЦІЮ^{3,4}

ПРИСКОРЮЄ
ОДУЖАННЯ^{3,4}

ПОЛЕГШУЄ ПЕРЕБІГ³



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-полімераз, тимідинкінази, зворотної транскриптази, **3CL-протеази**, нейрамінідази та індукції синтезу ендогенного інтерферону.

Флавоноїди сиропу пригнічують активність 3CL-протеази коронавірусу SARS-CoV-2, що підтверджено методом молекулярного докінгу та при використанні набору для аналізу, який містить 3CL-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.) (розчинник екстракції – 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), натрію 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 спричиненого вірусами пандемічних штамів. Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виражова 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 гастродуоденітом можливе загострення гастродуоденіту, виникнення гастроєзофагеального рефлюксу (рефлюкс-езофагіту). **Загальні розлади:** можливе транзиторне підвищення температури тіла до 38 °C 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 «НБК «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. Знаменська 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. Напрям 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.** Швидке 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 рубрикатору 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>