



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



ТОВ «НБК
«ЕКОФАРМ»



ПРЕВЕНТИВНА МЕДИЦИНА

ТЕОРІЯ

I

ПРАКТИКА

1 (9) / 2025

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ ○ БІОБЕЗПЕКА ○ ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ○ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

СОЦІАЛЬНО ЗНАЧУЩІ ІНФЕКЦІЇ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ
(ЧАСТИНА 1)

ПРОТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ ФЛАВОНІДІВ: МЕХАНІЗМИ ДІЇ ТА
ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ

РОЛЬ ФАРМАКОНАГЛЯДУ У ПРЕВЕНТИВНІЙ МЕДИЦИНІ

ПРОТЕФЛАЗІД®

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

НОВИЧКА

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

Фармакотерапевтична група. Противірусні засоби прямої дії. Код АТХ J05A X.

Фармакодинаміка. 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, теймідиніази, зворотної транскриптази, 3СL-протеази та нейрамінідази.

Протекфлазид:

- **інгібує активність 3СL-протеази коронавірусу SARS-CoV-2 та РНК-полімерази РНК-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 імуномодулюючі властивості. Захищає слизові оболонки, нормалізує 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 імуотоксичної 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 опістотрофного герпесу та вітряної віспи (*Herpes Zoster*, 3-й тип); вірусами герпесу 4-го типу (вірус Епштейна-Барр), гострої та хронічної активної форми; вірусами герпесу 5-го типу (цитомегаловірусу).

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

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

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

Спосіб застосування та дози. Перед використанням флакон необхідно збовтати.

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

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

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

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

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

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

Для лікування герпетичної екзми та герпетичного вузкулярного дерматиту (в комплексі з місцевим застосуванням розчину); герпетичного менінгіту та енцефаліту; герпетичного ураження очей; генітального герпесу; для лікування опістотрофного 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 гастроентерогастрального рефлюксу (рефлюкс-езофагіту). **Загальні розлади:** у поодиноких випадках можливий головний біль, загальна слабкість, транзиторне підвищення температури тіла до 38 °C на 3–10-й день терапії препаратом. **Лабораторні показники:** при лікуванні вірусних гепатитів у 10–15% хворих із вираженим цитолітичним синдромом спостерігається підвищення активності амінотрансфераз (рідше — рівня білірубіну). **Місцеві реакції:** при місцевому застосуванні можлива поява печіння, свербіжу, сухості. У разі виникнення будь-яких небажаних реакцій необхідно звертатися за консультацією до лікаря.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «НБК «Екофарм».

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

Вересень 2022 року. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності працівниками медичної та фармацевтичної галузей та розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення №UA/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-Корчуватська, 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

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),
Лютьчук М. Г. (Київ),
Подаваленко 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

№1 (9) / 2025 р.

Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ №25337-15277Р від 22.12.2022 р.

УДК 616-084(477+100)(05)

DOI : <https://doi.org/10.61948/prevmed>

ЗАСНОВНИКИ:

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

ТОВ «НБК «Екофарм»

ВИДАВЕЦЬ

ТОВ «НБК «Екофарм»

Затверджено Вченою радою ДУ «Інститут епідеміології
та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН
України» від 24 квітня 2025 року протокол №3.

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

Сергеева Т. А., Мартинович Т. Л., Кислих О. М., Марциновська В. А., Максименко О. В., Нгуєн І. В., Григорович К. О., Афанасьєва Г. І., Клименко Ж. Б., Коломійчук Л. А.

Соціально значущі інфекції у військовослужбовців (Частина 1)

Serheieva T. A., Martynovych T. L., Kyslykh O. M., Martsynovska V. A., Maksymenok O. V., Nguyen I. V., Hryhorovych K. O., Afanasieva H. I., Klymenko Zh. B., Kolomiichuk L. A.

Socially significant infections in military personnel (Part 1)

17

Кислих О. М., Максименко О. В., Сергеева Т. А., Ватаманюк М. Ю., Мурашко О. В.

Оцінка впливу забруднення атмосферного повітря на захворюваність окремими інфекційними хворобами, що поширюються повітряно-крапельним шляхом за період 2015–2024 рр. в Україні

Kyslykh O. M., Maksymenok O. V., Serheieva T. A., Vatamanyuk M. Yu., Murashko O. V.

Assessment of the impact of air pollution on the incidence of certain infectious diseases transmitted by airborne droplets during 2015–2024 in Ukraine

28

Ракша-Слюсарєва О. А., Слюсарєв О. А., Богданова Т. Л., Фолтин В. П., Ющук Г. Л., Тарасова І. А., Коваленко П. Г., Кононова І. Г., Маричев І. Л.

До питання розробки предикторів виходу з інфекційного процесу, пов'язаного з COVID-19

Raksha-Slyusareva O. A., Slyusarev O. A., Bogdanova T. L., Foltyn V. P., Yushchuk G. L., Tarasova I. A., Kovalenko P. G., Kononova I. G., Marychev I. L.

On the issue of developing predictors of outcome from the infectious process associated with COVID-19

36

Андрєєва О. Г., Дьяченко П. А., Ключ В. Ю.

Тривожно-депресивний синдром у пацієнтів з LONG-COVID та ураженнями центральної нервової системи

Andreeva O. G., Dyachenko P. A., Klyus V. Yu.

Anxiety-depressive syndrome in patients with LONG-COVID and central nervous system disorders

44

Новик А. М., Завелевич М. П., Рибалко С. Л., Атаманиук В. П., Трохимчук Т. Ю., Архипова М. А., Старосила Д. Б., Васильченко О. В., Боровиков В. М.

Противірусна активність флавоноїдів: механізми дії та перспективи застосування

Novyk A. M., Zavelevych M. P., Rybalko S. L., Atamaniuk V. P., Trokhymchuk T. Yu., Arkhypova M. A., Starosyla D. B., Vasylichenko O. V., Borovykov V. M.

Antiviral activity of flavonoids: mechanisms of action and prospects for their application

49

Гриневич О. Й., Сімонова О. А., Дяченко В. Ю., Бабак В. В.

Роль фармаконагляду у превентивній медицині

Hrynevych O. Y., Simonova O. A., Dyachenko V. Yu., Babak V. V.

The role of pharmacovigilance in preventive medicine

Зміст затверджено на засіданні Вченої ради
ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л. В. Громашевського НАМН України»
24 квітня 2025 року протокол №3.

СОЦІАЛЬНО ЗНАЧУЩІ ІНФЕКЦІЇ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ (ЧАСТИНА 1)

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

Соціально значущі інфекційні хвороби (СЗІХ) залишаються серйозним медико-соціальним тягарем для військовослужбовців багатьох країн світу, зокрема й України. Передусім це стосується вірусних гепатитів В і С (ГВ і ГС) та ВІЛ-інфекції/СНІДу через принципово однакові механізми та шляхи передачі збудників інфекції, подібні уразливі групи населення та фактори ризику. Вказані СЗІХ є одними з провідних, щодо яких надається спеціалізована медична допомога у клінічному підрозділі (Клініка) ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» (Інститут).

Мета роботи: аналіз даних літератури щодо історії соціально значущих інфекцій (на прикладі ГВ, ГС, ВІЛ-інфекції/СНІДу) в арміях світу, їх поширення та епідемічних ризиків для військовослужбовців; характеристика поточного стану захворюваності на ГВ, ГС та ВІЛ-інфекцію/СНІД в Україні порівняно з довоєнним періодом; узагальнення кількісної інформації щодо надання медичної допомоги військовослужбовцям із соціально значущою інфекційною патологією у Клініці Інституту.

Методи дослідження: бібліосемантичний, системного підходу та аналізу, ретроспективний епідеміологічний аналіз захворюваності на ГВ, ГС та ВІЛ-інфекцію в Україні за 2015–2024 рр. за матеріалами статистичної звітності.

Результати. У першій частині надано аналіз даних літератури щодо проблеми ГВ і ГС для військовослужбовців в історичному аспекті, а також у теперішній час. Окремо розглянуто хронологію досліджень щодо серопревалентності вказаних інфекцій серед військовослужбовців різних країн світу залежно від віку, роду військ, терміну служби, участі у бойових діях тощо. Показано, що факторами ризику для військовослужбовців передусім є традиційні, характерні для збудників з парентеральним механізмом передачі, які в умовах військової служби, зокрема під час активних бойових дій, можуть накладатися один на одний, потенціюючи той чи інший шлях передачі: (статевий, штучний парентеральний при медичних та немедичних інвазивних втручаннях). Зростання частоти реалізації передачі HBV і HCV штучно парентерально при медичних втручаннях зумовлюється збільшенням кількості контактів з кров'ю та іншими біологічними рідинами (серед військовослужбовців, рятувальників, медиків), числа поранень, потреб в оперативних та інших інвазивних втручаннях тощо. 3-поміж шляхів передачі для вірусу ГВ активніше реалізується статевий та прихований парентеральний при побутових контактах (спільне використання предметів особистої гігієни), ГС – ін'єкційне споживання наркотиків. Як і серед цивільного населення, поширення ГВ і ГС вище серед осіб з девіантною поведінкою, так само як і частота поєднаних СЗІХ, зокрема інфекцій, що передаються статевим шляхом. За результатами досліджень вітчизняних фахівців попередньо оцінені можливі ризики інфікування HBV і HCV серед військовослужбовців ЗСУ у 2022–2023 рр., до яких віднесені інвазивна медична допомога в госпітальних умовах протягом останніх трьох років, ін'єкції наркотиків, татуювання, а також мінно-вибухова травма, вогнепальне поранення.

В Україні епідемічна ситуація з ГВ, ГС та ВІЛ-інфекції залишається нестабільною, і наша країна за низкою епідеміологічних ознак лідирує з цих інфекцій серед інших країн Європейського регіону ВООЗ. Особливо несприятливою вбачається ситуація з ГС, і захворюваність на хронічні форми цієї інфекції протягом воєнних 2022–2024 рр. суттєво перевищили рівні, характерні для допандемічного періоду.

Висновки. СЗІХ залишаються серйозним медико-соціальним тягарем для військовослужбовців багатьох країн світу, зокрема України. Широкомасштабне вторгнення РФ в Україну значно підвищує традиційні ризики інфікування вірусами ГВ, ГС та ВІЛ. Враховуючи несприятливу епідемічну ситуацію з парентеральних вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції/СНІДу в нашій країні на тлі триваючого військового стану, ризиковані ситуації щодо інфікування HBV, HCV та ВІЛ будуть існувати і повторюватися, наражаючи на підвищений ризик як військовослужбовців, так і цивільне населення. Військовослужбовці з цією соціально значущою патологією потребують медичної допомоги першочергово та у повному обсязі.

Ключові слова: соціально значущі інфекції, гепатит В, гепатит С, ВІЛ-інфекція/СНІД, військовослужбовці, медична допомога.

SOCIALLY SIGNIFICANT INFECTIONS IN MILITARY PERSONNEL (PART 1)

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

State insSocially significant infectious diseases (SSID) remain a serious medical and social burden for military personnel in many countries worldwide, including Ukraine. This primarily concerns viral hepatitis B and C (HBV and HCV) and HIV/AIDS, due to their fundamentally similar transmission mechanisms, common vulnerable population groups, and risk factors. These SSID are among the leading infections for which specialized medical care is provided at the Clinical Unit (Clinic) of the State Institution "L. V. Hromashevskyy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Institute).

Objective. To analyze literature data on the history of socially significant infections (examining HBV, HCV, and HIV/AIDS) in the world's armies, their prevalence, and epidemic risks for military personnel; to characterize the current state of morbidity from HBV, HCV, and HIV/AIDS in Ukraine compared to the pre-war period; and to summarize quantitative information on the provision of medical care to military personnel with socially significant infectious pathologies at the Clinic of the Institute.

Methods. The study used bibliosemantic, systematic approach and analysis, and retrospective epidemiological analysis of HBV, HCV, and HIV/AIDS morbidity in Ukraine from 2015 to 2024, based on statistical reporting data.

Results. The first part provides an analysis of the literature on the problem of GV and GS for military personnel in a historical aspect, as well as in the present. The chronology of studies on the seroprevalence of these infections among military personnel from various countries worldwide was separately examined, taking into account age, branch of service, length of service, participation in combat operations, and other factors.

It was demonstrated that the primary risk factors among military personnel are those characteristic of pathogens with a parenteral transmission mechanism. However, under military service conditions, including active combat, these risk factors may overlap, enhancing the likelihood of transmission (sexual transmission, artificial parenteral transmission during medical and non-medical invasive procedures).

The increased frequency of artificial transmission of HBV and HCV during medical interventions is due to the growing number of contacts with blood and other biological fluids (among military personnel, rescuers, and medical workers), as well as the increase in injuries and the need for surgeries and other invasive procedures.

Among the transmission routes: HBV is more actively spread sexually and through household contact (e.g., shared personal hygiene items), HCV is mainly associated with intravenous drug use.

As in the civilian population, the prevalence of HBV and HCV is higher among individuals with deviant behavior, as well as among those with coexisting SSID, including sexually transmitted infections (STIs).

According to studies by Ukrainian specialists, the potential risks of HBV and HCV infection among AFU military personnel in 2022/2023 include: invasive medical procedures in hospital settings within the last three years, intravenous drug use, tattoos, mine-explosive trauma, gunshot wounds.

The epidemiological situation of HBV and HCV infection in Ukraine remains unstable, and the country ranks among the leading nations in the WHO European Region for these infections based on several epidemiological indicators.

The situation with HCV is particularly concerning, as the incidence of chronic forms of this infection during the war years (2022–2024) has significantly exceeded pre-pandemic levels.

Conclusions. SSID continue to be a serious medical and social burden for military personnel in many countries, including Ukraine. Russia's full-scale invasion of Ukraine has significantly increased the traditional risks of HBV, HCV, and HIV infection.

Given the adverse epidemiological situation of parenterally transmitted viral hepatitis and HIV/AIDS in Ukraine, combined with the ongoing war, risk situations for HBV, HCV, and HIV infection will persist and recur, putting both military personnel and civilians at increased risk. Military personnel with this socially significant pathology require primary and comprehensive medical assistance.

Keywords: socially significant infections, hepatitis B, hepatitis C, HIV/AIDS, military personnel, medical assistance.

На тлі та після медико-біологічної надзвичайної ситуації природного характеру державного рівня, пов'язаної з епідемією COVID-19, Україна зіткнулась з новим безпрецедентним викликом – повномасштабною війною, розв'язаною проти нашої країни північним сусідом. Такі відомі фактори кризових ситуацій, асоційованих з військовими діями, як неадекватні системи нагляду/спостереження та реагування на надзвичайні ситуації, зруйнована інфраструктура, зокрема системи охорони здоров'я, зрив програм вакцинації та боротьби з хворобами, інших профілактичних заходів тощо можуть сприяти виникненню спалахів інфекційних хвороб та поширенню збудників багатьох інфекцій [1–4]. Війна та інфекційні хвороби, за образними висловами, є «смертельними товаришами», «братами по зброї» та «вірними супутниками», і ще у позаминулому столітті інфекції під час війни називали «третьою армією» [5]. З кожним днем зростає потік інформації щодо негативного впливу війни на ситуацію з інфекційними хворобами в Україні (COVID-19, ВІЛ-інфекція/СНІД, туберкульоз (ТБ) та інші) [6, 7].

Військові особливо схильні до ризику інфекційних захворювань через низку причин: життя в громаді, часто в нестабільних гігієнічних умовах з проблемами з водопостачанням; антисанітарію; травматизм; забруднені рани; можливість впливу екстремальних температур тощо [5]. З-поміж переліку патогенів, найбільш актуальних в умовах військового часу [8], наголошується на збудниках соціально значущих інфекцій – вірусах гепатиту В (ГВ, HBV), гепатиту С (ГС, HCV) та імунodefіциту людини (ВІЛ), які здебільшого передаються з інфікованою кров'ю, а також статевим шляхом (переважно при ГВ та ВІЛ-інфекції).

Мета роботи: аналіз даних літератури щодо історії соціально значущих інфекцій (на прикладі ГВ, ГС, ВІЛ-інфекції/СНІДу) в арміях світу, їх поширення та епідемічних ризиків для військовослужбовців; характеристика поточного стану захворюваності на ГВ, ГС та ВІЛ-інфекцію/СНІД в Україні порівняно з довоєнним періодом; узагальнення кількісної інформації щодо надання медичної допомоги військовослужбовцям із соціально значущою інфекційною патологією у клінічному підрозділі (далі – Клініка) ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» (далі – Інститут).

Матеріали і методи дослідження. Для визначення захворюваності, серологічної поширеності (серопревалентності) та епідемічних ризиків інфікування HBV, HCV та ВІЛ військовослужбовців у різних країнах світу використовували бібліосемантичний метод. Пошук джерел здійснювали у наукометричних базах інформації (PubMed, Medline, Springer, Google Scholar, Research Gate) та на електронних ресурсах (Wikipedia, WHO, CDC) з подальшим застосуванням методу системного підходу та аналізу з метою виділення найбільш релевантних даних.

Динаміку захворюваності на ГВ, ГС та ВІЛ-інфекцію/СНІД в Україні визначали шляхом ретроспективного епідеміологічного аналізу за період 2015–2024 рр. за матеріалами Форми звітності № 1 «Звіт про окремі інфекції та паразитарні захворювання» та оперативною інформацією про офіційно зареєстровані випадки ВІЛ-інфекції, СНІДу і кількість смертей, зумовлених СНІДом ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» (далі – ЦГЗ).

У першій частині ми зупинились на історичному огляді щодо парентеральних вірусних гепатитів В і С; друга частина присвячена ВІЛ-інфекції/СНІДу та висвітленню кількісних показників надання медичної допомоги військовослужбовцям із соціально значущими інфекційними хворобами (СЗІХ) у Клініці Інституту.

Результати досліджень та їх обговорення.

Соціально значущі інфекційні хвороби – це інфекції, що мають не лише медичне, а й соціальне значення, є загрозою для значної кількості осіб, і хворі на СЗІХ потребують соціального захисту. Основні ознаки СЗІХ такі: масовість захворювання (високий рівень поширеності, зокрема значна частка прихованого компоненту епідемічного процесу); високі темпи щорічного приросту кількості захворілих (можливість швидко поширюватись серед населення); обмеження повноцінного функціонування хворого в суспільстві; інфекційна небезпека для оточуючих; переважне ураження осіб молодого віку (сексуально активного та працездатного). Позиціонування СЗІХ як однієї з основних загроз для здоров'я населення зумовлюється тим, що більшість з цих хвороб спричиняють тимчасову або стійку втрату працездатності; потребують величезних фінансових витрат на профілактику, лікування (для деяких – упродовж усього життя), реабілітацію; негативно впливають на якість і тривалість життя та спричиняють передчасну смерть; достатньо часто пов'язані з маргіналізованим способом життя.

Традиційно до переліку СЗІХ належать ТБ, інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), хворобу, спричинену ВІЛ, ГВ і ГС. Для аналізу ми обрали ГВ, ГС та ВІЛ-інфекцію/СНІД через принципово однакові механізми та шляхи передачі збудників інфекції, подібні уразливі групи населення та фактори ризику, а також через те, що вказані СЗІХ є одними з провідних, щодо яких надається спеціалізована медична допомога в Клініці Інституту.

Вірусний гепатит В. ГВ залишається серйозною глобальною медико-соціальною проблемою, і, за оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2022 р. із хронічним ГВ (ХГВ) у світі жили 254 млн людей; HBV-інфекція стала причиною 1,1 млн смертей, переважно через такі ускладнення ХГВ, як цироз печінки (ЦП) та гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК). Лише 13% хворих на ГВ знали про свою інфекцію, а специфічну терапію ХГВ отримували лише 3% (7 млн) [9]. В Європейському регіоні ВООЗ із ГВ жили 10,6 млн людей, з яких інфекцію було діагностовано у 16%, а відповідне лікування отримували 12% з них [10].

За оцінками ВООЗ, представленими у Глобальному звіті 2024 р. [10], майже 80% випадків захворювання та смерті від вірусних гепатитів у всьому світі припадає на 38 країн, серед них – Україна.

Пандемія COVID-19 негативно позначилась на ефективності програми елімінації вірусних гепатитів до 2030 р., проголошеної Глобальною стратегією сектору охорони здоров'я ВООЗ, через зрив кампаній з вакцинації ГВ; збої у профілактичних програмах і службах зменшення шкоди, обміну шприців, голок тощо; порушення скринінгово-діагностичного забезпечення; зменшення доступу для осіб з хронічною інфекцією до лікування в закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) та інші чинники [11–13].

Наша країна також долучилась до міжнародних

ініціатив щодо ліквідації парентеральних вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції, і була розроблена Державна стратегія у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, ТВ та вірусним гепатитам на період до 2030 року, головна мета якої полягає у подоланні епідемій ВІЛ-інфекції/СНІДу, ТВ, вірусних гепатитів як глобальних загроз громадському здоров'ю та благополуччю населення; покращенні якості й тривалості життя; зменшенні рівня захворюваності, інвалідизації та смертності. Проте, як і в усьому світі, успішне просування України на цьому шляху спочатку було суттєво підірвано кризою пандемії COVID-19, а потім – негативними чинниками військового часу.

Розглянемо статистику захворюваності на ГВ в Україні за 2015–2024 рр., тобто за період, що охоплює 5 передпандемічних років, роки епідемії COVID-19 та військового стану (рис. 1).



Рис. 1. Динаміка захворюваності та реєстрації випадків гепатиту В, 2015–2024 рр., Україна

Починаючи з 2020 р., коли в країні проголосили медико-біологічну надзвичайну ситуацію через COVID-19 та були впроваджені відповідні карантинні заходи, захворюваність на ГВ суттєво зменшилась після відносно стабільних показників попереднього періоду: ГГВ – в 1,8 раза порівняно із 2019 р., ХГВ – у 2,1 раза. Зниження захворюваності на ГГВ/ХГВ тривало до 2022 р., після чого вона почала помірно зростати, а в 2023–2024 рр. захворюваність на ХГВ наблизилась до «доковідних» рівнів. Показники захворюваності на ГГВ в Україні у 2017–2022 рр. були суттєво вищими, ніж у сусідніх країнах Європейського Союзу/Європейської економічної зони (ЄС/ЄЕЗ), а на ХГВ – здебільшого зіставними. Як ми неодноразово наголошували, ця ситуація навряд чи відповідає дійсності і, найімовірніше, є доказом недообліку випадків ХГВ у нас в країні [14].

Протягом всього аналізованого 10-річного періоду в Україні частка випадків ГГВ у середньому була достовірно меншою, ніж ХГВ: 43,0% проти 57,0%. При цьому у 2015–2021 рр. різниця між пропорцією гострих і хронічних випадків була меншою, ніж у 2022–2024 рр. (47,2% проти 52,8% та 34,0% проти 66,0% відповідно), що можна пояснити збільшенням обсягів цілеспрямованого скринінгу на маркери інфікування збудниками парентеральних вірусних гепатитів осіб, які проходять військово-лікарську комісію (ВЛК), як наслідок – зростанням кількості виявлених хронічно інфікованих HBV осіб, не діагностованих у попередні роки.

У загальній структурі гострих вірусних гепатитів у 2022–2024 рр. частка випадків ГГВ в середньому становила 34,9% і зменшувалась в динаміці (47,1% → 33,8% → 23,9%) здебільшого через інтенсифікацію епідеміч-

ного процесу гепатиту А протягом останніх двох років. Частка ХГВ від загальної суми хронічних вірусних гепатитів була відносно стабільною (18,5% → 19,3% → 17,8%), дорівнюючи в середньому 18,5%.

Відмітимо, що за даними ВООЗ на кінець 2022 р., охоплення лікуванням усіх інфікованих HBV в Україні становило 0,4% (проти 12% у середньому для країн Європейського регіону ВООЗ), а діагностикою – 12% (проти 16%) [10]. Згідно з наведеними оцінками ВООЗ, від HBV-інфекції та її наслідків того року померло 1 650 громадян України.

З-поміж збудників СЗІХ, що передаються з кров'ю, найбільш давню історію у військовому аспекті, підтверджену науковими дослідженнями, має ГВ. І це абсолютно зрозуміло, оскільки вік еволюції HBV оцінюють приблизно у 30 000 років, HCV – від 5 000 до 20 000 років [15]. Наявні дані щодо часової шкали появи ВІЛ вказують на те, що його експоненціальне поширення розпочалося приблизно 60 років тому [16].

У 1937 р. Findlay G. M. & MacCallum F. O. повідомили про випадки гострого гепатиту, що спостерігалися у британських військах у Південній Америці через 2–7 міс. після імунізації проти жовтої лихоманки, які проявлялися нездужанням, втратою апетиту, нудотою, блювотою, жовтяницею, темною сечею, блідим калом і слабкістю [17]. Симптоми не можна було віднести до жовтої лихоманки; вірус жовтої лихоманки не вдавалося виділити з крові; титри антитіл (Ab) до збудника жовтої лихоманки не підвищувались. За багато років до відкриття HBV автори дійшли висновку, що цей гепатит може бути спричинений якимось вірусом, введеним із сироваткою, оскільки власне вакцина була відфільтрована та оброблена, щоб бути «бактеріологічно стерильною» [17].

У 1942 р. військовий міністр США повідомив, що в період з 01.01.1942 р. до 04.07.1942 р. серед військовослужбовців зафіксовано 28 585 випадків жовтяниці, ймовірно, після вакцинації проти жовтої лихоманки з 62 летальними наслідками (1 смерть на кожен 461 випадок, летальність 0,2%) [18]. Для довідки: 30 січня 1941 р. генерал-ад'ютант США наказав вакцинувати проти жовтої лихоманки всіх військових, дислокованих у тропічних регіонах Західної півкулі, а вже в березні 1942 р. спостерігались великі спалахи гепатиту та жовтяниці серед особового складу армії союзників, попередньо вакцинованого проти жовтої лихоманки. Найімовірніше, вакцина була контамінована збудником ГВ, оскільки до травня 1942 р. вірус жовтої лихоманки розмножували в клітинних культурах за допомогою людської сироватки, і вакцину для підтримки життєздатності стабілізували також сироваткою, незважаючи на те, що на той час вже була розроблена і впроваджена у Бразилії безсироваткова вакцина, хоча ця вакцина ще не була повністю випробувана в польових умовах. До початку квітня 1942 р. американським і британським військовим було введено 7 млн доз вакцини проти жовтої лихоманки [19].

У 1944 році Turner R. H. із співав. описали спалах гепатиту, який вразив 4 083 військовослужбовців у Кемп-Полк (штат Луїзіана, США) у травні–вересні 1942 р. після вакцинації однією партією вакцини проти жовтої лихоманки [20]. Вже після відкриття HBsAg Seefe L. B. та співав. у 1985 р. опитали 597 ветеранів, які служили в армії у 1942 р. під час вищезгаданого спалаху, серологічно

дослідили їх зразки сироваток крові і встановили, що серед вакцинованих ветеранів, в яких розвинулася жовтяниця, 98% мали Ab до HBV (Ab-HBV); серед тих, хто був вакцинований та мав легкий перебіг хвороби, частота виявлення Ab-HBV становила 76%, а у вакцинованих військовослужбовців, які на той час не мали жовтяниці, ані симптомів, — у 13%; лише в одного (0,36%) ветерана-реципієнта відповідної вакцини було знайдено HBsAg [21]. Отже, це був перший досвід серологічного підтвердження післявакцинального ГВ, що по-перше, дозволив ретроспективно кількісно оцінити минулий спалах (постраждали близько 330 тис. військовослужбовців), а по-друге, уперше виявити рідкісні випадки носійства HBsAg, зафіксовані на той час.

Крім післявакцинального гепатиту також описані випадки інфікування військовослужбовців після використання нестерильного медичного інструментарію. Зокрема, у Британській армії для лікування сифілісу, що був поширений у війську, використовували 20 щотижневих ін'єкцій неоарсфенаміну, і в 1944 р. Beattie J. & Marshall J. зазначили, що 50% військових, які отримували таке лікування, хворіли на «жовтяницю» [19, 22]. Була висунута гіпотеза, що через недосконало простерилізовані шприци передається певний «іктерогенний» агент, який викликає жовтяницю, тому було прийняте рішення видавати кожному пацієнту по 1 шприцу на весь час терапії сифілісу.

Звісно, не можна було не звернути увагу на випадки жовтяниці або симптоми, що супроводжують гепатит, серед військовослужбовців, яким переливали кров. Зокрема, у 1948 р. було узагальнено дані досвіду гемотрансфузій під час Нормандської кампанії 1944 р., і показано, що ті особи, які отримували плазму крові, згодом мали більший рівень жовтяниці, ніж ті, хто отримував цільну кров. Навіть після розведення по 500 пляшках плазми сироватки від одного донора, «іктерогенний» агент все ж таки передавався [19].

Після того, як американські війська висадилися в Кореї в 1950 р., серед військовослужбовців почалися епідемічні спалахи гепатиту з високими рівнями захворюваності у новобранців [19, 23]. У подальшому, вже після того, як ВООЗ було уточнено термінологію та номенклатуру щодо вірусного гепатиту в залежності від способу передачі із розмежуванням гепатиту А (інфекційний гепатит) та ГВ (сироватковий гепатит) та розроблено тести для специфічної діагностики гепатитів, з'являлося багато повідомлень щодо випадків та спалахів ГВ в американських військах, дислокованих у Південній Кореї. Але мова йшла не про медичні втручання, як раніше, як фактор ризику, а переважно про випадки HBV-інфекції, пов'язані з гетеросексуальним шляхом передачі збудника, здебільшого при контактах з місцевим населенням високоендемічною по ГВ країни; поодинокі випадки ГВ пов'язували з вживанням ін'єкційних наркотиків [24, 25]. Водночас в 70-х роках минулого століття серед солдатів США, дислокованих у Європі (Західна Німеччина), основний зв'язок між захворюванням на ГВ був пов'язаний не із статевими контактами, а з незаконним вживанням наркотиків, передусім шляхом ін'єкцій [26]. Більшість випадків вірусного гепатиту серед військовослужбовців (переважно США, оскільки про них найбільше публікацій того періоду) у 60–90-х роках минулого століття припадали саме на ГВ (68% і більше), тоді як

ГС (на той час «гепатит ні-А, ні-В») зустрічався у меншому відсотку випадків, в залежності від ендемічності країни дислокації військовослужбовців та домінуючих шляхів передачі збудника інфекції [27].

Цілком очевидно, що з моменту відкриття HBsAg та виокремлення ГВ як самостійної нозологічної форми розпочалися спроби створення вакцини проти цієї інфекції, і концепція розробки вакцини з використанням HBsAg, отриманого з плазми крові людини, була вперше запропонована ще у 1969 р. Зрештою, перша така вакцина була виготовлена компанією Merck і схвалена Управлінням з харчових продуктів і медикаментів (FDA) США у 1981 р. У 1991 р. в різних країнах світу була введена обов'язкова вакцинація проти ГВ немовлят, отже, починаючи з першого десятиліття XXI століття, претенденти на військову службу зазвичай отримували щеплення від ГВ ще в дитинстві. Однак у 24/25 країнах НАТО для військовослужбовців застосовується вакцина проти ГВ (у 15 — для всього персоналу, у 9 — для окремих категорій) [4]. Зокрема, в США після схвалення FDA вакцини проти ГВ її було прийнято у війську для осіб, які посідають професії високого ризику (наприклад, військові медичні працівники), а також для тих, хто служив на Корейському півострові. Загальна вакцинація проти ГВ для всіх новобранців почалася після 2000 р., а з 2002 р. вона стала обов'язковою, при цьому було показано доцільність й ефективність скринінгу новобранців на наявність/відсутність доказів імунітету перед щепленням [28, 29]. Проте в деяких країнах, де не була впроваджена універсальна вакцинація новонароджених, серопревалентність HBV-інфекції все ще була досить високою в першій декаді цього століття [27, 28]. В таблиці 1 представлено дані щодо виявлення маркерів інфікування HBV (HBsAg та антитіл до корового антигену збудника — AbHBc) серед різних груп військовослужбовців у низці країн світу в окремі періоди часу у хронології згадування. Як бачимо, частота виявлення окремих маркерів сильно різнилась залежно від ендемічності ГВ в країнах, в яких проводились дослідження, а також від території дислокації військовослужбовців. На початку XXI століття серологічна поширеність ГВ здебільшого зменшувалась, передусім завдяки впровадженню універсальної вакцинації новонароджених, а в арміях окремих країн — також особового складу. Нижчий рівень серопревалентності ГВ серед військовослужбовців (принаймні в США) також пов'язують із сукупним впливом вступного скринінгу та усвідомлення ризику інфікування, як наслідок програм профілактики ВІЛ-інфекції [30].

Загальний рівень поширеності й захворюваності на ГВ серед військовослужбовців, згідно з матеріалами літератури, залежав від віку, статі, роду військ, місця проживання та расової приналежності. Наприклад, за оцінками 2000–2010 рр. та 2007–2016 рр., у збройних силах США найбільші рівні захворюваності спостерігались серед осіб віком >40 років, жінок, представників військово-морських сил та штату медичних підрозділів, жителів Азіатських/Тихоокеанських островів і чорношкірих військовослужбовців не латиноамериканського походження [31, 32, 33].

Таблиця 1. Серологічна поширеність гепатиту В серед військовослужбовців у різних країнах світу

Роки	Країна	Контингент	Частота виявлення, %		Додаткова інформація	Джерело
			HBsAg	AbHBc		
1981	Італія	Новобранці, національна вибірка (n=5 005)	3,4	16,8	Зниження серопревалентності пов'язують із впливом соціальних факторів (зокрема, страх перед ВІЛ-інфекцією)	[34]
1990	Італія	Новобранці, національна вибірка (n=4 993)	1,6	5,8		
1990–ті	США	Військовослужбовці на борту кораблів, запланованих для розгортання в Південній Америці/Західній Африці та Середземномор'ї (n=2 072)		3,7		[35]
1998 – 2000	США	Випадкова вибірка ветеранів 1928–1984 рр. народження (n=1 146), з яких 17,2% служили під час Другої світової війни, 17% – війни в Кореї, 41,0% – В'єтнамської війни; 43,3% брали безпосередню участь у військових діях	0,6	13,0	Лише 6,2% учасників дослідження мали докази вакцинації проти ГВ	[36]
2000	Греція	Особовий склад військового корабля (n=285)	1,1	1,5	Низька поширеність	[37]
2004	Індія	Новобранці віком 16–25 років (n=22 666)	0,93		Поширеність нижча, ніж в популяції	[38]
2004–2005	Греція	Новобранці (n=1 840)	0,32	1,68	анти-HBsAg(+)/HBsAg(-) – 1,14%; анти-HBsAg(+)/анти-HBcAg(-)/HBsAg(-) – 62,17%	[39]
2005	Іран	Поранені під час бойових дій Вартові Ісламської революції (n=563)	4,8			[40]
2006	Туреччина	Призовники (n=8 589)	2,8			[41]
2007	Перу	Клінічно здорові військовослужбовці (n=3 343)	0,33	0,58	Фактори ризику – ризикова сексуальна поведінка і татуювання	[42]
2007	Велика Британія	Новобранці (майже 14 000 залишкових зразків, взятих у новобранців для визначення групи крові)	0,37	3,63	Вище серед призовників африканського походження	[43]
2009	Саудівська Аравія	Військовослужбовці національної гвардії (n=400)	4,0	13,2	3,8% були хронічними носіями HBsAg. Фактори ризику: старший вік, контакт з хворим у домогосподарстві, попередня ендоскопія	[44]
2005 – 2013	Сербія	Військовослужбовці-донори (155 479 донацій)	0,2		Відсоток позитивних знахідок зменшувався в динаміці	[45]
2010–2012	Марокко	Військові донори крові віком 18–50 років (25 661 зразок)	0,4		Нижча, ніж серед відповідного цивільного населення та донорів	[46]
2013	Бразилія	Чоловіки-військові віком від 18 до 25 років (n=433)	0	4,1		[47]

Роки	Країна	Контингент	Частота виявлення, %		Додаткова інформація	Джерело
			HBsAg	AbHbC		
2013–2016	США	Військовослужбовці повітряних сил, новобранці-донори	0,0098		Серед новобранців нижче, ніж серед старшого активного складу та цивільного населення	[48]
2014	Судан	Військові, дислоковані у Дарфурі (n=169)	14,2		Високий рівень поширеності	[49]
2013–2014	Сенегал	Військові віком від 25 до 60 років (n=1 195)	10,8		Офіцери – 10,8%; сержанти – 7,9%; солдати – 13,6%. Висока поширеність	[50]
2015	Ефіопія	Військовослужбовці-пацієнти госпіталю збройних сил Бахір Дар (n=403)	4,2		Вища поширеність (11,3%) – у віковій групі 40 років і старше	[33]
2016	Китай	Стратифікована кластерна вибірка військовослужбовців у східному Китаї: офіцери (n=2 386) та солдати (n=15 508)	0,44		Офіцери – 1,72%; солдати – 0,44%	[51]
2016	Бразилія	Призовники (n=37 282)	0,22		Низька поширеність	[52]
2022 (квітень–серпень)	Ефіопія	Військовослужбовці у військових таборах у Центральному Гондарі, систематична випадкова вибірка (n=277)	6,9		Коінфекція HBV/HCV – 0,7%	[53]

3-поміж факторів ризику інфікування HBV під час служби в армії передусім розглядають традиційні для цієї СЗІХ: ризиковані сексуальні практики, вживання наркотичних препаратів, татування, пірсинг без дотримання вимог асептики/антисептики тощо. На це вказує більшість публікацій щодо ГВ серед військовослужбовців. Зокрема, при обстеженні та опитуванні 1 146 ветеранів 1928–1984 рр. народження (випадкова вибірка, США) поширеність інфекції (за ретроспективними маркерами) була пов'язана з коінфекцією ВІЛ, HCV, зловживанням алкоголем, ЦП, психічними захворюваннями, пірсингом, ін'єкційними та інтраназальними наркотиками (до, під час або після військової служби), сексуальною поведінкою високого ризику, ув'язненні та медичною практикою в армії [36]. Серед військовослужбовців-медичних працівників військового госпіталю в Ефіопії незалежними факторами ризику щодо ГВ (і ГС) були вік 40 років і старше, пірсинг носу та ІПСШ в анамнезі [33]. За даними [47], серед бразильських військових з серологічними ознаками експозиції HBV більшість мали анамнез попередніх стоматологічних процедур та хірургічного втручання, вживання алкоголю принаймні один раз на тиждень, а також практику орального і анального сексу. На початку XXI століття у литовській армії рівень поширеності HBV-інфекції був пов'язаний з конкретним військовим підрозділом; більшість HBsAg-позитивних солдатів (53,8%) служили від 4 до 6 міс.; не було виявлено жодного зв'язку між іншими, крім наркотиків, факторами ризику інфікування HBV та частотою виявлення HBsAg [54]. За даними грецьких дослідників, солдати, які мали позитивний результат на AbHbC, були старшими, мали нижчий рівень освіти, вищий дохід, довший термін служби, хворих на ГВ серед членів родини, перенесені оперативні втручання або

ендоскопію [39]. У Сенегалі – високоендемичній з ГВ країні, в якій 85% дорослого населення зазнали впливу вірусу HBV протягом життя і близько 11% з них є хронічними носіями HBsAg, інфікованість військових пов'язують з хворобами печінки в родині (12,4%), контактами з кров'ю (24,9%) та сексуальними контактами (45,6%); також незалежно пов'язаними предикторами були старший вік і нижчий рівень освіти [49]. В Ефіопії, країні з проміжною ендемічністю HBV, значимими прогностичними факторами ризику щодо ГВ були наявність кількох статевих партнерів, часте вживання алкоголю, попередні госпіталізації з ін'єкційною терапією, старший вік, проживання у містах, стаж служби понад 10 років, ІПСШ в анамнезі [53]. За даними з Туреччини, окрім перелічених традиційних факторів ризику, зазначають наявність носія збудника інфекції в родині, по сусідству або на роботі [41]. І можна наводити приклади багатьох таких повідомлень, але вони стосуються, здебільшого військових у мирний час. Звісно, проживання у військових таборах, ризик отримання поранень, нерідко користування спільними предметами особистого користування (щітки для волосся, гребінці, бритви, зубні щітки), з урахуванням високої стабільності HBV на поверхнях, залишаються суттєвими факторами ризику. Не можна також виключити той факт, що військові часто пересуваються з місця на місце, залишаються тривалий час без сім'ї, постійних партнерів – це може сприяти небезпечній сексуальній поведінці, збільшенню кількості статевих партнерів і таке інше. І багато з цих ризиків зростають під час активних бойових дій.

Результатами дослідження [36] із залученням 1 146 ветеранів США (В'єтнам – 41,0%, Друга світова – 17,2%, Корея – 17,0%), які отримували медичну допомогу з 1998 р. по 2000 р. у Національній системі управління

охорони здоров'я ветеранів, було показано, що серед серопозитивних осіб більше половини заперечували традиційні фактори ризику в анамнезі, а 59,5% з останніх повідомили про історію бойових дій (відношення шансів – odds ratio – OR=1,56) і поранення в бою (OR=1,79), що були незалежно пов'язані з експозицією HBV; 10,6% зазначили контакти з кров'ю під час бою.

В Україні, при обстеженні військовослужбовців-донорів у 2003–2005 рр., позитивні знахідки щодо HBsAg були в межах 2,1–3,0%; при обстеженні за клінічними показаннями – у 3,4–6,3% військовослужбовців; у інших осіб, які проходили обстеження у військових госпіталях – 1,5–3,4% [55]. У 2007 р. серед військовослужбовців-донорів крові (n=401), частота виявлення HBsAg становила 1,3%, AbHBc – 10,0% [56], і ці показники вищі за частоту виявлення HBsAg серед донорів-військовослужбовців в інших країнах, зокрема у Сербії (0,3%) у зівставний період часу [45] та Мароко (0,4%) [46].

За даними [55], під час Антитерористичної операції (АТО) у 2014–2015 рр. в інфекційних відділеннях госпіталів України з приводу хронічних вірусних гепатитів було обстежено та проліковано у 1,5–2 рази більше військовослужбовців, ніж у попередні 2012–2013 рр. При обстеженні у 2015 р. поранених та хворих військовослужбовців, які надійшли на лікування в Центральний військово-медичний клінічний центр Південного регіону (n=4 011), позитивні результати щодо HBsAg були отримані у 2,32% осіб без ознак гострого гепатиту у жодного з них. На думку авторів, вказане збільшення не було пов'язане із інфікуванням під час АТО, а зумовлене призовом осіб, необстежених на маркери парентеральних вірусних гепатитів [55].

У квітні 2022 р. в лабораторії епідеміології парентеральних вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції Інституту на маркери інфікування HBV був обстежений 91 військовослужбовець з лав територіальної оборони Київської області, HBsAg було знайдено в 1 з них (1,1%), що на той час загалом співпадало з фоновою інфікованістю дорослого чоловічого населення (не з груп ризику) збудником ГВ [неопубліковані дані].

Серед військовослужбовців України, залучених до активних бойових дій, які проходили лікування у клініці інфекційних захворювань Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» (НВМКЦ «ГВКГ») у 2022–2023 рр. з приводу гострого вірусного гепатиту, за даними Трихліба В. І. та співав. [57], 44% повідомили про мінно-вибухову травму, 22% – про вогнепальне поранення; з-поміж тих, хто зміг ідентифікувати фактори ризику інфікування HBV/HCV, по 4% осіб зазначили стоматологічне лікування та вживання наркотичних речовин, по 2% – татуювання, оперативне втручання з приводу не бойової травми та попередню госпіталізацію з ін'єкційним лікуванням. Серед військових, яким було встановлено діагноз ГГВ, мінно-вибухова травма в анамнезі була у 17,6% осіб, вогнепальне поранення – у 11,8%, оперативне втручання з приводу не бойової травми, вживання наркотичних речовин, нанесення татуювання – у 5,9% (по кожному фактору), шлях інфікування не змогли визначити 52,9% хворих. У 10% осіб гострий вірусний гепатит був виявлений під час проходження ВЛК, у 6% – випадково [57]. У подальшій роботі авторів, на продовження вказаного дослідження у співпраці з фахівцями Клініки Інституту, було встановлено, що серед

військовослужбовців із ХГВ у 22,2% хворих було поранення, 55,6% осіб до госпіталізації надавалась інвазивна медична допомога, 66,7% перебували на обліку до госпіталізації, 22,2% хворих за останні 3 роки надавалась стоматологічна допомога [58]. Відмітимо, що із загальної кількості госпіталізованих військовослужбовців з парентеральними вірусними гепатитами (n=116) 4 пацієнти (3,45%) мали коінфекцію HBV/HCV (хронічні форми), 1 (0,9%) – HBV/ВІЛ. З-поміж 4 пацієнтів з коінфекцією HBV/HCV 2 були на обліку до госпіталізації, 2 мали поранення, 3 надавалась інвазивна медична допомога, у 1 було татуювання, 2 вживали ін'єкційні наркотики. Пацієнт з коінфекцією HBV/ВІЛ перебував на обліку до госпіталізації, отримував інвазивну медичну допомогу, мав в анамнезі стоматологічні втручання протягом останніх 3 років та ІПСШ. Тобто більшість хворих з ХГВ (як з моно-, так і з коінфекцією) до госпіталізації під час війни раніше вже стояли на обліку і більшість мали фактори ризику інфікування парентеральними збудниками, пов'язаними із наданням медичної допомоги та ризикованою поведінкою [58].

Вірусний гепатит С. За останніми оцінками ВООЗ, у світі близько 50 млн людей мають хронічний ГС (ХГС), і щороку діагностують ~1,0 млн нових випадків. На кінець 2022 р. приблизно 242 тис. людей померли від ГС, переважно від таких ускладнень ХГС, як ЦП та ГЦК. Інфекцію діагностують лише у 21% осіб і 62% з них отримують лікування [59]. У Європейському регіоні ВООЗ кількість людей з ГС на кінець 2022 р. оцінена у 8,6 млн, з них діагностовано інфекцію у 29%, з останніх специфічне лікування отримували 9% [10].

Як і у випадку ГВ, пандемія COVID-19 негативно вплинула на програми з ліквідації ГС через зменшення обсягів медичних і соціальних послуг [11, 12, 13].

В Україні протягом 5 доковідних років спостерігався спад захворюваності на ГГС при відносно стабільній ситуації щодо ХГС. У 2020 р. захворюваність на ГГС зменшилась у 1,6 раза, порівняно із показником 2019 р., а на ХГС – у 1,7 раза. У 2021 р. тривав спад захворюваності на ГГС на тлі невеликого зростання показника для ХГС, а з 2022 р., попри війну та неповну реєстрацію, спостерігалось зростання захворюваності як на ГГС (окрім 2024 р.), так і на ХГС, і для останнього у 2023/2024 рр. рівні захворюваності суттєво перевищили максимальні значення 5 «доковідних» років (рис. 2).

Переважає більшість випадків ГС в Україні – це випадки хронічної HCV-інфекції – (92,5±8,3)% у середньому за 10 аналізованих років, що відповідає глобальним тенденціям щодо співвідношення ГГС і ХГС [59]. Пропорція випадків ХГС була найвищою протягом воєнних 2023–2024 рр. (93,3–94,6%).

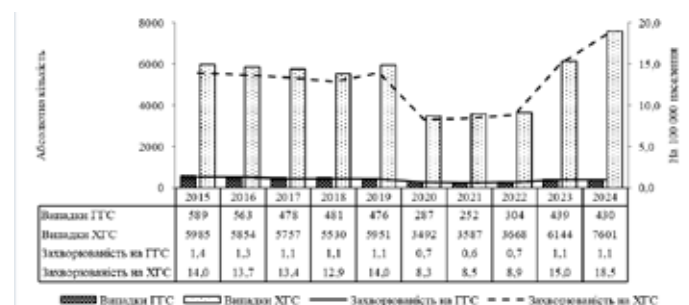


Рис. 2. Динаміка захворюваності та реєстрації випадків гепатиту С, 2015–2024 рр., Україна

За оцінками міжнародних експертів групи Polaris, станом на 2020 р. Україна мала один із найвищих рівнів поширеності віремічної HCV-інфекції (3,1%) з-поміж 110 країн або територій із середньою глобальною поширеністю РНК HCV 0,7% [60]. У 2022 р., за оцінками ВООЗ [10], наша країна посідала 8 місце в переліку з 15 країн, на які припадало дві третини світового тягара HCV-інфекції: Пакистан (17,8% від загальної кількості випадків ГС у світі), Індія (11,2%), Китай (8,1%), рф (5,4%), США (5%), Індонезія (2,8%), Нігерія (2,7%), Україна (2,5%), Узбекистан (2,2%), Бангладеш (2,1%), В'єтнам (1,8%), Ефіопія (1,4%), Мексика (1,4%), Бразилія (1,1%), Малайзія (1,0%). На кінець 2022 р. охоплення лікуванням усіх інфікованих HCV в Україні становило 4% (проти 20% у глобальному масштабі та 9% в Європейському регіоні ВООЗ), діагностикою – 11% (проти 36% та 29% відповідно); від HCV-інфекції та її ускладнень й наслідків у 2022 р. померли 6 732 громадянина нашої країни [10]. Додамо також, що Україна є у переліку 10 країн (США, Китай, рф, Індія, Україна, Італія, В'єтнам, Казахстан, Японія та Пакистан), на які припадає майже 80% усіх випадків інфікування HCV серед людей, які вживають ін'єкційні наркотики (ЛВІН) [10]. Завершуючи оглядовий блок із ГС, констатуємо, що наша країна, за експертними оцінками, сьогодні, на жаль, поки що не тільки не на шляху щодо досягнення цілей ліквідації ГС до 2030 р., а й до 2050 р. Як і ГВ, ГС асоціюють зі службою в армії. Серопревалентність HCV-інфекції серед військовослужбовців різних країн в окремі проміжки часу варіюється у широких межах (табл. 2).

Більш високі показники частоти виявлення Ab до HCV (AbHCV) характерні для країн з високою ендемічністю інфекції, вищою поширеністю практики ін'єкційного споживання наркотичних препаратів, а також для періоду бойових дій. Наприклад, у 80-х роках минулого століття у Південній Кореї частка ГС (на той час гепатит «ні-А, ні-В») від загальної суми вірусних гепатитів становила 3%, а в Західній Німеччині – 27% [27].

В Україні, за даними [55], при обстеженні військовослужбовців-донорів у 2003–2005 рр. частота виявлення AbHCV становила 2,6–4,5%, а за результатами роботи [56] – 1,5% при обстеженні військових донорів у 2007 р., що було вище, ніж наведені показники сербських дослідників (0,12%) [45] та серед донорів Мароко (0,24%) [46]. При обстеженні у 2003–2005 рр. військових за клінічними показаннями у 12–12,7% з них знаходили AbHCV, порівняно з частотою у 2,8–4,7% серед інших категорій обстежених [55]. Отже, відповідно до наведених матеріалів, серопревалентність ГС серед військовослужбовців (не донорів крові), які проходили лікування парентеральних вірусних гепатитів у військових госпіталях України, була вищою, ніж серед цивільного населення.

Під час проведення АТО у 2014–2015 рр. з-поміж обстежених 4 011 військовослужбовців, які отримували лікування з приводу хронічних вірусних гепатитів в інфекційних відділеннях госпіталів України, позитивний результат тестування на AbHCV було отримано для 7,5% осіб, і у жодного з них не було ознак гострого вірусного гепатиту [55].

За результатами досліджень, проведених у квітні 2022 р. (лабораторія епідеміології парентеральних вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції Інституту), серед 91 військовослужбовця, які брали безпосередню участь у

військових діях у складі бійців територіальної оборони (мешканці Києва та Київської області), у 4 (4,4%) були виявлені AbHCV, що на той час співпадало із серопревалентністю ГС серед чоловіків зів'язаного віку, які не відносились до визнаних груп ризику щодо інфікування парентеральними збудниками [неопубліковані дані].

Пильна увага до проблеми ГС серед військовослужбовців була привернута під час та після війни у В'єтнамі. Низкою досліджень було показано, що взагалі ветерани війн мають більшу поширеність HCV-інфекції, ніж люди, які не були ветеранами, і серйозним предиктором серопозитивності щодо AbHCV, окрім демографічних факторів, була військова служба у «в'єтнамську еру» [69].

В матеріалах Американського проекту Homefront (American Homefront Project), зазначено, що ветерани США війни у В'єтнамі більш ніж вдвічі частіше хворіють на ГС, ніж населення в цілому; маркери HCV-інфекції значно частіше зустрічаються серед ветеранів в'єтнамської епохи служби в армії, ніж серед ветеранів будь-якої іншої; з оціненої на 2019 р. кількості ветеранів В'єтнаму (~3,2 млн) 10% відсотків зараз інфіковані HCV [70, 71]. За даними [72] встановлено, що служба в епоху в'єтнамської війни була незалежним фактором ризику інфікування HCV (OR=2,1).

Результатами дослідження [73] встановлено, що серед обстежених ветеранів (n=2 985) із середнім віком 48,4 року (станом на 2000 р.), з яких 60% припадало на осіб у віці від 41 до 50 років, частота виявлення AbHCV становила 35%. Під час 1-денного перехресного дослідження у шести медичних центрах у справах ветеранів у Нью-Йорку (США, 2002 р.) серед 1 098 ветеранів, які погодились пройти тестування, серопоширеність HCV-інфекції склала 10,6% (8,7–12,4), рівень віремічної інфекції загалом дорівнював 8,2% (6,6–9,8), а з-поміж серопозитивних – 77,6%; у 24,8% осіб з AbHCV одночасно були знайдені Ab до ВІЛ (AbHIV) [72]. За результатами дослідження 2011 р. (США), поширеність AbHCV серед понад 2,8 млн ветеранів загалом становила 8,4% і варіювалася залежно від когорти народження: 1,7% для тих, хто народився до 1945 р., 10,3% – в період 1945–1965 рр. (період «бебі буму»), 1,1% – для тих, хто народився після 1965 р., з піком у 18,4% у тих, хто народився в 1954 р. Тобто частота виявлення AbHCV була найвищою серед тих, хто народився в період «бебі буму», значно нижчою серед тих, хто народився до 1945 року, і загалом найнижчою – серед тих, хто народився після 1965 р. [74]. У кількох дослідженнях пацієнтів Медичних центрів у справах ветеранів (США) було виявлено, що 8–9% пацієнтів мають AbHCV, а у деяких медичних центрах – 10–20% [75, 76], і найвищий рівень серопоширеності – серед ветеранів епохи В'єтнаму. У великому дослідженні, проведеному фахівцями Х'юстонського медичного центру у справах ветеранів (Техас, США), після ідентифікації всіх пацієнтів, інфікованих HBV, які були госпіталізовані протягом 1992–1999 рр., було встановлено, що 68,1% проти 33,0% пацієнтів служили у В'єтнамі; мали значно вищу поширеність інших інфекцій, що передаються через кров, включаючи ВІЛ-інфекцію (14,1% ↔ 3,0%), ГВ (22,4% ↔ 0,7%) та інші СЗІХ: ТВ (3,3% ↔ 1,3%) та ІПСШ, включаючи гонококову інфекцію (0,5% ↔ 0,1%), хламідіоз (1,6% ↔ 0,7%), сифіліс (2,0% ↔ 0,6%) та генітальний герпес (1,0% ↔ 0,3%); для ветеранів В'єтнаму ГС значною мірою асоціювався із ЦМВ-інфекцією, криптококозом, ТВ та ІПСШ [77].

Таблиця 2. Серологічна поширеність HCV-інфекції серед військовослужбовців у різних країнах світу

Роки	Країна	Контингент	Частота виявлення AbHCV, %	Додаткова інформація	Джерело
1990–ті	США	Військовослужбовців на борту кораблів, запланованих для розгортання в Південній Америці/Західній Африці та Середземномор'ї (n=2 072)	0,4		[35]
1997	США	Збірні зразки сироватки, випадковим чином відібрані серед військовослужбовців (n=10 000)	0,48	Новобранці <30 років – 0,1%; >=40 років – 3,0%; резервісти – 0,6%	[76]
2000	Греція	Особовий склад військового корабля (n=285)	0,4		[37]
2004	Індія	Новобранці віком 16–25 років (n=22 666)	0,44	Поширеність нижча, ніж в популяції.	[38]
2005	Іран	Поранені під час бойових дій Вартові Ісламської революції (n=563)	0,7		[40]
2007	Перу	Клінічно здорові військовослужбовці (n=3 343)	0,21	Низька поширеність	[42]
2007	Велика Британія	Новобранці (майже 14 000 залишкових зразків, взятих у новобранців для визначення групи крові)	0,06	Показники відповідали оцінкам щодо рівня інфікування населення	[43]
2005–2013	Сербія	Військовослужбовці-донори (155 479 донацій)	0,12	Зменшення в динаміці	[45]
2010–2011	Афганістан	Випадкова вибірка новобранців віком 18–35 років (n=4 750)	0,82	Поширеність подібна до такої ж в аналогічних вікових групах	[64]
2010–2012	Марокко	Військові донори крові віком 18–50 років (25 661 зразок)	0,24	Серопревалентність нижча, ніж серед цивільного населення та донорів	[46]
2013	Бразилія	Чоловіки-військові віком від 18 до 25 років (n=433)	0,7		[47]
2015	Ефіопія	Військовослужбовці-пацієнти госпіталю збройних сил Бахір Дар (n=403)	0,2		[33]
2013–2016	США	Військовослужбовці повітряних сил, новобранці-донори	0,007	Поширеність серед новобранців нижча, ніж серед старшого активного складу та цивільного населення	[48]
2016	Бразилія	Призовники (n=37 282)	0,28	Низька поширеність	[52]
2022 (квітень–серпень)	Ефіопія	Військовослужбовці у військових таборах у Центральному Гондарі, систематична випадкова вибірка (n=277)	3,3	Коінфекція HBV/HCV – 0,7%. Поширеність була вищою серед чоловіків (3,9%)	[53]

Ветеранами в'єтнамської ери визначають тих, хто перебував на дійсній службі між 1964 і 1975 рр. (інші джерела обмежують цей термін 1964–1973 рр.), і серед можливих факторів ризику, пов'язаних із передачею HCV, зокрема вказують на службу на Азійському театрі воєнних дій, оскільки у Південно-Східній Азії високий рівень поширеності ГС. Разом з цим, за оцінками, з понад 8,6 млн військовослужбовців США в'єтнамської ери 2,15 млн (24,9%) фактично служили у В'єтнамі і 1,6 млн брали участь в боях [78], отже, переважна більшість була за межами Південно-Східної Азії під час війни, і цей «територіальний» фактор, який, звісно, має епідемічне значення, не є основним.

Наступним чинником ризику вважають значні обсяги переливання крові пораненим. Наприклад, тільки з березня 1967 р. по червень 1969 р. у В'єтнамі було проведено 364 900 гемотрансфузій [79], і неухильно зростали потреби у цільній крові: менш ніж 100 одиниць на місяць у 1965 р. → 8000 одиниць у лютому 1966 р. → понад 30 000 одиниць у 1968 р. → 38 000 одиниць у лютому 1969 р. (пік) → менше 15 000 одиниць з лютого 1969 р. до середини 1970 р. [79]. За ретроспективними оцінками, щонайменше 10% з тих, кому переливали кров, могли отримати HCV-інфекцію, оскільки на той час у донорстві ще не проводився скринінг на маркери ГС. Разом з цим, завдяки швидкій евакуації і новітнім на той час технологіям, переливання крові сприяли високим показникам виживання поранених, яких, за оцінками налічувалось близько 300 тис. осіб [80]. Вже тоді були показані переваги переливання теплої свіжої цільної крові для поранених із небезпечними травмами, що супроводжуються кровотечею, яка загрожує життю, передусім в надзвичайних ситуаціях, при недоступності компонентної терапії, або якщо вона не корегує належним чином коагулопатію. У подальшому, під час війн в Афганістані та Ірані, коли екстрене переливання цільної крові було важливою складовою реанімаційної допомоги (використано більше 10 000 одиниць цільної крові із зміненими запобіжними заходами, які не відповідали рекомендаціям FDA), були показані переваги масивного переливання цільної крові в реанімаційних випадках, біологічні переваги такого підходу протидії летальній тріаді, що спостерігається у пацієнтів з кровотечею (коагулопатія, ацидоз і гіпотермія) [81, 82]. Зокрема показано, що у пацієнтів із травмою з геморагічним шоком стратегії реанімації, які включають переливання теплої свіжої цільної крові, можуть покращити 30-денне виживання, порівняно з тими, кому застосовували компонентну терапію [82]. Ретроспективними дослідженнями було оцінено рівень вірусних інфекцій серед реципієнтів «не схвалених FDA» гемотрансфузій і показано, що серед 475 реципієнтів, яких тестували на маркери HCV-інфекції, виявлений єдиний випадок ГС (0,21%), що міг бути наслідком переливання крові; серед 472, обстежуваних на ВІЛ, не було виявлено маркерів; з-поміж 469 військовослужбовців, тестованих на HBsAg, позитивний результат отриманий для 2 (0,43%) з них [83]. При дослідженні 2 831 зразку донорських одиниць цільної крові та еритроцитарної маси, перелитих в Іраку та Афганістані з травня 2003 р. по лютий 2006 р., з 3 з них (0,11%) в рекомбінантному імуноблоті були позитивні щодо AbHCV, жоден не був позитивним щодо маркерів ВІЛ та HBsAg [82]. У пізнішому дослідженні частоти піс-

лятрансфузійних інфекцій у військовослужбовців США на цьому театрі бойових дій, які отримували продукти крові, що не відповідають вимогам FDA, з 1 червня 2006 р. по 31 грудня 2012 р., визначено, що з-поміж 1 127 реципієнтів упродовж 12-місячного спостереження у 2 (0,18%) осіб був позитивний результат тестування на HBsAg, у 7 (0,62%) – AbHCV [84].

Серед ветеранів В'єтнаму на переливання крові як можливий фактор ризику щодо інфікування HCV вказували 3% осіб у дослідженні [73], а 2% – на історію переливань і внутрішньовенне вживання наркотиків водночас; у роботі [75] за показником OR (2,93) гемотрансфузії до 1992 р. також пов'язували з ГС; принаймні про один з двох традиційних факторів ризику (переливання крові або внутрішньовенне вживання наркотиків) повідомили 30,2% хронічно інфікованих HCV пацієнтів медичних центрів Департаменту у справах ветеранів (США) [69].

У теперішній час в арміях деяких країн світу гемотрансфузії все ще залишаються значимим фактором ризику інфікування HCV. Наприклад, серед військовослужбовців у військових таборах у центральному Гондарі (Ефіопія) у 9% виявлених хворих на ГС в анамнезі були гемотрансфузії [53].

Наступним фактором ризику визначається «медичний контакт» у широкому сенсі – від ризиків для хірургів, медичних сестер, парамедиків, екіпажів вертольотів та інших осіб, які брали участь в евакуації бійців, до безпосередніх контактів з кров'ю та/або іншими біосубстратами, що можуть містити інфекційний компонент (багато солдатів надавали допомогу пораненим безпосередньо на полі бою). Дійсно, контакт із зараженою кров'ю є одним з найбільш значущих факторів ризику щодо передачі HCV серед ветеранів [69]. Як незалежний фактор ризику інфікування HCV (OR=2,6) такі контакти розцінені у роботі [72].

Окремо розглядають татуювання, що здійснюються в неналежних умовах, як доведений ризик щодо інфікування HCV, про що, зокрема, говориться у дослідженні Департаменту охорони здоров'я та соціального забезпечення Барселони (Іспанія) (OR=6,2) [85]. Серед молодих дорослих чоловіків-новобранців на півдні Тайваню у 2,5% з тих, хто мав татуювання, визначались AbHCV і 11,3% – HBsAg, OR становив відповідно 1,38 та 5,0, порівняно з інфікованими військовослужбовцями без татуювання [86]. За даними [73], серед інфікованих HCV ветеранів (США) татуювання відмічались у 1% пацієнтів; у дослідженні [75] OR щодо історії татуювання та позитивного AbHCV-статусу дорівнював 2,93 (так само як і для історії вживання наркотиків, і для переливання крові в анамнезі). Загалом, роль татуювань у передачі HCV серед військовослужбовців не можна назвати однозначною, оскільки доволі часто фактичні дані з цього питання аналогічні як для військових, так і для цивільних, і багато в чому визначаються соціально-поведінковими детермінантами.

Найбільш значущим фактором передачі HCV традиційно вважають вживання заборонених наркотиків, і не тільки шляхом ін'єкцій, але й інтраназально, що характерно як для армійців, так і цивільних. Щодо цього штучного шляху передачі серед військових, то за даними [75] розрахований OR для ветеранів-ЛВІН (у минулому або на момент обстеження) дорівнював 2,93 (проти 2,68 для роботи медиком у бойових умо-

вах, 2,56 – для історії ув'язнення на понад 48 год. та 1,61 – для більше 15 сексуальних партнерів протягом усього життя), а в роботі [72] OR для вживання ін'єкційних наркотичних препаратів як незалежного фактору ризику інфікування HCV визначено як 35,6. Cheung R.C. повідомляє, що з-поміж серопозитивних ветеранів з ідентифікованими факторами ризику (лише 13,7% від загальної групи пацієнтів) внутрішньовенне споживання наркотиків не заперечували 81% [73].

Відомо, що «культура» наркотиків 1960–1970-х років в Америці та Західній Європі була важливим фактором поширення інфекцій, збудники яких передаються через кров. Зокрема, це серйозно вплинуло на американські війська, дислоковані, приміром, в Західній Німеччині [27, 87], континентальній частині США, а також у Південно-Східній Азії [87]. Щодо В'єтнаму, то серед дислокованих там військ суттєво зросло споживання героїну, і в 1970–1971 рр. його вживали приблизно 10–15% військовослужбовців (але 11% вживали героїн ще до приїзду у В'єтнам). При цьому у В'єтнамі героїн переважно курили: за даними 1971 р. – 90–95% споживачів проти 5–10% ЛВІН, тоді як серед ветеранів з ГС, які проходили службу після В'єтнаму, вже 42,2% були ЛВІН [87]. Автори роботи [88] за результатами опитування 1975 р. підтвердили такі гіпотези: 1) ветерани В'єтнаму належали до групи підвищеного ризику зловживання наркотиками, будучи молодшими за віком та переважно чоловіками, і 2) ветерани В'єтнаму мали високі показники ремісії від зловживання наркотиками невдовзі після повернення до США.

Узагальнюючи дані літератури, можна констатувати, що ГС є поширеним серед ветеранів, передусім бойових дій. Факторами ризику є споживання ін'єкційних наркотиків, переливання крові, татуювання, бойова медична робота, ув'язнення, численні сексуальні партнери і незахищені статеві стосунки, старший вік, нижчий дохід, зловживання алкоголем, інші асоціальні фактори життя. Зараження HCV тісно пов'язане з традиційними факторами ризику інфікування та меншою мірою – з ризиком, пов'язаним з бойовими діями. ГС у військовослужбовців з девіантною поведінкою (як і серед цивільних) часто асоціюється з інфікуванням іншими вірусами, що передаються через кров (HBV, ВІЛ) та/або ІПСШ [72, 73, 75, 76]. Серед військовослужбовців, які служили наприкінці 90-х років минулого століття і пізніше, ризик інфікування HCV нижчий, ніж показаний у дослідженнях з ветеранами, та ніж серед цивільного населення віком <40 років при зіставних генотипах вірусу; одне з пояснень – рідше вживання ін'єкційних наркотиків через обов'язкове тестування на заборонені наркотики перед призовом і під час військової служби [76, 88]. Багато військових з HCV-інфекцією, які брали безпосередню участь у бойових діях на різних фронтах, мають кілька факторів ризику щодо інфікування.

Попередньо оцінити можливі ризики інфікування HCV серед військовослужбовців в Україні можна за результатами клініко-діагностичних досліджень, наведених в роботі [57]. Зокрема, у 48,5% військовослужбовців з числа активного бойового складу ВСУ, які проходили лікування у клініці інфекційних захворювань НВМКЦ «ГВКГ» у 2022–2023 рр. з приводу гострого вірусного гепатиту і яким був встановлений діагноз ГГС (n=33, середній вік – 37 років), мали в анамнезі мінно-вибухову травму, 24,2% – вогнепальне поранення,

15,2% не заперечували ін'єкції наркотиків; у 15,2% хворих захворювання на ГС було виявлено під час проходження ВЛК. Результатами подальшого дослідження щодо ХГС авторами було встановлено, що серед військовослужбовців, які проходили обстеження та стаціонарне лікування хронічних гепатитів у НВМКЦ «ГВКГ» (n=116) та в Клініці Інституту (n=112) в період 2022–2023 рр., 71,6% мали діагноз ХГС, у 3,45% ХГС був у поєднанні з ХГВ, коінфекція HCV/ВІЛ – у 7,76%, 51,8% військовослужбовців із ХГС перебували на медичному обліку з приводу захворювання до госпіталізації. Результатами опитування встановлено, що 16,9% хворих мали поранення, 42,2% надавалась інвазивна медична допомога за останні 3 роки, 19,3% – стоматологічна, у 12,05% хворих були татуювання, 2,4% зловживали алкоголем, 6,02% – вживали ін'єкційні наркотики, у 4,8% упродовж 3-х попередніх років до госпіталізації були гемотрансфузії, 8,4% мали контакт із кров'ю поранених. З-поміж коінфікованих HCV/ВІЛ на обліку до госпіталізації перебували 66,7% хворих, історію вживання наркотиків та інвазивну медичну допомогу зазначили по 44,4% з них, 55,6% мали татуювання, 11,1% – супутні ІПСШ [58]. Таким чином, більшість хворих на ХГС були діагностовані і перебували на відповідному обліку до госпіталізації та мали фактори ризику інфікування збудниками з парентеральним механізмом передачі, характерним для загального населення, що кореспондується з наведеними вище даними літератури.

Висновки.

Попри багаторічну розробку проблеми та наявні досягнення в галузі профілактики інфекційних хвороб, СЗІХ залишаються серйозним медико-соціальним тягарем для військовослужбовців багатьох країн світу, зокрема України.

Військовослужбовці належать до груп високого ризику інфікування збудниками, що передаються через кров та статевим шляхом (HBV-, HCV-, ВІЛ-інфекція, ІПСШ). Широкомасштабне вторгнення рф в Україну значно підвищує ці ризики через такі тригери, як часті контакти з кров'ю, поранення й травмування, утруднена можливість дотримання універсальних запобіжних заходів та режимів асептики/антисептики під час надання або отримання медичної допомоги у польових умовах тощо.

Література

1. Goniewicz K., Burkle F. M., Horne S., Borowska-Stefańska M., Wiśniewski S., Khorram-Manesh A. The influence of war and conflict on infectious disease: A rapid review of historical lessons we have yet to learn. *Sustainability*. 2021; 13(19):10783. <https://doi.org/10.3390/su131910783>.
2. Hammer C. C., Brainard J., Hunter P. R. Risk factors and risk factor cascades for communicable disease outbreaks in complex humanitarian emergencies: a qualitative systematic review. *BMJ Glob Health*. 2018;3(4):e000647. doi: 10.1136/bmjgh-2017-000647.
3. Marou V., Vardavas C. I., Aslanoglou K., Nikitara K., Plyta Z. et al. The impact of conflict on infectious disease: a systematic literature review. *Confl Health*. 2024; 18(1):27. doi: 10.1186/s13031-023-00568-z.
4. Biselli R., Nisini R., Lista F., Autore A., Lastilla M. et al. A Historical Review of Military Medical Strategies for Fighting Infectious Diseases: From Battlefields to Global Health. *Biomedicine*. 2022; 10(8):2050. doi: 10.3390/biomedicine10082050.
5. Connolly M. A., Heymann D. L. Deadly comrades: war and infectious diseases. *Lancet*. 2002; 360 Suppl: s23– s24. doi:

- 10.1016/s0140-6736(02)11807-1.
6. Uwishema O., Sujanamulk B., Abbass M., Fawaz R., Javed A. et al. Russia-Ukraine conflict and COVID-19: a double burden for Ukraine's healthcare system and a concern for global citizens. *Postgrad Med J.* 2022; 98(1162):569–571. doi: 10.1136/postgradmedj-2022-141895.
7. Haque U., Naeem A., Wang S., Espinoza J., Holovanova I. et al. The human toll and humanitarian crisis of the Russia-Ukraine war: the first 162 days. *BMJ Glob Health.* 2022; 7(9):e009550. doi: 10.1136/bmjgh-2022-009550.
8. Smallman-Raynor M. R., Cliff A. D. Impact of infectious diseases on war. *Infect Dis Clin North Am.* 2004; 18(2):341–368. doi: 10.1016/j.idc.2004.01.009.
9. World Health Organization (WHO). Hepatitis B. Key facts [Internet]. Geneva: WHO; 2024. Last Reviewed: Apr 9, 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
10. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. Geneva: World Health Organization; 2024. WHO: Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; 2024. 239 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672>.
11. Rehman S. T., Rehman H., Abid S. Impact of coronavirus disease 2019 on prevention and elimination strategies for hepatitis B and hepatitis C. *World J Hepatol.* 2021;13(7):781–789. doi: 10.4254/wjh.v13.i7.781.
12. Kondili L. A., Buti M., Riveiro-Barciela M., Maticic M., Negro F. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on hepatitis B and C elimination: An EASL survey. *JHEP Rep.* 2022; 4(9):100531. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100531.
13. World Health Organization. European Region. Hepatitis B in the WHO European Region – factsheet. WHO; 2022. Last Reviewed: Aug 17, 2022. Available from: <https://www.who.int/andorra/publications/m/item/hepatitis-b-in-the-who-european-region-factsheet-july-2022>.
14. Serheieva T. A., Zadornozhna V. I., Bugaienko N. S. Features of the epidemic process of hepatitis B in Ukraine during the COVID-19 epidemic and the state of martial. *Infectious Diseases – Infektsiyni Khvoroby.* 2024; (2):13–29. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2024.2.14609>.
15. Simmonds P. The origin and evolution of hepatitis viruses in humans. *J Gen Virol.* 2001; 82(Pt 4):693–712. doi: 10.1099/0022-1317-82-4-693. PMID: 11257174.
16. Faria N. R., Rambaut A., Suchard M. A., Baele G., Bedford T. et al. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science.* 2014; 346(6205):56–61. doi: 10.1126/science.1256739.
17. Findlay G. M., MacCallum F. O. Note on Acute Hepatitis and Yellow Fever Immunization. *Tran Roy Soc Trop Med & Hyg.* 1937; 31(3):297–308.
18. Jaundice Following Yellow Fever Vaccination. *JAMA.* 1942;119(14):1110. doi:10.1001/jama.1942.02830310044012.
19. Thomas R. E., Lorenzetti D. L., Spragins W. Mortality and morbidity among military personnel and civilians during the 1930s and World War II from transmission of hepatitis during yellow fever vaccination: systematic review. *Am J Public Health.* 2013; 103(3):e16–29. doi: 10.2105/AJPH.2012.301158.
20. Turner R. H., Snavey J. R., Grossman E. B., Buchanan R. N., Foster S. O. Some clinical studies of acute hepatitis occurring in soldiers after inoculation with yellow fever vaccine, with especial consideration of severe attacks. *Ann Int Med.* 1942; 20:193–218.
21. Seeff L. B., Beebe G. W., Hoofnagle J. H., Norman J. E., Buskell-Bales Z. et al. A serologic follow-up of the 1942 epidemic of post-vaccination hepatitis in the United States Army. *N Engl J Med.* 1987; 316(16):965–70. doi: 10.1056/NEJM198704163161601.
22. Beattie J., Marshall J. Aetiology of Post-arsphenamine Jaundice. *Br Med J.* 1944; 1(4346):547–50. doi: 10.1136/bmj.1.4346.547.
23. Havens W. P. Jr. The military importance of viral hepatitis. *US Armed Forces Med J.* 1952; 3(7):1013–22. PMID: 14942950.
24. Brewer T. G., Oetgen W. J., Dunn M. A., Johnson L. F. Hepatitis B in United States soldiers in Korea. *South Med J.* 1980; 73(12):1568–9. doi: 10.1097/00007611-198012000-00008.
25. Aronson N. E., Palmer B. F. Acute viral hepatitis in American soldiers in Korea. *South Med J.* 1988; 81(8):949–51. doi: 10.1097/00007611-198808000-00003.
26. Cates W. Jr., Warren J. W. Hepatitis B in Nuremberg, Germany. Epidemiology of a drug-associated epidemic. Among US Army soldiers. *JAMA.* 1975 Dec 1;234(9):930–4. doi: 10.1001/jama.
27. Lemon S. M., Lednar W. M., Bancroft W. H., Cannon H. G., Benenson M. et al. Etiology of viral hepatitis in American soldiers. *Am J Epidemiol.* 1982 Sep;116(3):438–50. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113428.
28. Grabenstein J. D., Pittman P. R., Greenwood J. T., Engler R. J. Immunization to protect the US Armed Forces: heritage, current practice, and prospects. *Epidemiol Rev.* 2006;28:3–26. doi: 10.1093/epirev/mxj003.
29. Scott P. T., Niebuhr D. W., McGready J. B., Gaydos J. C. Hepatitis B immunity in United States military recruits. *J Infect Dis.* 2005; 191(11):1835–41. doi: 10.1086/429965.
30. Scott P. T., Cohen R. L., Brett-Major D. M., Hakre S., Malia J. A. et al. Hepatitis B seroprevalence in the U.S. military and its impact on potential screening strategies. *Mil Med.* 2020 Sep 18;185(9–10):e1654–e1661. doi: 10.1093/milmed/usaa131.
31. Armed Forces Health Surveillance Center (AFHSC). Viral hepatitis B, active component, U.S. Armed Forces, 2000–2010. *MSMR.* 2011 Aug;18(8):5–9.
32. Stahlman S., Williams V. F., Oetting A. A. Viral hepatitis B, active component, U.S. Armed Forces, 2007–2016. *MSMR.* 2017; 24(5):6–11.
33. Birku T., Gelaw B., Moges F., Assefa A. Prevalence of hepatitis B and C viruses infection among military personnel at Bahir Dar Armed Forces General Hospital, Ethiopia. *BMC Res Notes.* 2015 Dec 1;8:737. doi: 10.1186/s13104-015-1719-2. PMID: 26625733; PMCID: PMC4666071.
34. D'Amelio R., Matricardi P. M., Biselli R., Stroffolini T., Mele A. et al. Changing epidemiology of hepatitis B in Italy: Public health implications. *Am. J. Epidemiol.* 1992;135:1012–1018. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116395.
35. Hawkins R. E., Malone J. D., Cloninger L. A., Rozmajzl P. J., Lewis D. et al. Risk of viral hepatitis among military personnel assigned to US Navy ships. *J Infect Dis.* 1992 Apr;165(4):716–9. doi: 10.1093/infdis/165.4.716.
36. Beste L. A., Ioannou G. N., Chang M. F., Forsberg C. W., Korpak A. M. et al. Prevalence of Hepatitis B Virus Exposure in the Veterans Health Administration and Association With Military-Related Risk Factors. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr;18(4):954–962.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.056.
37. Mazokopakis E., Vlachonikolis J., Philalithis A., Lionis C. Seroprevalence of hepatitis A, B and C markers in Greek warship personnel. *Eur J Epidemiol.* 2000;16(11):1069–72. doi: 10.1023/a:1010857128629.
38. Singh M., Kotwal A., Gupta R. M., Adhya S., Chatterjee K., Jayaram J. Sero-Epidemiological and Behavioural Survey of HIV, HBV and HCV amongst Indian Armed Forces Trainees. *Med. J. Armed Forces India.* 2010;66:50–54. doi: 10.1016/S0377-1237(10)80093-0.
39. German V., Giannakos G., Kopterides P., Liaskonis K., Falagas M. E. Serologic indices of hepatitis B virus infection in military recruits in Greece (2004–2005). *BMC Infect Dis.* 2006 Nov 14;6:163. doi: 10.1186/1471-2334-6-163.
40. Alavian S., Rajai M., Arab M. et al. Viral hepatitis in Iranian armed forces: prevalence of HBV and HCV in the wounded-in-action (WIA). *Hepat Mon.* 2005;5(4):129–131.
41. Altay T., Uskun E., Akcam F. Z. Seroprevalence of hepatitis B surface antigen and its correlation with risk factors among new recruits in Turkey. *Braz J Infect Dis.* 2012; 16(4):339–44. doi: 10.1016/j.bjid.2012.06.003.
42. Chacaltana A., Espinoza J. Seroprevalencia de la infección factores de riesgo para hepatitis B y C en personal militar sano. *Rev Gastroenterol Peru.* 2008; 28(3):217–25.
43. Brown A. E., Ross D. A., Simpson A. J., Erskine R. S., Murphy G. et al. Prevalence of markers for HIV, hepatitis B and hepatitis C infection in UK military recruits. *Epidemiol Infect.* 2011 Aug;139(8):1166–71. doi: 10.1017/S0950268810002712.
44. Al-Thaqafy M. S., Balkhy H. H., Memish Z., Makhdom Y. M., Ibrahim A. et al. Hepatitis B virus among Saudi National Guard personnel: seroprevalence and risk of exposure. *J Infect Public Health.* 2013; 6(4):237–45. doi: 10.1016/j.jiph.2012.12.006.
45. Vučetić D., Kecman G., Ilić V., Balint B. Blood donors' positivity for transfusion-transmissible infections: The Serbian Military Medical Academy experience. *Blood Transfus.* 2015;13:569–575. doi: 10.2450/2015.0314-14.
46. Uwingabiye J., Zahid H., Unyendje L., Hadeef R. Séroprévalence des marqueurs viraux sur les dons du sang au Centre de Transfusion Sanguine, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat [Seroprevalence of viral markers among blood donors at the Blood Donor Center of Mohammed V Military Teaching Hospital of Rabat, Morocco] *Pan Afr. Med. J.*

- 2016;25:185. doi: 10.11604/pamj.2016.25.185.6266.
47. Villar L. M., Ó K. M., Scalioni L. P., Cruz H. M., Portilho M. M. et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infections among military personnel. *Braz J Infect Dis*. 2015; 19(3):285–90. doi: 10.1016/j.bjid.2015.02.002.
48. Taylor D. F., Cho R. S., Okulicz J. F., Webber B. J., Gancayco J. G. Brief report: Prevalence of hepatitis B and C virus infections in U.S. Air Force basic military trainees who donated blood, 2013–2016. *MSMR*. 2017 Dec;24(12):20–22.
49. Diop M., Diouf A., Seck S. M., Lo G., Ka D. et al. Prévalence de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B et facteurs associés chez des militaires sénégalais envoyés en mission au Darfour. *Pan Afr Med J*. 2017 Mar 15;26:154. doi: 10.11604/pamj.2017.26.154.11594.
50. Ndiaye A. A., Fall I. S., Lo G., Seck S. M., Tall A. B. et al. HBsAg seroprevalence among Senegalese militaries. *Mil Med Res*. 2015 Feb 24;2:5. doi: 10.1186/s40779-015-0032-7.
51. Wang T., Dai Y., Lu W., Zhou H., Chen Y. et al. An epidemiological survey of HBV infection and low-level HBsAg in military camps in eastern China. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(38):e12201. doi: 10.1097/MD.00000000000012201.
52. da Motta L. R., Adami A. G., Sperhake R. D., Kato S. K., Paganella M. P. et al. Hepatitis B and C prevalence and risk factors among young men presenting to the Brazilian Army: A STROBE-compliant national survey-based cross-sectional observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Aug;98(32):e16401. doi: 10.1097/MD.00000000000016401.
53. Abebe A. D., Assefa M., Belete D., Ferede G. Seroprevalence of Hepatitis B and C Viruses and Their Associated Factors Among Military Personnel at Military Camps in Central Gondar, Ethiopia: A Cross-Sectional Study. *Infect Drug Resist*. 2024 Apr 11;17:1407–1417. doi: 10.2147/IDR.S455562.
54. Kupcinskas L., Petrauskas D., Petrenkiene V., Saulius K. Prevalence of hepatitis B virus chronic carriers and risk factors for hepatitis B virus infection among Lithuanian army soldiers. *Mil Med*. 2007; 172(6):625–7. doi: 10.7205/milmed.
55. Трихліб В. І., Грушкевич В. В., Сморгунова В. Ф., Рихальська К. С., Марущенко К. Ю. та ін. Парентеральні вірусні гепатити у військовослужбовців. Всеукраїнська науково-практична конференція «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: Сучасні аспекти». Суми; 2016: 187–190. Trykhlіb V. I., Hrushkevych V. V., Smorhunova V. F., Rykhalska K. S., Marushchenko K. Iu. ta in. Parenteralni virusni hepatyty u viiskovosluzhbovtiv. Vseukrainska naukovo-praktychna konferentsiia «Infektsiini khvoroby v praktytsi likaria-internista: Suchasni aspekty». Sumy; 2016: 187–190.
56. Сергеева Т. А. Характеристика епідемічного процесу гепатитів В і С в Україні в сучасних умовах і система епідеміологічного нагляду: дис. ... докт. мед. наук. К., 2008, 331 с. Serheieva T. A. Kharakterystyka epidemichnoho protsesu hepatytiv V i S v Ukraini v suchasnykh umovakh i systema epidemiolohichnoho nahliadu. [Dissertation]. K., 2008, 331.
57. Trykhlіb V. I., Hrushkevych V. V., Savitskyi V. L., Boklan Y. O., Burakova T. V. et al. Acute viral hepatitis in military personnel during active hostilities with Russia. *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2024; 5(1):78–85. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2024.1\(5\)-078](https://doi.org/10.46847/ujmm.2024.1(5)-078).
58. Trykhlіb V. I., Fedorchenko S. V., Osyodlo G. V., Ponimatchenko S. L., Martynovych T. L. et al. Chronic viral hepatitis among servicemen during ATO/JFO. *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2024; 5(2):90–101. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2024.2\(5\)-090](https://doi.org/10.46847/ujmm.2024.2(5)-090).
59. World Health Organisation. Hepatitis C. Key facts. WHO; 2024. Last Reviewed: April 9, 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
60. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022; 7(5):396–415. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00472-6.
61. Nelson K. E., Rangsin R. The Importance of Military Conscripts for Surveillance of Human Immunodeficiency Virus Infection and Risk Behavior in Thailand. *Curr HIV Res*. 2017;15(3):161–169. doi: 10.2174/1570162X15666170517120211.
62. Grillo M., Tran B. R., Tamoufe U., Djoko C. F., Saylors K. et al. HIV and Syphilis Prevalence and Associated Risks in the Cameroonian Armed Forces. *Curr HIV Res*. 2017;15(2):137–145. doi: 10.2174/1570162X15666170517102327.
63. Anastario M., Manzanero R., Blanco R., Reyes E., Jaramillo R. et al. HIV infection, sexual risk behaviour and condom use in the Belize defense force. *Int J STD AIDS*. 2011 Feb;22(2):73–9. doi: 10.1258/ijisa.2010.010274.
64. Todd C. S., Nasir A., Mansoor G. F., Sahibzada S. M., Jagodzinski L. L. et al. Cross-sectional assessment of prevalence and correlates of blood-borne and sexually-transmitted infections among Afghan National Army recruits. *BMC Infect Dis*. 2012; 12:196. doi: 10.1186/1471-2334-12-196.
65. Courtney L. P., Goco N., Woja J., Farris T., Cumiskey C. et al. HIV prevalence and behavioral risk factors in the Sudan People's Liberation Army: Data from South Sudan. *PLoS One*. 2017 Nov 21;12(11):e0187689. doi: 10.1371/journal.pone.0187689.
66. Djibo D. A., Sahr F., McCutchan J. A., Jain S., Araneta M. R. G. et al. Prevalence and Risk Factors for Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Syphilis Infections Among Military Personnel in Sierra Leone. *Curr HIV Res*. 2017;15(2):128–136. doi: 10.2174/1570162X15666170517101349.
67. Sperhake R. D., da Motta L. R., Kato S. K., Vanni A. C., Paganella M. P. et al. HIV prevalence and sexual behavior among young male conscripts in the Brazilian army, 2016. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May;97(1S Suppl 1):S25–31. doi: 10.1097/MD.00000000000009014.
68. Congressional Research Service. HIV/AIDS in the Military. Last update: March 21, 2023. Available from: <https://crsreports.congress.gov/product/pdf/IF/IF11238>.
69. Dominitz J. A., Boyko E. J., Koepsell T. D., Heagerty P. J., Maynard C. et al. Elevated prevalence of hepatitis C infection in users of United States veteran's medical centers. *Hepatology*. 2005 Jan;41(1):88–96. doi: 10.1002/hep.20502.
70. American Homefront Project. Hepatitis C is more common in Vietnam vets, but nobody is sure why. 2018. Available from: <https://americanhomefront.wunc.org/2018-03-13/hepatitis-c-is-more-common-in-vietnam-vets-but-nobody-is-sure-why>.
71. Veterans of Foreign Wars. Vietnam Vets at Highest Risk for Hepatitis C. Sep 16, 2019. Available from: <https://www.vfw.org/media-and-events/latest-releases/archives/2019/9/vietnam-vets-at-highest-risk-for-hepatitis-c>.
72. Bräu N., Bini E. J., Shahidi A., Aytaman A., Xiao P. et al. Prevalence of hepatitis C and coinfection with HIV among United States veterans in the New York City metropolitan area. *Am J Gastroenterol*. 2002 Aug;97(8):2071–8. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05924.x.
73. Cheung R. C. Epidemiology of hepatitis C virus infection in American veterans. *Am J Gastroenterol*. 2000 Mar;95(3):740–7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.01854.x.
74. Backus L. I., Belperio P. S., Loomis T. P., Yip G. H., Mole L. A. Hepatitis C virus screening and prevalence among US veterans in Department of Veterans Affairs care. *JAMA Intern Med*. 2013 Sep 9;173(16):1549–52. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.8133.
75. Briggs M. E., Baker C., Hall R., Gaziano J. M., Gagnon D. et al. Prevalence and risk factors for hepatitis C virus infection at an urban Veterans Administration medical center. *Hepatology*. 2001 Dec;34(6):1200–5. doi: 10.1053/jhep.2001.29303.
76. Hyams K. C., Riddle J., Rubertone M., Trump D., Alter M. J. et al. Prevalence and incidence of hepatitis C virus infection in the US military: A seroepidemiologic survey of 21,000 troops. *Am. J. Epidemiol*. 2001; 153:764–770. doi: 10.1093/aje/153.8.764.
77. El-Serag H. B., Anand B., Richardson P., Rabeneck L. Association between hepatitis C infection and other infectious diseases: a case for targeted screening? *Am J Gastroenterol*. 2003 Jan;98(1):167–74. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07176.x.
78. Horne A. D. The wounded generation: America after Vietnam. Prentice Hall Direct, 1981: 266 p.
79. Neel S. Medical support of the U.S. Army in Vietnam '65-70. Washington: Department of the Army; 1973: 155. Available from: <https://achh.army.mil/history/book-vietnam-medicalsupport-chapter9>.
80. Anderson D. A. Veterans Notes column: More than 300,000 veterans were wounded during the Vietnam War. *Wadena Pioneer Journal and Forum Communications Company*; April 28, 2023. Available from: <https://www.wadenapij.com/opinion/columns/veterans-notes-column-more-than-300-000-veterans-were-wounded-during-the-vietnam-war>.
81. Spinella P. C. Warm fresh whole blood transfusion for severe hemorrhage: U.S. military and potential civilian applications. *Crit Care Med*. 2008 Jul;36(7 Suppl):S. 340–5. doi: 10.1097/CCM.0b013e31817e2ef9.
82. Spinella P. C., Perkins J. G., Grathwohl K. W., Beekley A. C., Holcomb J. B. Warm fresh whole blood is independently associated with

- improved survival for patients with combat-related traumatic injuries. *J Trauma*. 2009 Apr;66(4 Suppl):S69-76. doi: 10.1097/TA.0b013e31819d85fb.
83. Hakre S., Peel S. A., O'Connell R. J., Sanders-Buell E. E., Jagodzinski L. L. et al. Transfusion-transmissible viral infections among US military recipients of whole blood and platelets during Operation Enduring Freedom and Operation Iraqi Freedom. *Transfusion*. 2011 Mar;51(3):473-85. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02906.x.
 84. Ballard T., Rohrbeck P., Kania M., Johnson L. A. Transfusion-transmissible infections among U.S. military recipients of emergently transfused blood products, June 2006-December 2012. *MSMR*. 2014 Nov;21(11):2-6.
 85. Domínguez A., Bruguera M., Vidal J., Plans P., Salleras L. Community-based seroepidemiological survey of HCV infection in Catalonia, Spain. *J Med Virol*. 2001 Dec;65(4):688-93. doi: 10.1002/jmv.2091.
 86. Shi M. D., Lee S. Y., Lee Y. B. Increased risk of viral hepatitis in Taiwanese male conscriptees with tattoos. *Mil Med*. 2007 May;172(5):539-40. doi: 10.7205/milmed.172.5.539.
 87. MacPherson M. Long Time Passing: Vietnam and the Haunted Generation. *Sceptre*, 1988: 663.
 88. Boscarino J. Current drug involvement among Vietnam and non-Vietnam veterans. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1979;6(3):301-12. doi: 10.3109/00952997909001720.

Відомості про авторів:

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

Мартинівич Т. Л. — к. мед. н. старший науковий співробітник, заступниця директора з лікувальної роботи, старший науковий співробітник, відділу вірусних гепатитів та СНІДу ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України». ORCID: 0000-0002-3046-7993

Кислих О. М. — науковий співробітник лабораторії епідеміології інфекційних хвороб ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України». ORCID: 0009-0003-7387-2109

Марциновська В. А. — к. мед. н., старший науковий співробітник лабораторії епідеміології інфекційних хвороб ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України». ORCID: 0000-0001-8283-0179

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

Нгуєн І. В. — науковий співробітник, завідувачка відділу науково-організаційної діяльності та міжнародних зв'язків ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України». ORCID: 0009-0005-0750-5452

Григорівич К. О. — завідувачка науково-консультативною поліклінікою ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».

Афанасьєва Г. І. — лікарка-інфекціоністка науково-консультативної поліклініки ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».

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

Коломійчук Л. А. — завідувачка відділення СНІДу ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».

Information about the authors:

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

Martynovych T. L. — candidate of medical sciences, senior researcher, deputy director for medical work, senior researcher, department of viral hepatitis and AIDS, SI «The L. V. Hromashevskiy Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS of Ukraine». ORCID: 0000-0002-3046-7993

Kyslykh O. M. — researcher at the laboratory of epidemiology of infectious diseases, SI «The L. V. Hromashevskiy Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS of Ukraine». ORCID: 0009-0003-7387-2109

Martynovska V. A. — candidate of medical sciences, senior researcher at the laboratory of epidemiology of infectious diseases, SI «The L. V. Hromashevskiy Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS of Ukraine». ORCID: 0000-0001-8283-0179

Maksymenko O. V. — candidate of biological sciences, senior researcher at the laboratory of epidemiology of infectious diseases, SI «The L. V. Hromashevskiy Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS of Ukraine». ORCID: 0009-0004-3566-2124

Nguyen I. V. — researcher, head of the department of scientific and organizational work and international relations, SI «The L. V. Hromashevskiy Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS of Ukraine». ORCID: 0009-0005-0750-5452

Hryhorovych K. O. — head of the scientific-consultative polyclinic, SI «The L. V. Hromashevskiy Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS of Ukraine».

Afanasieva H. I. — infectious disease specialist, scientific-consultative polyclinic, SI «The L. V. Hromashevskiy Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS of Ukraine».

Klymenko Zh. B. — candidate of medical sciences, senior researcher, department of viral hepatitis and AIDS, SI «The L. V. Hromashevskiy Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS of Ukraine». ORCID: 0000-0002-3160-7740

Kolomiichuk L. A. — head of the AIDS department, SI «The L. V. Hromashevskiy Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS of Ukraine».

ОЦІНКА ВПЛИВУ ЗАБРУДНЕННЯ АТМОСФЕРНОГО ПОВІТРЯ НА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ ОКРЕМИМИ ІНФЕКЦІЙНИМИ ХВОРОБАМИ, ЩО ПОШИРЮЮТЬСЯ ПОВІТРЯНО- КРАПЕЛЬНИМ ШЛЯХОМ ЗА ПЕРІОД 2015–2024 РР. В УКРАЇНІ

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

Актуальність. Забруднення довкілля (здебільшого оксидами сірки, азоту і карбону, сажею та суспендованими твердими частками (СТЧ)) внаслідок техногенних процесів є однією з найсерйозніших загроз для здоров'я населення у світі та Україні. Відомо, що брудне атмосферне повітря завдає шкоди багатьом органам і системам організму, особливо дихальній та серцево-судинній системам людини. Вплив факторів навколишнього середовища, включаючи забруднювачі повітря, може позначитися на імунній системі людини та її здатності обмежувати поширення інфекційних агентів, зокрема вірусів. Останніми роками низка досліджень показала, що існує зв'язок між забрудненням повітря дрібнодисперсним пилом, а саме: СТЧ з розміром від 2,5 мкм до 10 мкм (PM₁₀), суспендованими твердими частками з діаметром менше 2,5 мкм (PM_{2,5}) і респіраторними інфекціями. Відтак, важливо оцінити чи залежить захворюваність інфекціями, що мають повітряно-крапельний механізм передачі, насамперед кір, краснуха, епідемічний паротит (ЕП) та інші інфекції верхніх дихальних шляхів (ВДШ) в Україні від забруднення повітря викидами стаціонарних та пересувних джерел, серед іншого пилом, або СТЧ, зокрема PM_{2,5}.

Матеріали і методи. Матеріали отримані з різних джерел медичної статистики (офіційної статистики МОЗ України, інших міністерств і відомств, зокрема матеріали річних звітів МОЗ України, Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України» (ЦГЗ), Центру медичної статистики МОЗ України, наукових, літературних джерел). Статистичну обробку результатів дослідження здійснено за допомогою програмного забезпечення Excel.

Результати та обговорення. Було проаналізовано матеріали щодо можливого зв'язку між захворюваністю на кір, краснуху, ЕП, гострі інфекції ВДШ (ГВДШ) та викидами забруднюючих речовин в атмосферне повітря країни за 2015–2021 рр. Зокрема, виявлено прямий сильний зв'язок ($r=0,83$) та прямий зв'язок середньої сили ($r=0,61$) між забруднювачами повітря (кг/людина) і рівнями захворюваності на ЕП і краснуху (відповідно) протягом 7 років. При аналізі вищезазначених взаємозв'язків за регіонами України виявлена пряма сильна кореляційна залежність між захворюваністю на ЕП та викидами забруднюючих речовин в Дніпропетровській ($r=0,99$), Запорізькій ($r=0,83$) і Чернігівській ($r=0,85$) областях. Натомість, не було зафіксовано подібної залежності між захворюваністю на кір та ГВДШ та обсягами викидів у повітря ($r=-0,19$; $0,18$ відповідно).

Надалі для встановлення лінійної залежності між обсягами викидів речовин у вигляді суспендованих твердих частинок (кг на особу) та відповідними рівнями захворюваності за той самий період були розраховані коефіцієнти кореляції. Встановлено прямі зв'язки сильної та помірної сили між показниками захворюваності на ЕП та краснуху (відповідно $r=0,89$ і $r=0,66$) та рівнем забруднення повітря СТЧ протягом періоду спостереження. Водночас між показниками захворюваності на кір і ГВДШ та обсягами викидів СТЧ у повітря виявлено слабкі зв'язки різноспрямованої дії (відповідно $r=-0,01$ і $r=0,19$). За нашими даними, в Закарпатській та Івано-Франківській областях обсяги викидів СТЧ мали прямий вплив помірної сили на показники захворюваності на кір (відповідно $r=0,75$ і $r=0,71$); в м. Київ за цей період виявлено тісний кореляційний зв'язок між захворюваністю на ГВДШ та релевантними обсягами забруднення СТЧ.

Було досліджено можливий взаємозв'язок між показниками захворюваності та концентрацією PM_{2,5} за визначений проміжок часу. Встановлено, що протягом 2015–2021 рр. кількість PM_{2,5} на 1 особу у повітрі мала прямий вплив середньої сили на показники захворюваності населення на ЕП ($r=0,37$) і на ГВДШ ($r=0,32$). Залежність між показниками захворюваності на кір і краснуху та обсягами PM_{2,5} оцінена як зворотній вплив слабкої сили ($r=-0,04$; $-0,004$ відповідно).

Для визначення рангової кореляції і можливого зв'язку між обсягами викидів PM_{2,5} в атмосферне повітря та рівнями захворюваності на кір, краснуху, ЕП, ГВДШ застосовано ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена (r_s). Встановлено зворотні зв'язки, котрі однак не сягнули статистичної значущості: сильного впливу – між показниками захворюваності на краснуху і ЕП (відповідно $r_s=-0,77$ і $r_s=-0,77$); помітної сили – між показниками захворюваності

на кір ($rs=-0,34$) та слабкої сили – між показниками захворюваності на ГВДШ ($rs=-0,09$). Відтак, відповідно до статистичних даних, якими ми оперували, можна припустити, що обсяги СТЧ мають значний вплив на захворюваність на краснуху й ЕП, тоді як для інших досліджуваних нозологій такої залежності не спостерігалось.

Для вивчення впливу факторів війни на стан атмосферного повітря і, відтак, на захворюваність інфекціями з повітряно-крапельним механізмом передачі збудника важливо враховувати такі чинники, як влучання ракет у нафтову інфраструктуру, пожежі на промислових та енергетичних об'єктах, пожежі в лісах, що призводять до викидів великих обсягів забруднюючих речовин в атмосферне повітря. Загалом можна констатувати, що хоча забруднення повітря фракцією $PM_{2,5}$ за період 2022 р. – 2024 р. (9 міс.) у м. Києві дещо знизилось, пряма кореляційна залежність середньої сили між індексом $AQI\ PM_{2,5}$ та рівнями захворюваності на ГВДШ свідчить про наявність впливу дрібнодисперсного пилу на вразливість людини до збудників деяких інфекційних хвороб.

Висновки. За результатами нашого дослідження встановлено прямі сильні зв'язки між: показником захворюваності на ЕП та обсягом викидів, а також показником захворюваності на ЕП та викидами СТЧ. Порівняльний аналіз відповідних коефіцієнтів детермінації дав змогу встановити небезпеку впливу сукупного забруднення повітря викидами від стаціонарних та пересувних джерел, СТЧ, $PM_{2,5}$ на захворюваність на ЕП, кір, краснуху. Відносний ризик захворіти на наведені вище нозології (2015–2021 рр.) був несуттєвим за областями порівняння.

Проведений аналіз показав, що доцільно проводити подальші дослідження для відстеження сили зв'язку між вказаними змінними, котрі продовжать і надалі впливати на здоров'я населення.

Ключові слова: захворюваність, інфекційні хвороби, повітряно-крапельний шлях передачі, забруднення до-вкілля, суспендовані тверді частки.

O. M. Kyslykh, O. V. Maksymenok, T. A. Serheieva, M. Yu. Vatamanyuk, O. V. Murashko

ASSESSMENT OF THE IMPACT OF AIR POLLUTION ON THE INCIDENCE OF CERTAIN INFECTIOUS DISEASES TRANSMITTED BY AIRBORNE DROPLETS DURING 2015–2024 IN UKRAINE

SI «The L. V. Hromashevskyi Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Relevance. Environmental pollution (mainly with sulfur, nitrogen, and carbon oxides, soot, and suspended particulate matter (SPM)) as a result of anthropogenic processes is one of the most serious threats to public health in the world and in Ukraine.

It is known that polluted air harms many organs and systems of the body, especially the respiratory and cardiovascular systems. Environmental factors, including air pollutants, can affect the human immune system and its ability to contain the spread of infectious agents, especially viruses. In recent years, a number of studies have shown a connection between air pollution with fine particulate matter, namely SPM from 2.5 to 10 microns (PM_{10}), and suspended particles with a diameter of less than 2.5 microns ($PM_{2,5}$), and respiratory infections. Therefore, it is important to assess whether the incidence of infections with an airborne transmission mechanism, primarily measles, rubella, mumps (epidemic parotitis), and other upper respiratory tract infections (URTI) in Ukraine, depends on air pollution from stationary and mobile sources, including dust or SPM, especially $PM_{2,5}$.

Materials and methods. Materials were obtained from various sources of medical statistics (official statistics of the Ministry of Health of Ukraine, other ministries and departments, including annual reports of the Ministry of Health of Ukraine, the State Institution "Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine" (PHC), the Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine, scientific and literary sources). Statistical analysis of the research results was performed using Excel software.

Results and discussion. Materials on the possible relationship between the incidence of measles, rubella, mumps, and acute infections of the upper respiratory tract (AURTI) and emissions of pollutants into the country's atmospheric air for 2015–2021 were analyzed. A direct strong relationship ($r=0.83$) and a direct moderate relationship ($r=0.61$) were found between air pollutants (kg/person) and the incidence of mumps and rubella, respectively, over 7 years. When analyzing these relationships by regions of Ukraine, a strong direct correlation was found between the incidence of mumps and pollutant emissions in Dnipropetrovsk ($r=0.99$), Zaporizhzhia ($r=0.83$), and Chernihiv ($r=0.85$) regions. In contrast, no such relationship was recorded between the incidence of measles and AURTI and the volumes of air emissions ($r=-0.19$; 0.18 , respectively).

Further, to establish a linear relationship between emissions of substances in the form of suspended particulate

matter (kg per person) and the corresponding incidence levels over the same period, correlation coefficients were calculated. Strong and moderate direct relationships were established between the incidence rates of mumps and rubella ($r=0.89$ and $r=0.66$, respectively) and air pollution levels with SPM over the observation period. At the same time, weak and mixed-direction relationships were found between the incidence rates of measles and AURTI and SPM air emissions ($r=-0.01$ and $r=0.19$, respectively). According to our data, in Zakarpattia and Ivano-Frankivsk regions, SPM emissions had a moderate direct impact on the incidence of measles ($r=0.75$ and $r=0.71$, respectively); in Kyiv, during this period, a close correlation was found between AURTI incidence and relevant SPM pollution volumes.

The possible correlation between incidence rates and PM_{2,5} concentration over a given time period was studied. It was found that during 2015–2021, the amount of PM_{2,5} per person in the air had a moderate direct impact on the incidence rates of mumps ($r=0.37$) and AURTI ($r=0.32$). The relationship between measles and rubella incidence and PM_{2,5} volume was assessed as a weak inverse correlation ($r=-0.04$; -0.004 , respectively).

To determine the rank correlation and possible relationship between PM_{2,5} emissions and the incidence rates of measles, rubella, mumps, and AURTI, Spearman's rank correlation coefficient (r_s) was applied. Inverse relationships were found, although they did not reach statistical significance: strong influence between rubella and mumps incidence ($r_s=-0.77$ each); moderate influence between measles incidence ($r_s=-0.34$); and weak influence between AURTI incidence ($r_s=-0.09$). Thus, according to the statistical data used, it can be assumed that SPM volumes have a significant effect on the incidence of rubella and mumps, while no such relationship was observed for the other studied nosologies.

To study the impact of "war factors" on air quality and, consequently, on the incidence of infections with airborne transmission, it is important to consider such factors as missile strikes on oil infrastructure, fires at industrial and energy facilities, and forest fires, which lead to the release of large volumes of pollutants into the atmosphere. In general, it can be stated that although PM_{2,5} air pollution in Kyiv decreased slightly during 2022–2024 (9 months), a moderate direct correlation between the AQI PM_{2,5} index and AURTI incidence indicates the effect of fine dust on human susceptibility to certain infectious diseases.

Conclusions. Based on our research, strong direct relationships were found between the incidence rate of mumps and emission volumes, as well as between mumps incidence and SPM emissions. A comparative analysis of the respective determination coefficients made it possible to establish the danger of the combined effect of air pollution from stationary and mobile sources, SPM, and PM_{2,5} on the incidence of mumps, measles, and rubella. The relative risk of contracting these nosologies (2015–2021) was insignificant across the compared regions. The analysis showed that it is advisable to continue research to track the strength of the relationship between the mentioned variables, which will continue to affect public health.

Keywords: incidence, infectious diseases, airborne transmission, environmental pollution, suspended particulate matter.

Вступ. Забруднення довкілля (здебільшого оксиди сірки, азоту і карбону, сажею та суспендованими твердими частками (СТЧ)) внаслідок техногенних процесів є однією з найсерйозніших загроз для здоров'я населення у світі та Україні.

Відомо, що брудне атмосферне повітря завдає шкоди багатьом органам і системам організму людини, особливо дихальній та серцево-судинній [1, 2]. Вплив факторів навколишнього середовища, включаючи забруднювачі повітря, може також вплинути на імунну систему людини та її здатність обмежувати поширення інфекційних агентів, зокрема вірусів [3, 4]. Особливий інтерес становлять ризики для здоров'я, пов'язані з дрібнодисперсними частинками діаметром менше 10 і 2,5 мкм (PM₁₀ і PM_{2,5} відповідно). Джерела частинок PM_{2,5} різноманітні, включаючи як антропогенні (наприклад, використання твердого та рідкого палива в промисловості, електростанціях, транспорті й опаленні), так і природні (наприклад, лісові пожежі, виверження вулканів) [5]. Завдяки мікроскопічним розмірам частинки PM_{2,5} залишаються в повітрі протягом тривалого часу, здатні проникати глибоко в легені та можуть потрапляти навіть у кровотік. Останніми роками низка досліджень показала, що існує зв'язок між забрудненням повітря дрібнодисперсним пилом (СТЧ) з частинками різного розміру – PM₁₀, PM_{2,5} і респіраторними інфекціями [6]. Зокрема, за результатами дослідження, проведеного в 21 місті КНР протягом 2013–2014 рр. встановлено, що збільшення концентрації PM_{2,5} на 10 мкг/м³ має значний вплив на зростання числа випадків

захворювання на кір. Показано, що існує прямий зв'язок між концентрацією PM_{2,5} та випадками ГРВІ у Пекіні [7]; опубліковано дані щодо підвищення частоти пневмонії та грипу, пов'язаного зі збільшенням концентрації PM_{2,5} протягом тижня до проявів цих захворювань у 500 000 дорослих із штату Нью-Йорк [8].

Відтак, важливо оцінити чи залежить захворюваність інфекціями, що мають повітряно-крапельний механізм передачі, насамперед кір, краснуха, ЕП та інші інфекції верхніх дихальних шляхів (ВДШ) в Україні від забруднення повітря викидами стаціонарних та пересувних джерел, серед іншого пилом, або СТЧ, зокрема РМ [9].

Мета дослідження – оцінити рівень залежності між захворюваністю інфекціями, що мають повітряно-крапельний механізм передачі (кір, краснуха, ЕП тощо) в Україні від забруднення повітря.

Матеріали і методи. Матеріали отримані з різних джерел медичної статистики (офіційної статистики МОЗ України, інших міністерств і відомств, зокрема матеріали річних звітів МОЗ України, Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України» (ЦГЗ), Центру медичної статистики МОЗ України, наукових, літературних джерел). Статистичну обробку результатів дослідження здійснено за допомогою програмного забезпечення Excel.

Результати досліджень та їх обговорення.

Нами було проаналізовано матеріали щодо можливого зв'язку між захворюваністю на кір, краснуху, ЕП,

Оригінальні дослідження

гострі інфекції ВДШ (ГВДШ) та викидами забруднюючих речовин в атмосферне повітря країни за 2015–2021 рр. Виявлено прямий сильний зв'язок ($r=0,83$) та прямий зв'язок середньої сили ($r=0,61$) між забруднювачами повітря (кг/людина) і рівнями захворюваності на ЕП й краснуху (відповідно) протягом 7 років. При аналізі вищезазначених взаємозв'язків за регіонами України ви-

явлено пряму сильну кореляційну залежність між захворюваністю на ЕП та викидами забруднюючих речовин у Дніпропетровській ($r=0,99$), Запорізькій ($r=0,83$) і Чернігівській ($r=0,85$) областях. Натомість, не було зафіксовано подібної залежності між захворюваністю на кір та ГВДШ та обсягами викидів в повітря – $r=-0,19$; $0,18$ відповідно (табл. 1).

Таблиця 1. Лінійна кореляція між показниками захворюваності на кір, краснуху, епідемічний паротит, ГВДШ населення України та обсягами викидів забруднюючих речовин в атмосферне повітря від стаціонарних джерел викидів в розрахунку на одну особу (2015–2021 рр.)

Області/регіони	Коефіцієнт кореляції(r)			
	між показником захворюваності на кір та обсягом викидів	між показником захворюваності на краснуху та обсягом викидів	між показником захворюваності на ЕП та обсягом викидів	між показником захворюваності на ГВДШ та обсягом викидів
Вінницька	-0,23	0,35	0,55	0,56
Волинська	0,21	0,13	-0,28	0,61
Дніпропетровська	-0,31	-0,10	0,99*	0,55
Донецька	-0,38	-0,19	-0,04	-0,38
Житомирська	0,59	-0,69	-0,80	0,52
Закарпатська	0,07	-0,17	-0,38	-0,06
Запорізька	0,30	0,16	0,83	-0,44
Івано-Франківська	0,51	0,15	0,28	-0,33
Київська	0,32	-0,35	0,30	0,20
Кіровоградська	0,30	0,70	0,36	-0,50
Луганська	-0,36	-0,23	0,00	0,05
Львівська	0,27	0,39	-0,35	-0,07
Миколаївська	-0,26	0,39	0,69	0,43
Одеська	0,18	0,19	-0,67	-0,07
Полтавська	0,31	0,45	0,32	0,56
Рівненська	-0,08	0,10	0,19	-0,51
Сумська	0,56	-0,46	0,04	-0,30
Тернопільська	0,42	-0,39	-0,38	-0,74
Харківська	0,48	-0,31	0,04	-0,01
Херсонська	0,41	-0,78	-0,31	-0,03
Хмельницька	0,16	-0,53	0,66	0,60
Черкаська	0,30	0,36	0,23	-0,36
Чернівецька	0,00	0,57	0,68	-0,51
Чернігівська	-0,05	0,39	0,85	0,43
м. Київ	-0,55	-0,48	-0,17	0,60
Україна	-0,19	0,61	0,83	0,18

Примітка: * $p<0,05$

Надалі, для встановлення лінійної залежності між обсягами викидів речовин у вигляді суспендованих твердих частинок (кг на особу) та відповідними рівня-

ми захворюваності, за той самий період були розраховані коефіцієнти кореляції (табл. 2).

Таблиця 2. Лінійна кореляція між показниками захворюваності на кір, краснуху, епідемічний паротит, ГВДШ населення України та обсягами викидів суспендованих твердих часток в атмосферне повітря в розрахунку на одну особу (2015–2021 рр.)

Області/регіони	Коефіцієнт кореляції(r)			
	між показником захворюваності на кір та обсягом викидів СТЧ	між показником захворюваності на краснуху та обсягом викидів СТЧ	між показником захворюваності на ЕП та обсягом викидів СТЧ	між показником захворюваності на ГВДШ та обсягом викидів СТЧ
Вінницька	0,48	0,24	0,03	-0,14
Волинська	0,29	0,45	-0,58	0,49
Дніпропетровська	-0,29	-0,02	0,93*	0,50
Донецька	-0,15	-0,02	0,08	-0,32
Житомирська	0,57	-0,77	-0,78	0,54
Закарпатська	0,75	0,72	0,07	-0,67
Запорізька	0,05	0,42	0,90*	0,00
Івано-Франківська	0,71	0,18	-0,10	-0,47
Київська	0,19	-0,45	0,23	0,35
Кіровоградська	0,43	-0,96*	-0,38	0,06
Луганська	-0,17	-0,12	0,00	0,04
Львівська	0,37	-0,05	-0,43	-0,22
Миколаївська	-0,44	0,22	0,12	0,61
Одеська	0,57	0,11	-0,34	-0,33
Полтавська	0,30	-0,75	-0,63	-0,55
Рівненська	-0,20	-0,08	-0,12	-0,31
Сумська	-0,16	0,07	0,39	0,19
Тернопільська	0,20	-0,63	-0,34	0,05
Харківська	0,25	-0,26	-0,04	0,25
Херсонська	0,10	0,43	0,37	0,08
Хмельницька	0,15	-0,19	0,67	0,11
Черкаська	0,02	-0,26	0,11	0,72
Чернівецька	0,03	0,50	0,72	-0,54
Чернігівська	-0,15	0,05	0,84	0,82
м. Київ	-0,35	0,26	0,46	0,95*
Україна	-0,01	0,66	0,89*	0,19
Примітка: * p<0,05				

Встановлено прямі зв'язки сильної та помірної сили між показниками захворюваності на ЕП та краснуху (відповідно, $r=0,89$ і $r=0,66$) та рівнем забруднення повітря СТЧ протягом періоду спостереження. Саме тоді між показниками захворюваності на кір і ГВДШ та обсягами викидів СТЧ у повітря виявлені слабкі зв'язки різноспрямованої дії ($r=-0,01$ і $r=0,19$ відповідно). Вод-

ночас у Закарпатській та Івано-Франківській областях обсяги викидів СТЧ мали прямий вплив помірної сили на показники захворюваності на кір (відповідно, $r=0,75$ і $r=0,71$); в м. Київ за цей період – тісний кореляційний зв'язок між захворюваністю на ГВДШ та релевантними обсягами забруднення СТЧ.

Як було вказано вище, серед забруднювачів довкіл-

Оригінальні дослідження

ля на особливу увагу заслуговують ультрадисперсні частинки, зокрема PM10 та PM2,5, внаслідок їх здатності глибоко проникати у дихальні шляхи та переносити патогени завдяки «прилипанню» збудників до поверхні часток. Було досліджено можливий взаємозв'язок між показниками захворюваності та концентрацією PM2,5 за визначений проміжок часу. Встановлено, що протягом 2015–2021 рр. кількість PM2,5 на 1 особу у повітрі мала прямий вплив середньої сили на показники захворюваності населення на ЕП ($r=0,37$) і на ГІВДШ ($r=0,32$). Залежність між показниками захворюваності на кір і краснуху та обсягами PM2,5 оцінена як зворотній вплив слабкої сили ($r=-0,04$; $-0,004$ відповідно).

Для визначення можливого зв'язку між обсягами викидів PM2,5 в атмосферне повітря та рівнями захворюваності на кір, краснуху, ЕП, ГІВДШ застосовано ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена (r_s). Встановлено зворотні зв'язки, котрі однак не сягнули статистичної значущості: сильного впливу – між показниками

захворюваності на краснуху і ЕП (відповідно $r_s=-0,77$ і $r_s=-0,77$); помітної сили – між показниками захворюваності на кір ($r_s=-0,34$) та слабкої сили – між показниками захворюваності на ГІВДШ ($r_s=-0,09$). Відтак, відповідно до статистичних даних, якими ми оперували, можна припустити, що обсяги СТЧ мають значний вплив на захворюваність на краснуху й ЕП, тоді як для інших досліджуваних нозологій такої залежності не спостерігалось.

Для оцінки можливої одночасної взаємодії декількох факторних ознак, або предикторів (обсяги викидів, СТЧ, PM2,5) та їх впливу на показники захворюваності (результативна ознака) проведено кореляційно-регресійний аналіз взаємозв'язку між факторами (X_1, X_2, X_3) і результатом (Y_1, Y_2, Y_3, Y_4) [10]. Серед параметрів, від яких може залежати захворюваність на кір, ЕП, краснуху, ГІВДШ розглядалися такі: обсяги викидів в атмосферне повітря, обсяги СТЧ та PM2,5, значення яких наведено в табл. 3.

Таблиця 3. Математично-статистичне вивчення впливу викидів стаціонарних та пересувних джерел на захворюваність на кір, ЕП, краснуху, ГІВДШ

Рік	Обсяги викидів, кг/особа			Захворюваність, на 100 тис.			
	Всього X_1	СТЧ X_2	PM _{2,5} X_3	Кір Y_1	ЕП Y_2	Краснуха Y_3	ГІВДШ Y_4
2015	66,70	8,2	0,5	0,24	1,07	0,58	15 233,87
2016	72,13	9,3	0,8	0,24	1,03	0,35	18 029,05
2017	60,84	7,5	0,3	11,23	0,77	0,37	15 253,59
2018	59,30	7,5	0,5	125,47	0,92	0,55	15 426,44
2019	58,50	7,4	0,6	135,69	0,9	0,33	14 281,4
2020	53,60	6,0	0,5	0,629	0,39	0,09	13 685,2
2021	54,20	6,4	0,5	0,04	0,42	0,05	19 687,61

При проведенні розрахунку визначався коефіцієнт детермінації (R^2), що вказує на скільки відсотків варіація результативного показника Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 зумовлюється варіацією факторних ознак X_1, X_2, X_3 (табл. 4).

Порівняльний аналіз відповідних коефіцієнтів де-

термінації дав змогу встановити небезпеку впливу обсягів викидів у повітря та обсягів викидів СТЧ на захворюваність деякими хворобами з повітряно-крапельним механізмом передачі збудника.

Таблиця 4. Коефіцієнти детермінації з урахуванням факторних ознак

Сукупність факторних ознак / факторні ознаки	Коефіцієнт детермінації (R^2) за результативним показниками			
	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4
$X_1+X_2+X_3$	0,76	0,85	0,70	0,10
X_1+X_2	0,75	0,82	0,46	0,04
X_2+X_3	0,008	0,82	0,67	0,10
X_1+X_3	0,08	0,70	0,56	0,10
X_1	0,04	0,69	0,37	0,03
X_2	0,0002	0,79	0,43	0,06
X_3	0,04	0,12	1,8658E-05	0,10

Отже, коефіцієнт детермінації $R^2=0,85$ свідчить про те, що динаміка захворюваності на ЕП населення країни на 85% зумовлена варіацією всіх 3 факторних

ознак (у розрахунку на одну особу), на 82% – впливом параметрів (X_1+X_2) або (X_2+X_3); змінні (X_1+X_3) зумовлюють 70% в динаміці захворюваності на ЕП. Вплив фак-

торної ознаки X_2 (обсяг СТЧ) на зміни в Y_2 становить 79%, вплив X_1 – 69%, варіація X_3 – складає 12%. За таких умов регресійна модель динаміки захворюваності на ЕП, що найбільш адекватна за критерієм Фішера (F-тест)=18,7 при значимості $p < 0,05$ (з рівнем надійності 0,95) має такий вигляд:

$$Y_2 = 0,2 \times X_2 - 0,9 \text{ (при } R^2 = 0,79),$$

де Y_2 – це залежна змінна (захворюваність на ЕП), яку ми намагаємося передбачити; 0,2 та 0,9 – коефіцієнти регресії (ваги), X_2 – значення незалежної змінної (обсяг СТЧ). Коефіцієнт регресії показує, на скільки одиниць змінюється (Y) при збільшенні (X) на одиницю.

В нашому випадку збільшення обсягу викидів СТЧ на 1 кг/особу призводить до збільшення захворюваності на ЕП на 0,2 на 100 тис. населення (за інших постійних чинників) з достовірністю 0,79. При проведенні регресійного аналізу для виявлення зв'язку між однією або кількома незалежними змінними (за даними табл. 4) та захворюваністю на кір визначені відповідні коефіцієнти детермінації R^2 . Зокрема, сукупний вплив незалежних ознак ($X_1 + X_2 + X_3$) зумовлює 76% змін захворюваності на кір в країні, варіаціями параметрів ($X_1 + X_2$) – 75%.

Таким чином, в цьому випадку результативна ознака (захворюваність на кір, Y_1) пов'язується за допомогою рівняння множинної регресії з двома факторними ознаками – обсягами викидів від стаціонарних та пересувних джерел (X_1) та обсягами СТЧ (X_2): $Y_1 = 688,9 - 39,5 \times X_1 + 234,0 \times X_2$ (статистично значимо за критерієм Фішера $F = 6,7$; $p < 0,05$). Крім того, p – значення коефіцієнтів регресії при X_1 та X_2 дорівнюють 0,02 та 0,03 відповідно, тобто $p < 0,05$ і, відтак, обсяги викидів від стаціонарних та пересувних джерел та обсяги СТЧ достовірно впливають на захворюваність на кір. Кількісна оцінка ймовірного впливу інших факторних ознак на захворюваність на кір свідчить про практичну відсутність зв'язку між ними ($R^2 = 0,0002 - 0,08$).

При визначенні залежності показників захворюваності населення на краснуху (Y_3) від факторних ознак або предикторів (X_1, X_2, X_3) та їх сукупності (див. табл. 4) показано, що динаміка захворюваності на 70% зумовлена варіацією всіх трьох предикторів, свідченням чого є коефіцієнт детермінації R^2 (0,70). Інші незалежні змінні та їх поєднання мають вплив на показник захворюваності від 67% до $1,8658E-05\%$, а отримані регресійні моделі не є статистично значимими за критерієм Фішера ($p > 0,05$).

При регресійному аналізі ймовірної залежності захворюваності на ГВДШ (Y_4) в країні від відповідних факторних ознак не виявлено їх впливу на показник Y_4 ($R^2 = 0,10 - 0,03$), а побудовані рівняння регресії за критерієм Фішера не є статистично значимими. Але у м. Києві, якщо визначати вірогідність залежності захворюваності на ГВДШ від дії предикторів за період спостереження, то відповідний показник захворюваності на 91% ($R^2 = 0,91$) зумовлюється впливом викидів СТЧ (F-тест=51,2; $p < 0,005$).

Порівняльний аналіз відповідних коефіцієнтів детер-

мінації дав змогу встановити небезпеку впливу сукупного забруднення повітря викидами від стаціонарних та пересувних джерел, СТЧ, $PM_{2,5}$ на захворюваність на ЕП, кір, краснуху ($R^2 = 0,85; 0,76; 0,70$). Зі свого боку результати проведеного моделювання впливу твердих часток розміром до 2,5 мкм на захворюваність населення на відповідні хвороби вказують на те, що вплив таких домішок є незначним ($R^2 = 1,8658E-05 - 0,12$).

Для кількісної оцінки тісноти зв'язку між ймовірністю захворіти на кір, ЕП, краснуху, ГВДШ (подія) та обсягами викидів в повітря СТЧ (фактор ризику) розраховували відносний ризик (BP, RR) та співвідношення шансів (BШ, OR). При $OR > 1$ підтверджувався прямий зв'язок між фактором ризику та ймовірністю захворіти; при $OR < 1$ – обернений зв'язок між фактором ризику та ймовірністю захворіти. Для оцінки статистичної значимості (p) показника OR розраховувались межі 95% ДІ: чим менше значення 95% ДІ, тим більш істотною була залежність. Нами також був розрахований та статистично оцінений відносний ризик події (RR) – відношення ризику події у населення, які підпали під дію фактору, до контрольної групи. При $RR = 1$ залежність події від фактору відхилялась. Пороговим значенням для оцінки рівня статистичної значущості досліджуваних параметрів було прийнято $p \leq 0,05$ [11]. Як вже було зазначено, фактором ризику слугували обсяги викидів СТЧ (кг/на особу), тому нами за період спостереження були визначені регіони з максимальними та мінімальними обсягами дрібнодисперсного пилу на 1 особу та обчислені показники RR та OR ймовірності мати відповідні захворювання. Встановлено, що за рівнями навантаження СТЧ найбільші обсяги були зафіксовані в Дніпропетровській (2016, 2017, 2020 рр.) та Івано-Франківській (2018, 2019 рр.) областях, найменші в Закарпатській (2015–2021) області.

В обраних регіонах в 2015 р. та 2021 р. випадків кору не було (у 2015 р. – у Дніпропетровській обл. і у 2021 р. – на обох територіях); в 2016–2020 рр. зазначені показники наведені у табл. 5.

Зокрема, у 2016 р. населення Дніпропетровської обл. мало на 60% ($1 - 0,4 = 0,6 \rightarrow 60\%$) менший шанс захворіти на кір під дією викидів СТЧ, порівняно з мешканцями Закарпатського регіону. Отже, чим слабший зв'язок між фактором, що впливає, і захворюванням, тим нижче ВШ і навпаки. Відтак, у Закарпатській обл. відносний ризик захворіти був майже втричі ($BP = 2,6$) більшим, ніж у тих осіб, хто проживав на Дніпропетровщині. У 2017 р. в цих областях зберігся обернений зв'язок між фактором ризику та ймовірністю захворіти на кір, причому на Закарпатті BP занедужати був у 32 рази вищим за аналогічну подію у Дніпропетровській області. У наступні роки (2018–2019 рр.) найбільші обсяги СТЧ зареєстровано у Івано-Франківській обл., населення якої в 2018 р. мало на 12% більший шанс захворіти на кір, ніж мешканці Закарпаття. $BP = 1,13$ свідчить про прямий зв'язок між фактором ризику та ймовірністю захворіти на кір для населення Івано-Франківщини. У 2019 р. показники ВШ та BP вказують про наявність прямого зв'язку між обсягами СТЧ та ймовірністю захворіти на кір для жителів Закарпатської області ($OR = 1,17$; $RR = 1,17$).

Оригінальні дослідження

Таблиця 5. Відносний ризик ймовірності захворювання на кір в обраних регіонах (2016–2020 рр.)

Роки	Регіони	ВШ, OR	BP, RR	95% ДІ	Рівень значущості p
2016	Дніпропетровська/ Закарпатська	0,4	0,4	0,06–2,8	=0,3459
		2,6	2,6	0,37–18,2	=0,3459
2017	Дніпропетровська/ Закарпатська	0,03	0,03	0,02–0,04	<0,0001
		32,09	32,08	24,1–42,7	<0,0001
2018	Івано-Франківська/ Закарпатська	1,14	1,13	1,09–1,18	<0,0001
		0,88	0,88	0,85–0,96	<0,0001
2019	Івано-Франківська/ Закарпатська	0,85	0,85	0,80–0,90	<0,0001
		1,17	1,17	1,11–1,24	<0,0001
2020	Дніпропетровська/ Закарпатська	0,04	0,04	0,06–0,31	=0,0021
		25,13	25,13	3,22–196,35	=0,0021

Загальноприйнятим критерієм суттєвості відносного ризику доцільно брати рівень 3 і вище, тому, ґрунтуючись на вищенаведеному, ми можемо зробити висновки про практично однаковий ризик захворіти на кір для жителів обох областей. При аналізі даних 2020 р. показано, що населення Дніпропетровської області

мало на 96% ($1-0,04=0,96 \rightarrow 96\%$) менший шанс захворіти на кір під дією викидів СТЧ, порівняно з мешканцями Закарпатського регіону.

У такий же спосіб розраховані показники BP та ВШ ймовірності захворювання на ЕП на тих самих територіях за досліджуваний період (табл. 6).

Таблиця 6. Відносний ризик ймовірності захворювання на епідемічний паротит в обраних регіонах (2015–2021 рр.)

Роки	Регіони	ВШ, OR	BP, RR	95% ДІ	Рівень значущості p
2015	Дніпропетровська/ Закарпатська	1,29	1,29	0,52–3,20	=0,5896
		0,78	0,78	0,31–1,94	
2016	Дніпропетровська/ Закарпатська	1,07	1,07	0,55–2,07	=0,8375
		0,93	0,93	0,48–1,81	
2017	Дніпропетровська/ Закарпатська	1,17	1,17	0,38–3,62	=0,7878
		0,86	0,86	0,28–2,65	
2018	Ів.-Франківська/ Закарпатська	0,06	0,06	0,01–0,43	=0,0055
		17,48	17,48	2,32–131,83	
2019	Ів.-Франківська/ Закарпатська	0,07	0,07	0,02–0,22	<0,0001
		14,55	14,55	4,50–47,03	
2020	Дніпропетровська/ Закарпатська	0,99	0,99	0,54–1,85	=0,9865
		1,01	1,01	0,54–1,87	
2021	Дніпропетровська/ Закарпатська	0,04	0,04	0,12–2,39	<0,0001
		23,64	23,64	0,06–0,12	

Визначено, що впродовж 2015–2017 рр. можливість захворіти на ЕП у населення Дніпропетровської області була в 1,07–1,29 рази вища, ніж у мешканців Закарпаття; в проміжку 2018–2019 рр. виявлено зворотний зв'язок між фактором ризику (обсяги СТЧ) та ймовірністю захворіти на ЕП для населення Івано-Франківщини, тобто жителі цієї області мали на 94% ($1-0,06=0,94 \rightarrow 94\%$) та 93% ($1-0,07=0,93 \rightarrow 93\%$) менший шанс захворіти на ЕП під дією викидів СТЧ, порівняно з мешканцями Закарпатського регіону. В 2020 р. показники BP та

ВШ практично дорівнювали 1 і, таким чином, того року ймовірність захворювання на ЕП була однаковою на аналізованих територіях.

При оцінюванні даних 2021 р. показано, що населення Дніпропетровської області мало на 96% ($1-0,04=0,96 \rightarrow 96\%$) менший шанс захворіти на ЕП під дією викидів СТЧ, порівняно з мешканцями Закарпатського регіону (див. табл. 7).

Подібний розрахунок для кількісної оцінки тісноти зв'язку між можливістю виникнення захворювання на

ГВДШ та обсягами СТЧ (в зазначених областях) довів, що в регіонах з найбільшими обсягами суспендованих твердих часток (кг/особа) – Дніпропетровська і Іва-

но-Франківська обл. – ризик захворіти на ГВДШ вищий, ніж у області порівняння за весь період, що аналізується (табл. 7).

Таблиця 7. Відносний ризик ймовірності захворювання на ГВДШ в обраних регіонах (2015–2021 рр.)

Роки	Регіони	ВШ, OR	BP, RR	95% ДІ	Рівень значущості p
2015	Дніпропетровська/ Закарпатська	1,71	1,58	1,57–1,59	<0,0001
		0,58	0,63	0,63–0,64	
2016	Дніпропетровська/ Закарпатська	2,4	2,05	2,04–2,06	<0,0001
		0,42	0,49	0,48–1,49	
2017	Дніпропетровська/ Закарпатська	2,37	2,1	2,09–2,11	<0,0001
		0,42	0,48	0,47–0,48	
2018	Івано-Франківська/ Закарпатська	1,49	1,42	1,41–1,43	<0,0001
		0,11	0,7	0,70–0,71	
2019	Івано-Франківська/ Закарпатська	1,34	1,29	1,28–1,29	<0,0001
		0,75	0,78	0,77–0,78	
2020	Дніпропетровська/ Закарпатська	1,75	1,62	1,61–1,63	<0,0001
		0,57	0,62	0,61–0,62	
2021	Дніпропетровська/ Закарпатська	1,84	1,63	1,63–1,64	<0,0001
		0,54	0,61	0,61–0,62	

Кількісне оцінювання ймовірності захворювання на краснуху пов'язати з обсягами викидів СТЧ неможливо через відсутність зареєстрованих випадків інфекції в обраних областях у 2015–2021 рр.

Варто підкреслити, що забруднення повітря в Україні – проблема, яка зберігає свою актуальність багато років, а з початком повномасштабної війни стала ще більш критичною. Активні воєнні дії, бомбардування та пожежі на об'єктах промисловості, енергетики, нафтобаз та лісів призводять до утворення великих обсягів викидів забруднюючих речовин в атмосферне повітря (72 937 129 тон на 12.11.2024 р.) і натеper спричинили шкоду доквіллю від горіння нафтопродуктів на 138,68 млрд грн, від лісових пожеж – 637,77 млрд грн, від загоряння інших об'єктів – 5,97 млрд грн [12].

Оскільки якість атмосферного повітря безпосередньо впливає на здоров'я та якість життя мільйонів українців, нами було проведено вивчення зв'язку між забрудненістю повітря і захворюваністю на інфекції верхніх дихальних шляхів впродовж 2022 р.–2024 р. (9 міс.) на прикладі м. Києва. Як було зазначено вище, протягом довоєнного періоду (2015–2021 рр.) у столиці

був зафіксований дуже сильний прямий зв'язок ($r=0,95$) між показником захворюваності на ГВДШ та обсягом викидів СТЧ ($p<0,05$). При аналізі стану якості повітря після 24.02.2024 р. показано, що у першому півріччі 2024 р. загальний рівень забруднення атмосферного повітря в Україні за індексом забруднення атмосфери (ІЗА) становив 6,4 і оцінювався як підвищений і він майже не змінився відносно 2022 р. та 2023 р. – 6,5 і 6,6 відповідно; для порівняння: у 2021 р. ІЗА дорівнював 7,1 (ІЗА менше 5,0 – рівень низький, від 5,0 до 7,0 – підвищений, від 7,0 до 14,0 – високий, ≥ 14 – дуже високий).

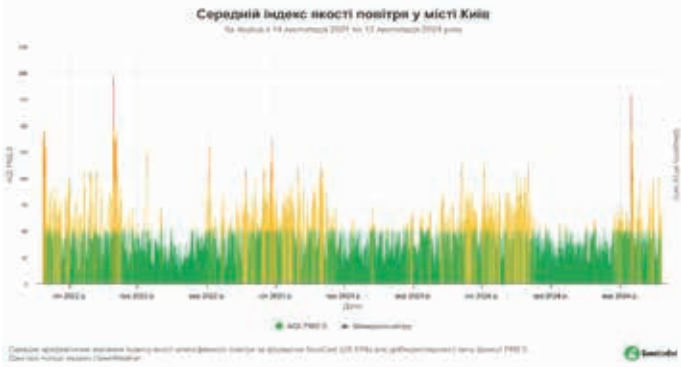
Для м. Києва ІЗА були такі: 7,1 у 2024 р. (6 міс.); 7,7 у 2023 р.; 7,6 у 2022 р. та 8,6 у 2021 р., тобто індекс зменшувався протягом аналізованого періоду. І попри те, що бойові дії впливають на якість повітря, провокуючи можливе збільшення дрібнодисперсного пилу (PM_{2.5}) – одного з найбільш небезпечних видів забруднення, після початку війни якість повітря в Україні загалом і зокрема в Києві дещо покращилася, порівнюючи з довоєнним часом (табл. 8), що, як вважають, є наслідком скорочення викидів від промислового виробництва і транспорту.

Таблиця 8. Середньорічна концентрація PM_{2.5} (мкг/м³) в 2018–2023 рр.

Роки Регіони	2023	2022	2021	2020	2019	2018
Україна	8,6	9,7	18,5	19,2	16,6	14
Київ	8,9	9,5	18,8	19,2	16,6	13,8

Оригінальні дослідження

Рисунок 1. Індекс якості атмосферного повітря (AQI PM_{2,5}) в м. Києві за 2022 р. – 2024 р. (9 міс.), за даними SaveEcoBot [14]



Показники цього поллютанта відображені в Air Quality Index (AQI PM_{2,5}) – індексу якості повітря, розробленого Агенцією з охорони довкілля США [13]. Шляхом використання цього показника можна оцінити забруднення повітря з огляду на його рівень та час, впродовж якого воно тривало (рис. 1). Упродовж січня 2022 р.–вересня 2024 р. середньомісячний індекс AQI PM_{2,5} в столиці знаходився в межах 0–100 умовних одиниць. Ці значення відповідали доброму або помірному рівню забруднення повітря з мінімальним впливом на здоров'я або таким, що викликав незначний дискомфорт при ди-

ханні у чутливих людей (AQI оцінюється на шкалі від 0 до 500 або більше, причому нижні значення вказують на кращу якість повітря, а вищі – на гіршу [13]). При визначенні кореляційної залежності між показником захворюваності на ГІВДШ та індексом AQI PM_{2,5} в м. Києві протягом 2022 р. – 9 міс. 2024 р. виявлені прямі зв'язки середньої сили ($r=0,6; 0,7; 0,5$) між AQI PM_{2,5} і рівнями захворюваності на ГІВДШ протягом (табл. 9). Слід зазначити, що впродовж 2022 р. переважно більшість часу (понад 90%) у Києві спостерігалось чисте повітря. Загалом сплески забруднення фіксувалися у цих часових проміжках: 12–31 березня 2022 р. (пожежі, спричинені активними бойовими діями довкола м. Києва); 22–23 серпня 2022 р. (пилова буря транскордонного походження – з Каспійської низовини та інших азіатських регіонів); 22–25 грудня 2022 р. (метеорологічні умови, які сприяли накопиченню та утриманню шкідливих домішок у приземному шарі повітря). У 2024 р. у вересні зафіксовано пожежі на торф'яниках довкола столиці, зокрема і внаслідок обстрілів російською армією (20 вересня займання на північному кордоні України створили димову завісу, яка простягалася до Києва). Водночас рівні забруднення повітря (за AQI PM_{2,5}) відповідали сезонним тенденціям: високі показники забруднення повітря в осінньо-зимовий період і їх зниження навесні та влітку.

Таблиця 9. Показник захворюваності на ГІВДШ мешканців м. Києва, індекс якості атмосферного повітря AQI PM_{2,5} та лінійна кореляція між ними (2022 р. – 9 міс. 2024 р.)

Роки Місяці	2022 р.		2023 р.		2024 р. (9 міс.)	
	Показник захворюваності	AQI PM _{2,5}	Показник захворюваності	AQI PM _{2,5}	Показник захворюваності	AQI PM _{2,5}
Січень	2 427,37	58	1 251,81	62	1 985,37	52
Лютий	2 639,02	52	1 471,94	47	2 309,31	53
Березень	693,63	58	2 088,84	55	1 643,32	62
Квітень	348,9	39	1 228,76	35	1 354,14	25
Травень	198,67	23	1 072,62	33	1 245,66	26
Червень	234,07	26	720,75	28	549,23	25
Липень	241,85	16	451,5	25	519,1	34
Серпень	401,8	34	491,24	32	763,14	33
Вересень	1 270,75	34	1 029,13	40	918,23	64
Жовтень	1 028,05	44	1 596,29	46	н/д	
Листопад	846,49	59	2 143,98	44	н/д	
Грудень	1 336,38	73	1 944,49	59	н/д	
Коефіцієнт кореляції (r)	0,6		0,7		0,5	
Примітка : н/д – немає даних						

Для вивчення впливу факторів війни на стан атмосферного повітря і, відтак, на захворюваність інфекціями з повітряно-крапельним механізмом передачі збудника важливо враховувати такі чинники, як влучання ракет в нафтову інфраструктуру, пожежі на промислових та енергетичних

об'єктах, пожежі в лісах, що призводять до викидів великих обсягів забруднюючих речовин в атмосферне повітря. З іншого боку, знищення/припинення роботи низки об'єктів промислового та енергетичного комплексу, падіння ділової активності та зменшення використання автотран-

спорту сприяє зменшенню забруднення повітря.

Загалом можна констатувати, що хоча забруднення повітря фракцією $PM_{2.5}$ за період 2022 р.–2024 р. (9 міс.) у м. Києві дещо знизилось, пряма кореляційна залежність середньої сили між індексом AQI $PM_{2.5}$ та рівнями захворюваності на ГВДШ свідчить про наявність впливу дрібнодисперсного пилу на вразливість людини до збудників деяких інфекційних хвороб.

Висновки.

За результатами нашого дослідження встановлено прямі сильні зв'язки між показником захворюваності на ЕП та обсягом викидів, а також показником захворюваності на ЕП та викидами СТЧ.

Порівняльний аналіз відповідних коефіцієнтів детермінації дав змогу встановити небезпеку впливу сукупного забруднення повітря викидами від стаціонарних та пересувних джерел, СТЧ, $PM_{2.5}$ на захворюваність на ЕП, кір, краснуху. Відносний ризик захворіти на наведені вище нозології (2015–2021 рр.) був несуттєвим за областями порівняння.

Проведений аналіз показав, що доцільно проводити подальші дослідження для відстеження сили зв'язку між вказаними змінними, котрі продовжать і надалі впливати на здоров'я населення.

Література

1. Air quality and health [Electronic resource] // WHO. Electronic data. 2018. Mode of access: Internet [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health/](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health/). Title from the screen (viewed 2.10.2024).
2. Всесвітня організація охорони здоров'я. Забруднення повітря [Електронний ресурс]. Mode of access: Internet https://www.who.int/health-topics/airpollution#tab=tab_1. Title from the screen (viewed 2.10.2024).
3. Viral respiratory infections and air pollutants / M. C. Loaiza-Ceballos, D. Marin-Palma, W. Zapata [et al.] // *Air Qual Atmos Health*. 2022; 15: 105–114. URL: <https://doi.org/10.1007/s11869-021-01088-6>.
4. COVID-19 and air pollution: A dangerous association? / M. Urrutia-Pereira, C.A. Mello-da-Silva, D. Solé // *Allergol Immunopathol*. 2020; 48(5): 496–499. URL: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2020.05.004>.
5. Source sector and fuel contributions to ambient $PM_{2.5}$ and attributable mortality across multiple spatial scales / E. E. McDuffie, R. V. Martin, J. V. Spadaro [et al.] // *Nat Commun*. 2021; 12: article 3594. URL: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23853-y>.
6. Domingo J. L. Effects of air pollutants on the transmission and severity of respiratory viral infections / J. L. Domingo, J. Rovira // *Environmental research*. 2020; 187: article 109650. URL: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109650>.
7. Acute effects of air pollution on influenza-like illness in Nanjing, China: a population-based study / L. Huang, L. Zhou, J. Chen [et al.] // *Chemosphere*. 2016; 147: 180–187. URL: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.12.082>.
8. The association between respiratory infection and air pollution in the setting of air quality policy and economic change / D. P. Croft, W. Zhang, S. Lin [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2019; 16: 321–330. URL: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201810-691OC>.
9. Показники захворюваності і поширеності та сучасні погляди на профілактику хвороб / В. В. Чорна, С. С. Хлестова, Н. І. Гуменюк [та ін.] // *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2020; 24(1): 158–164. URL: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(1\)-3](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(1)-3).
10. Герасименко С. С. Головач А. В., Єріна А. М. Статистика: підручник / С. С. Герасименко, А. В. Головач, А. М. Єріна : К.: КНЕУ. 2007. – 467 с.
11. Чинники ризику: методика визначення й оцінювання, прогнозування в медицині (огляд літератури; приклади використання у власній клінічній практиці) – повідомлення перше / О. П. Фаюра, А. О. Максимук, О. О. Абрагамович [та ін.] // *Lviv Clinical Bulletin*. 2021; 1 (33), 2 (34): 51–64. URL: <https://doi.org/10.25040/lkv2021.01-02.051>.
12. ЕкоЗагроза. Офіційний ресурс Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://ecozagroza.gov.ua> (дата звернення: 12.11.2024). Назва з екрану.
13. U. S. Environmental Protection Agency: website. URL: <https://www3.epa.gov/airnow/aqicalctest/nowcast.html> (date of access: 12.11.2024).
14. Якість повітря у місті Київ [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.saveecobot.com/maps/kyiv> (дата звернення: 04.11.2024). Назва з екрану.

Відомості про авторів:

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

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

Кислих О. М. — науковий співробітник лабораторії епідеміології інфекційних хвороб ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України». ORCID: 0009-0003-7387-2109

Ватаманюк М. Ю. — молодший науковий співробітник лабораторії епідеміології інфекційних хвороб ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».

Мурашко О. В. — науковий співробітник відділу науково-організаційної діяльності 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:

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

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

Kyslykh O. M. — researcher at the laboratory of epidemiology of infectious diseases, SI «The L. V. Hromashevskiy Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS of Ukraine». ORCID: 0009-0003-7387-2109

Vatamanyuk M. Yu. — junior researcher at the laboratory of epidemiology of infectious diseases, SI «The L. V. Hromashevskiy Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS of Ukraine».

Murashko O. V. — researcher at the department of scientific and organizational work and international relations, SI «The L. V. Hromashevskiy Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS of Ukraine».

ДО ПИТАННЯ РОЗРОБКИ ПРЕДИКТОРІВ ВИХОДУ З ІНФЕКЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ, ПОВ'ЯЗАНОВОГО З COVID-19

¹Донецький національний медичний університет м. Лиман, Україна

²Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м. Київ, Україна

³Комунальне некомерційне підприємство «Інфекційна лікарня м. Костянтинівка», м. Костянтинівка, Україна

⁴КП «Волинська обласна інфекційна лікарня», м. Луцьк, Україна

⁵Комунальне некомерційне підприємство «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 1 Святошинського району», м. Київ, Україна

⁶ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», м. Київ, Україна

Резюме. В динаміці захворювання на COVID-19 обстежено 432 особи середнього та важкого ступенів перебігу з метою визначення ранніх предикторів виходу з інфекційного процесу. Аналізували частоту відхилень від норми та середній вміст елементів лейкограми: паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів, еозинофілів, базофілів, моноцитів та лімфоцитів у взаємозв'язку з частотою виявлення присутності в організмі маркерів вірусу SARS-CoV-2. Аналіз та статистична обробка даних проводилися в статистичній програмі Statistica 12.0 (3BA94C4ED07A). При порівнянні середніх величин у нормально розподілених сукупностях розраховували t-критерій Стюдента. Статистично значущими вважали відмінності при $p \leq 0,05$. Отримані результати дозволили виявити елементи лейкограми, які можуть використовуватись в якості предикторів виходу з інфекційного процесу. Предиктором наявності маркерів збудника в організмі та активності інфекційного процесу є підвищений в декілька разів вміст паличкоядерних нейтрофілів. Основним предиктором прогнозування виходу з середнього та важкого ступенів інфекції COVID-19 є вміст лімфоцитів та динаміка змін їхнього вмісту. Відновлення вмісту лімфоцитів до норми в межах 8–17 доби захворювання може розцінюватись як показник завершення перебігу середнього та важкого ступенів тяжкості хвороби одужанням з формуванням імунітету. Реєстрація імунної недостатності після 17 доби (2,5 тижня) ймовірно свідчить про затяжний в майбутньому перебіг захворювання або формування носійства вірусу.

Ключові слова: COVID-19, SARS-CoV-2, предиктори, прогнозування, лейкограма, вміст лімфоцитів, вміст лейкоцитів.

О. А. Raksha-Slyusareva¹, О. А. Slyusarev¹, Т. Л. Bogdanova², V.P. Foltyn³, G. L. Yushchuk⁴, I. A. Tarasova⁵, P. G. Kovalenko¹, I. G. Kononova⁶, I. L. Marychev⁶

ON THE ISSUE OF DEVELOPING PREDICTORS OF OUTCOME FROM THE INFECTIOUS PROCESS ASSOCIATED WITH COVID-19

¹Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

²National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Kyiv, Ukraine

³Municipal Non-Profit Enterprise "Infectious Diseases Hospital of Kostyantynivka", Kostyantynivka, Ukraine

⁴CP "Volyn Regional Infectious Diseases Hospital", Lutsk, Ukraine

⁵Communal Non-Profit Enterprise "Center of Primary Medical and Sanitary Care No. 1 of Svyatoshynsky District", Kyiv, Ukraine

⁶SI "L. V. Hromashevskyi Institute of Epidemiology and Infectious Diseases National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Summary. In the dynamics of the disease, 432 patients with moderate and severe COVID-19 were examined in order to determine relatively early predictors of recovery from the disease. The frequency of deviations from the norm and the average content of leukogram elements: rod-shaped and segmented neutrophils, eosinophils, basophils, monocytes and lymphocytes were analyzed in relation to the frequency of detection of the presence in the body of SARS-CoV-2 virus markers. Data analysis and statistical processing were performed in the statistical program Statistica 12.0 (3BA94C4ED07A). When comparing mean values in normally distributed populations, Student's t-test was calculated. Differences were considered statistically significant at $p \leq 0.05$. The results obtained allowed us to identify elements of the leukogram that can be used as predictors of recovery from infection. A predictor of the presence of pathogen markers in the body and the activity of the infectious process is a several-fold increased content of rod-shaped neutrophils. The main predictor of the course of recovery from moderate and severe infection associated with COVID-19 is the content of lymphocytes and its dynamics. The restoration of lymphocyte content to normal within 8–17 days of the disease can be regarded as an indicator of the completion of the course of moderate and severe disease with recovery from the formation of immunity. Registration of immune deficiency after 17 days (2.5 weeks) probably indicates a protracted course of the disease, or the formation of virus carriage.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, prediction predictors, leukogram, content of lymphocytes.

Актуальність. Епідемія COVID-19 стала викликом для системи охорони здоров'я всіх країн світу, зокрема й України [1–3]. Враховуючи те, що частка коморбідних хворих постійно зростає, клінічна симптоматика не завжди є надійним прогностичним показником імовірного завершення будь-якої патології, включаючи й інфекцію, пов'язану з SARS-CoV-2. З огляду на це, актуальним є пошук об'єктивізованих предикторів перебігу та завершення нової коронавірусної інфекції (одужання, хронізації, трагічного завершення). Як об'єктивізовані предиктори виходу з хвороби вже запропоновано такі показники: білки гострої фази, рівні прокальцитоніну, інтерлейкінів, D-димеру, біохімічні показники крові, а також дані гістологічних та радіологічних досліджень різних тканин організму, результати математичного моделювання, розрахункові, індекси співвідношень між окремими показниками лейкограми та біохімічними показниками крові [4–15]. Для отримання цих предикторів необхідні спеціальні лабораторні умови, часом дуже вартісні, навчені фахівці, великі часові витрати. Отримані результати не цілком задовольняють запити лікарської практики й вимагають продовження досліджень щодо більш точних та простих предикторів, які дозволятимуть проводити моніторинг та оцінку стану хворих за ступенем важкості перебігу захворювання. Клінічним проявам будь-якої хвороби передують порушення психонейроімунної регуляції, а такий її компартмент, як система імунітету, насамперед та більш тонко віддзеркалює зміни в організмі. Одночасно імунологічні тести є доступними та швидкими для дослідження. Отже, є сенс дослідити у якості предикторів прогнозування тяжкості перебігу коронавірусної хвороби такі доступні елементи лейкограми: вміст паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів, еозинофілів, базофілів, моноцитів, лімфоцитів та їх співвідношення з маркерами, що свідчать про присутність в організмі вірусу SARS-CoV (антигену (Ag) та фрагментів геному збудника).

Метою даної роботи був пошук доступних, маловитратних та відносно ранніх критеріїв визначення перспективи завершення хвороби, зумовленої вірусом SARS-CoV-2.

Матеріали та методи. Обстежено 432 особи, які хворіли на COVID-19 середнього та тяжкого ступенів у віці 18–60 років і були госпіталізовані при погіршенні стану. Хворі знаходились на стаціонарному лікуванні у Комунальному некомерційному підприємстві «Інфек-

ційна лікарня м. Костянтинівка», м. Костянтинівка та КП «Волинська обласна інфекційна лікарня», м. Луцьк. Для дослідження були залучені особи, захворювання яких завершувалося одужанням і випискою із стаціонару в задовільному стані. Аналізувались історії хвороби та відповідні дані лабораторних досліджень, включаючи результати загального аналізу крові та визначення наявності маркерів SARS-CoV-2. Спостереження охоплювали догоспітальний період, починаючи з першої доби захворювання, і період перебування в стаціонарі. У хворих в динаміці захворювання аналізували вміст складових лейкограми периферичної крові, який виконувався за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора SFRI HEMIX 5–60. Оцінювали середній вміст показників лейкограми та частоту їх відхилень від норми в динаміці COVID-19, порівнюючи з показниками здорових осіб такого ж віку в паралельних дослідженнях [16, 17]. В динаміці хвороби аналізували присутність маркерів вірусу SARS-CoV-2, документовану в історіях хвороби (виявлення Ag за допомогою ІФА, швидких тестів та генетичного матеріалу вірусу в ПЛР).

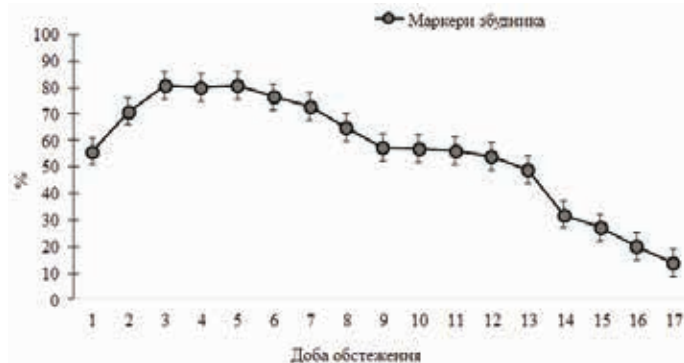
Матеріали дослідження були статистично оброблені з використанням параметричного та непараметричного аналізу. Аналіз та статистична обробка даних проводилися в статистичній програмі Statistica 12.0 (3BA94C4ED07A). При порівнянні середніх величин у нормально розподілених сукупностях розраховували t-критерій Стюдента. Статистично значущими вважали відмінності при $p \leq 0.05$. В якості кількісної міри оцінювання взаємозв'язку маркерів присутності збудника (Ag, генетичного матеріалу вірусу в ПЛР) та вмісту елементів лейкограми хворих було використано відношення шансів (OR), що визначалося як відношення ймовірності відхилення від норми кількості елементів крові в групі пацієнтів з позитивним тестом на присутність маркерів збудника до ймовірності відхилення від норми кількості елементів крові у пацієнтів з негативним тестом на присутність збудника. Взаємозв'язок між наявністю збудника та відхиленням від норми кількості елементів крові вважався доведеним у випадку знаходження довірчого інтервалу за межами відсутності ефекту, що був прийнятий за 1 (95% CI). Накопичення та систематизація результатів клінічного дослідження щодо наявності в організмі хворих маркерів збудника (Ag збудника SARS-CoV-2 або генетичного матеріалу вірусу) виконувалась з використанням електронних

таблиць Microsoft Office Excel.

Результати досліджень та їх обговорення. Більшість хворих надходила до лікарні на 4–5 добу перебігу хвороби, що в середньому становило $4,65 \pm 1,09$ доби. Середня тривалість перебування в стаціонарі становила $2,60 \pm 0,63$ тижня. При цьому у невеликій частини хворих ($12,30 \pm 1,60\%$) спостерігався затяжний перебіг захворювання з перебуванням у стаціонарі понад 5 тижнів.

На рисунку 1 наведено динаміку частоти виявлення осіб з наявністю маркерів вірусу SARS-CoV-2.

Рис. 1. Динаміка частоти виявлення осіб з наявністю маркерів збудника (Ag в ІФА, фрагменти геному в ПЛР) при гострому захворюванні, пов'язаному з SARS-CoV-2



Частота виявлення хворих з наявністю маркерів вірусу SARS-CoV-2 становила на першу добу захворювання $55,90 \pm 2,00\%$. На третю добу відсоток осіб з наявністю маркерів присутності вірусу в організмі збільшувався до $80,1 \pm 0,09\%$. Після цього відсоток осіб з наявністю маркерів вірусу виходив на плато, а з сьомої–восьмої доби хвороби поступово і вірогідно ($p < 0,05$) знижувався до $13,9 \pm 0,08\%$ на сімнадцяту добу спостереження. У подальшому в $12,60 \pm 0,08\%$ хворих маркери вірусу продовжували виявлятися понад 5 тижнів на тлі збереження клінічних симптомів хвороби. З першого дня хвороби у $11,20 \pm 0,07\%$ осіб не виявлялись маркери присутності вірусу SARS-CoV-2. Частота виявлення хворих з відсутністю у біологічних субстратах маркерів вірусу SARS-CoV-2 поступово збільшувалася у динаміці захворювання, досягаючи максимуму $87,60 \pm 0,08\%$ ($p < 0,05$) на сімнадцяту добу перебігу хвороби. Тобто клінічні показники були пов'язані з присутністю маркерів вірусу в обернено пропорційній залежності.

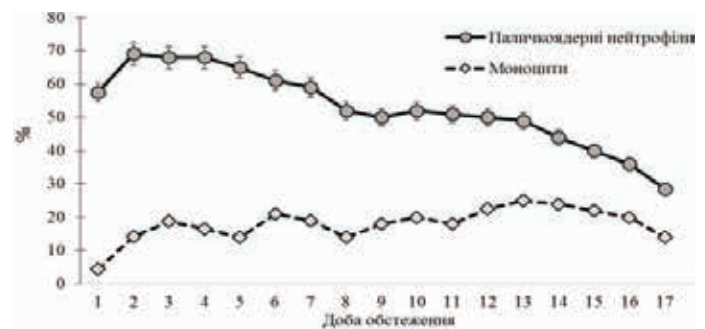
У результаті досліджень було встановлено різноспрямовану й відмінну за тенденцією динаміку частоти змін показників лейкограми, які могли б бути обрані в якості додаткових критеріїв прогнозування виходу з інфекційного процесу. Еозинофіли й базофіли не є постійними елементами лейкограми, їх присутність реєструвалась не у всіх обстежених хворих. Еозинофільні гранулоцити періодично виявлялись протягом хвороби у $9,60 \pm 0,10\%$ обстежених, їх вміст підвищувався у $5,80 \pm 0,06\%$ хворих. Закономірності у підвищенні вмісту еозинофілів щодо динаміки хвороби не були виявлені. Базофіли інколи виявлялись й не перевищували за вмістом показники норми. Зв'язок між частотою виявлення та коливанням вмісту еозинофілів та базофілів й циркуляцією в крові маркерів вірусу SARS-CoV-2 не був виявлений. В

динаміці спостереження збільшення вмісту базофілів не реєструвалось.

Такі показники лейкограми, як вміст паличкоядерних, сегментоядерних нейтрофілів та лімфоцитів є елементами неспецифічної резистентності та імунної системи і віддзеркалюють їх стан. На рисунках 2–4 наведено динаміку змін частоти відхилень від норми вмісту паличкоядерних, сегментоядерних нейтрофілів та лімфоцитів у перебігу захворювання.

Паличкоядерні нейтрофіли і моноцити звичайно не є постійними складовими лейкограми, але ці елементи лейкограми постійно були присутні в крові обстежених хворих. На рисунку 2 відображено динаміку виявлення хворих із показниками вмісту моноцитів, що перевищували показники норми. На 1 добу хвороби підвищений вміст моноцитів реєструвався у $4,30 \pm 0,04\%$ осіб й збільшувався до $26,00 \pm 0,10\%$ на 3 тижні. Протягом захворювання відсоток хворих з підвищеними показниками вмісту моноцитів коливався в межах від $14,00 \pm 0,08\%$ до $25,00 \pm 0,09\%$ без певної тенденції з розвитком хвороби. Динаміка частоти виявлення осіб з підвищеним вмістом паличкоядерних нейтрофілів нагадувала таку щодо частоти виявлення осіб з наявністю в організмі вірусу SARS-CoV-2 (рис. 2).

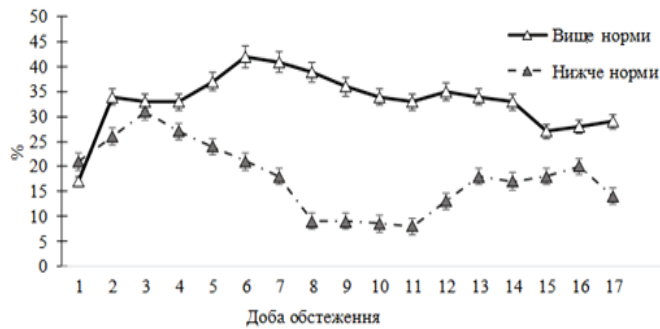
Рис. 2. Динаміка частоти виявлення осіб (%) із збільшенням вмістом паличкоядерних нейтрофілів та моноцитів у хворих в перебігу гострого захворювання, пов'язаного з коронавірусом SARS-CoV-2



На першу добу хвороби частота виявлення осіб з підвищеним вмістом паличкоядерних нейтрофілів становила $57,05 \pm 0,11\%$. Вона досягала максимальних показників ($69,20 \pm 0,12\%$) на другу добу й зберігалась на трохи нижчих цифрах (від $68,00 \pm 0,10\%$ до $65,00 \pm 0,10\%$), до п'ятої доби хвороби включно. З шостої доби частота виявлення хворих з підвищеним вмістом паличкоядерних нейтрофілів почала поступово знижуватись. На сімнадцяту добу частота виявлення осіб з підвищеним вмістом паличкоядерних нейтрофілів, порівняно з початком та розпалом хвороби вірогідно зменшилась до $28,10 \pm 0,1\%$ ($p < 0,05$). Тобто динаміка змін відсотка осіб з підвищеним вмістом паличкоядерних нейтрофілів співпадала з тенденціями реєстрації маркерів присутності збудника і відповідала тенденціям покращення клінічного стану обстежених.

На рисунку 3 наведено динаміку коливань частоти виявлення осіб зі змінами вмісту сегментоядерних нейтрофілів серед хворих на COVID-19.

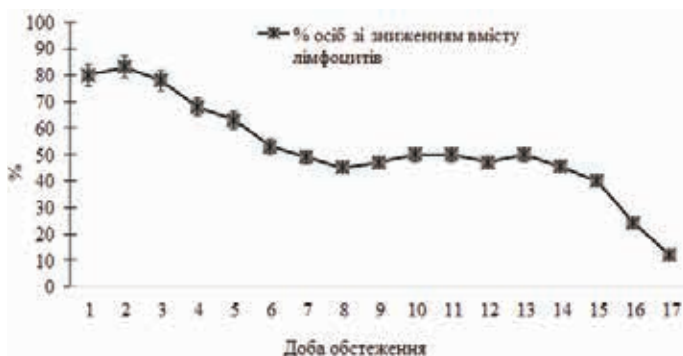
Рис. 3. Динаміка коливання частоти виявлення осіб зі змінами вмісту сегментоядерних нейтрофілів у хворих при гострому перебігу захворювання, пов'язаного з SARS-CoV-2



Аналіз отриманих результатів показав, що на всіх етапах виявлялись особи як з підвищеним, так і зі зниженим щодо норми вмістом сегментоядерних нейтрофілів. За частотою виявлення переважали особи з підвищеним вмістом цього елементу лейкограми. На першу добу хвороби частота виявлення осіб з підвищеним вмістом сегментоядерних нейтрофілів становила $17,10 \pm 0,08\%$, а осіб зі зниженим вмістом цих клітин – $21,00 \pm 0,09\%$. Більшість хворих ($61,90 \pm 0,11\%$) на цей час мала показники вмісту нейтрофілів, що відповідали нормі. На другу та третю добу хвороби частота виявлення осіб як з підвищеним вмістом сегментоядерних нейтрофілів, так і зі зниженим, збільшувалась, відповідно до $34,0 \pm 0,11\%$ та $26,0 \pm 0,10\%$. В подальшому частота виявлення осіб з підвищеним вмістом сегментоядерних нейтрофілів коливалась в межах від $27,00 \pm 0,10\%$ до $42,00 \pm 0,11\%$, а осіб зі зниженим вмістом клітин – в межах від $9 \pm 0,06\%$ до $31,00 \pm 0,11\%$ без виражених тенденцій. У більшості хворих переважно реєструвалися нормальні показники вмісту сегментоядерних нейтрофілів. Тобто такий показник, як частота виявлення сегментоядерних нейтрофілів не може бути використаний у якості показника прогнозування виходу з інфекційного процесу, пов'язаного з COVID-19.

Дані щодо динаміки частоти виявлення осіб із зниженням основного показника клітинної ланки імунної системи, що віддзеркалювалось зниженням вмісту лімфоцитів нижче $1,6 \text{ Г в } 1 \text{ л}$, наведено на рисунку 4.

Рис. 4. Динаміка частоти виявлення осіб (%) зі зниженими показниками вмісту лімфоцитів у хворих в перебігу захворювання, пов'язаного з SARS-CoV-2



Як видно з наведених даних, у перші дні хвороби, частота виявлення осіб зі зниженим вмістом лімфоцитів була найбільшою і становила на першу та другу добу, відповідно $80,40 \pm 0,09\%$ та $83,10 \pm 0,08\%$. З третьої доби хвороби, на тлі покращення клінічного стану хворих, частота виявлення осіб зі зниженням вмісту лімфоци-

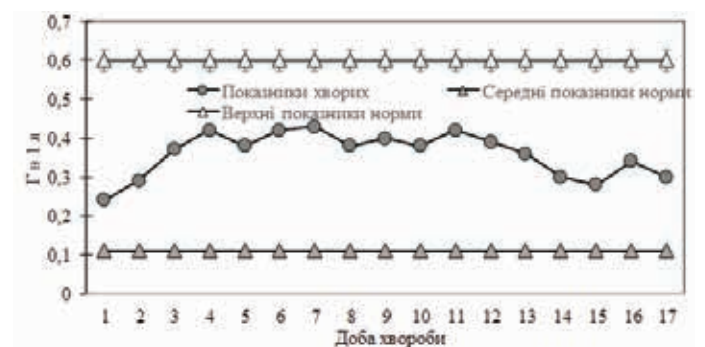
тів поступово зменшувалась до $12,10 \pm 0,07\%$ ($p < 0,05$) на сімнадцяту добу. В осіб, хвороба яких переходила у затяжну форму, недостатність імунної системи продовжувала реєструватись після 17 доби. Тенденція зменшення відсотка осіб зі зниженим вмістом лімфоцитів співпадала зі зниженням відсотка осіб, в яких реєстрували присутність в організмі маркерів збудника інфекції. Тобто циркуляція/присутність маркерів збудника зменшувалась при поступовому підвищенні вмісту лімфоцитів в організмі, що відповідає класиці протікання вірусної інфекції.

Динаміка змін частоти виявлення осіб зі зниженим вмістом лімфоцитів свідчила про її зв'язок з процесом реконвалесценції та виявляла прямо пропорційну залежність щодо циркуляції в організмі збудника.

На рисунках 5–8 наведено дані щодо динаміки вмісту основних елементів лейкограми при гострому захворюванні на COVID-19.

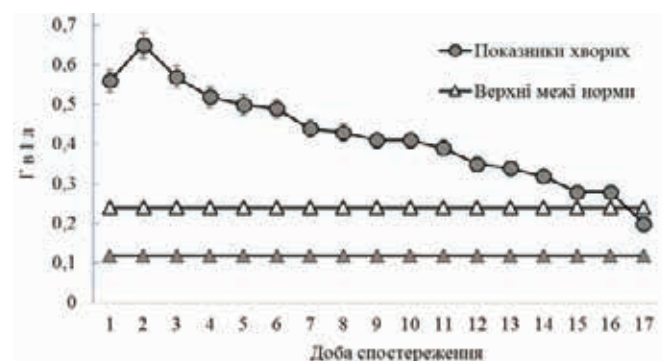
Аналіз результатів досліджень показав, що вміст моноцитів у хворих коливався в межах середніх показників норми від $0,24 \pm 0,03 \text{ Г в } 1 \text{ л}$ до $0,42 \pm 0,12 \text{ Г в } 1 \text{ л}$. Тенденції змін вмісту моноцитів у динаміці захворювання не спостерігалось (рис. 5).

Рис. 5. Динаміка змін вмісту моноцитів у осіб в перебігу гострого захворювання, пов'язаного з SARS-CoV-2



Вміст паличкоядерних нейтрофілів коливався в межах від $0,65 \pm 0,05 \text{ Г в } 1 \text{ л}$ до $0,20 \pm 0,09 \text{ Г в } 1 \text{ л}$ та значно перевищував середні показники норми – $0,12 \pm 0,01 \text{ Г в } 1 \text{ л}$ (рис. 6).

Рис. 6. Динаміка змін вмісту паличкоядерних нейтрофілів у осіб в перебігу гострого захворювання, пов'язаного з SARS-CoV-2



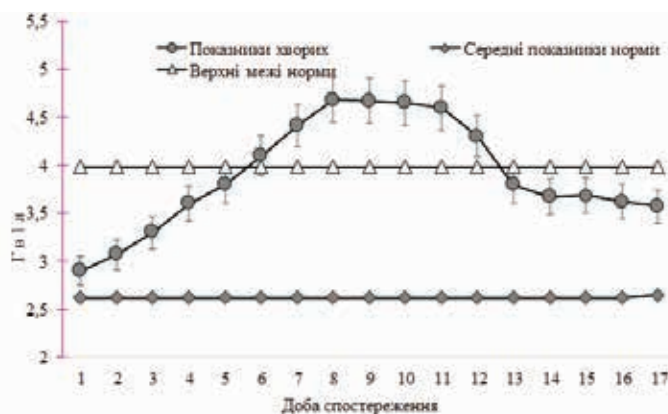
На першу добу хвороби середній вміст паличкоядерних нейтрофілів становив $0,56 \pm 0,08 \text{ Г в } 1 \text{ л}$ й значно збільшувався на другу добу до $0,65 \pm 0,05 \text{ Г в } 1 \text{ л}$. З третьої доби середній вміст паличкоядерних нейтрофілів поступово знижувався та досягав на сімнадцяту добу показників $0,20 \pm 0,09 \text{ Г в } 1 \text{ л}$, що відповідало показни-

Оригінальні дослідження

кам норми. Тобто вміст паличкоядерних нейтрофілів змінювався в динаміці гострої хвороби на COVID-19, відповідно до циркуляції чинника, й зменшувався із зниженням частоти виявлення маркерів збудника. В осіб, клінічне одужання яких не наступало протягом перших сімнадцяти днів, реєструвався підвищений рівень вмісту паличкоядерних нейтрофілів знову й тримався в подальшому протягом 5 тижнів.

Середній вміст сегментоядерних нейтрофілів збільшувався з першої до п'ятої доби захворювання, але не виходив за межі норми (рис. 7).

Рис 7. Динаміка змін вмісту сегментоядерних нейтрофілів у осіб в періоді гострого захворювання, пов'язаного з SARS-CoV-2

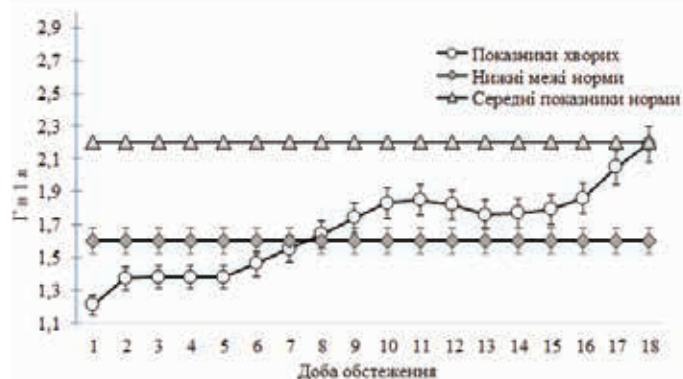


На першу добу хвороби середній вміст сегментоядерних нейтрофілів становив $2,97 \pm 0,50$ Г в 1 л, що відповідало середнім показникам норми – $2,67 \pm 0,36$ Г в 1 л. Поступово вміст цих клітин збільшувався на п'яту добу до $3,80 \pm 0,09$ Г в 1 л, наближаючись до верхніх меж норми – $3,98$ Г в 1 л. На шосту добу середній вміст сегментоядерних нейтрофілів підвищувався до показників більших за верхні показники норми і коливався в межах від $4,10 \pm 0,04$ Г в 1 л до $4,68 \pm 0,04$ Г в 1 л із сьомої по дванадцяту добу. Найбільші показники середнього вмісту сегментоядерних нейтрофілів ($4,68 \pm 0,04$ Г в 1 л) реєструвалися на 8 добу хвороби. З тринадцятої доби хвороби, на тлі клінічного покращення, середній вміст сегментоядерних нейтрофілів знижувався, досягаючи показників верхніх меж норми. Зв'язок між коливанням вмісту нейтрофілів й циркуляцією в крові маркерів присутності збудника не був виявлений. У $12,10 \pm 0,07\%$ хворих вміст цих клітин не мав тенденції до нормалізації на сімнадцяту добу. Клінічний стан цих осіб не по-

кращувався протягом 5 тижнів перебігу хвороби.

Середній вміст лімфоцитів при гострому захворюванні на COVID-19 з початку і до восьмої доби хвороби виходив за нижні межі норми – $1,60$ Г в 1 л (рис. 8).

Рис 8. Динаміка змін вмісту лімфоцитів у осіб в періоді гострого захворювання пов'язаного з SARS-CoV-2



На першу добу хвороби середній вміст лімфоцитів становив $1,21 \pm 0,02$ Г в 1 л і відповідав I ступеню імунної недостатності. При цьому у $17,4 \pm 0,08\%$ хворих реєструвалась недостатність імунної системи II, а у $34,8 \pm 0,11\%$ – III ступеню. Середній вміст лімфоцитів поступово збільшувався з тенденцією до відновлення до нижніх показників норми – $1,67 \pm 0,02$ Г в 1 л на восьму добу хвороби.

Після восьмої доби хвороби середній вміст лімфоцитів поступово підвищувався і становив на сімнадцяту добу $2,19 \pm 0,03$ Г в 1 л, майже досягнувши середніх показників норми – $2,20 \pm 0,08$ Г в 1 л.

Динаміка змін вмісту лімфоцитів була прямо пов'язана з клінічним покращенням у хворих і обернено пропорційною до динаміки змін вмісту паличкоядерних нейтрофілів та динаміки частоти виявлення хворих з наявністю маркерів збудника. В осіб, клінічний стан яких не покращувався на сімнадцяту добу, і які мали ускладнення та повертались в стаціонар на лікування, показники вмісту лімфоцитів залишались зниженими.

Результати проведеного статистичного аналізу щодо оцінювання кількісної міри взаємозв'язку між маркерами присутності збудника в організмі та вмістом елементів лейкограми хворих за співвідношенням шансів наведено в таблиці.

Таблиця. Статистичний аналіз щодо оцінювання кількісної міри взаємозв'язку між маркерами присутності збудника та вмістом елементів лейкограми хворих

Результати статистичного аналізу				
Співвідношення показників присутності збудника та елемента лейкограми		Відхилення значення показника від норми	Значення OR	Зв'язок між параметрами
Виявлення збудника	Елемент лейкограми			
Присутній в організмі	Моноцити	Збільшення вмісту	OR=0,76 [0,30–1,8 0]	Відсутній
Присутній в організмі	Базофіли	Збільшення вмісту	OR=0,23 [0,08–0,40]	Відсутній
Присутній в організмі	Еозинофіли	Збільшення вмісту	OR=0,28 [0,01–0,35]	Відсутній

Результати статистичного аналізу				
Співвідношення показників присутності збудника та елемента лейкограми		Відхилення значення показника від норми	Значення OR	Зв'язок між параметрами
Виявлення збудника	Елемент лейкограми			
Присутній в організмі	Паличкоядерні нейтрофіли	Збільшення вмісту	OR=2,05 [1,02–4,13]	Статистично значущий
Присутній в організмі	Сегментоядерні нейтрофіли	Збільшення вмісту	OR=0,90 [0,40–1,90]	Відсутній
Присутній в організмі	Сегментоядерні нейтрофіли	Зменшення вмісту	OR=1,90 [0,50–2,50]	Відсутній
Присутній в організмі	Сегментоядерні нейтрофіли	При відхиленні від норми загалом	OR=0,99 [0,50–1,90]	Відсутній
Присутній в організмі	Лімфоцити	Збільшення вмісту	OR=0,37 [0,07–1,83]	Відсутній
Присутній в організмі	Лімфоцити	Зменшення вмісту	OR=3,60 [1,70–7,84]	Статистично значущий
Присутній в організмі	Лімфоцити	При відхиленні від норми загалом	OR=2,70 [1,30–5,60]	Статистично значущий

Як видно з даних таблиці, результати проведеного статистичного аналізу показали, що співвідношення шансів виявлення маркерів присутності збудника COVID-19 при нормальному чи підвищеному вмісті моноцитів становить 0,76 [0,3–1,8], що вказує на відсутність зв'язку між цими показниками. Шанс виявити маркери збудника при наявності чи підвищенні вмісту еозинофілів та базофілів становить, відповідно, OR=0,28 [0,01–0,35] та OR=0,23 [0,08–0,40], що не є статистично достовірним і свідчить про відсутність зв'язку між цими показниками. Аналогічна ситуація встановлена при аналізі відхилення від норми вмісту сегментоядерних нейтрофілів: OR=1,9 [0,5–2,5] при зниженні, OR=0,9 [0,4–1,9] при підвищенні та OR=0,99 [0,5–1,9] при відхиленні від норми загалом. Тобто вміст еозинофілів, базофілів, моноцитів та сегментоядерних нейтрофілів не є показниками, пов'язаними з присутністю маркерів збудника коронавірусної інфекції в організмі хворої людини. Водночас співвідношення шансів щодо виявлення маркерів присутності збудника при збільшенні паличкоядерних нейтрофілів становив OR=2,05 [1,022–4,13], що є статистично значущим, і дає можливість стверджувати, що збільшення вмісту паличкоядерних нейтрофілів є маркером пов'язаним саме з наявністю збудника інфекції в організмі. Шанс виявити маркери збудника при зниженні лімфоцитів в крові осіб, хворих на ковід дорівнює 3,6 [1,7–7,84]. Значення отриманого показника дає змогу стверджувати, що виявлення маркерів збудника в організмі й зниження вмісту лімфоцитів нижче норми взаємопов'язані. Загалом шанс виявити маркери збудника при відхиленні вмісту лімфоцитів від норми дорівнює 2,7 [1,3–5,6], що також підтверджує взаємозв'язок між цими показниками. Водночас шанс виявити маркери збудника при підвищенні вмісту лімфоцитів до показників норми дорівнює 0,37 [0,074–1,829], що є статистично не значущим. Тобто можна стверджувати, що існує тісний зв'язок між зниженням вмісту лімфоцитів в крові та присутністю маркерів збудника в організмі осіб, які хворіють на COVID-19.

Отже, проведені дослідження дали можливість виявити елементи лейкограми, які можуть використовуватись як предиктори виходу з інфекційного процесу при COVID-19. Такими елементами лейкограми є показники вмісту паличкоядерних нейтрофілів та вмісту лімфоцитів, між якими встановлено тісний обернений зв'язок щодо присутності маркерів збудника коронавірусної інфекції в організмі хворих. Встановлення підвищеного в декілька разів вмісту паличкоядерних нейтрофілів є предиктором присутності SARS-CoV-2 в організмі та активності інфекційного процесу. Зниження вмісту паличкоядерних нейтрофілів з тенденцією до нормалізації протягом 2,5±0,5 тижня (до сімнадцятої доби хвороби включно) свідчить про завершення захворювання середнього та важкого ступенів тяжкості перебігу. Основним предиктором прогнозування перебігу та можливого завершення інфекції з середнім і тяжким ступенем тяжкості є вміст лімфоцитів та динаміка його змін. Зниження вмісту лімфоцитів асоціюється з присутністю SARS-CoV-2, а відновлення їх вмісту пов'язане з відсутністю цього маркера збудника в організмі хворого. Відновлення вмісту лімфоцитів до норми (1,6 Г в 1 л й вище) в межах восьмої–сімнадцятої доби перебігу захворювання (до 2,5 тижня) може розцінюватись як показник завершення хвороби одужанням з перспективою формування імунітету. Реєстрація імунної недостатності після 17 доби (2,5 тижня хвороби) ймовірно свідчить про затяжний перебіг захворювання, можливе формування носійства вірусу, і вимагає подальшого аналізу отриманих результатів дослідження.

Висновки.

1. Підвищення вмісту паличкоядерних нейтрофілів та зниження вмісту лімфоцитів є предиктором присутності SARS-CoV-2 в організмі, розпалу або активації інфекційного процесу.
2. Відновлення вмісту лімфоцитів до показників норми в межах 8–17 доби (до 2,5 тижня) захворювання може розцінюватись як предиктор завершення

перебігу тяжкої форми коронавірусної інфекції одужанням.

3. Отримані результати свідчать про перспективність проведення досліджень за даним напрямом.

Література

1. Zadorozhna V. I., Vynnyk N. P. Coronavirus 2019-nCoV: novi vykylyky okhoroni zdorov'ia ta liudstvu. *Infektsiini khvoroby*. 2020;1:5-15. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.1.11091>
2. Zadorozhna V. I. Molekuliarno-epidemiolohichni aspekty SARS-CoV-2. *Infektsiini khvoroby*. 2021; 1(103):32-44. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2021.1.11949>
3. Zadorozhna V. I., Vynnyk N. P., Gerilovych A. P. Molecular and genetic characteristic of some omicron variants of the SARS-CoV-2 virus and prospects for vaccine prevention of covid-19. *One Health Journal*. 2025;3(1):5-21. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.31073/onehealthjournal2025-1-01>
4. Bobrova O. M., Mikhanovska N. G., Kryvonos K. A., Vorobyov S. M. Main predictors of coronavirus disease severity prognosis. *International medical journal*. 2020;26(44):76-82. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2020-4-14>
5. Shostakovych-Koretskaya L. R., Kireyeva T. V., Shevchenko-Makarenko O. P. et al. Clinical and laboratory markers of the new coronavirus disease SARS-CoV-2 COVID-19 in hospitalized patients. *Medicni perspektivi*. 2021;26(4):48-55. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.4.248085>
6. Briukhanova T. O., Zagayko A. L., Lytkin D. V. Pathophysiological mechanisms of coronavirus disease (COVID-19) progression and fatal complications in patients with diabetes. *Pathologia*. 2020;17(2):256-263. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212812>
7. Raksha-Sliusareva O. A., Sliusarev O. A., Boieva S. S. et al. Determination of prognostic criteria for elution of SARS COV-19 virus antigen from the body of patients based on immune system indicators. *Emergency medicine*. 2022;18(6):90-91. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.6.2022.1523>
8. Raksha-Sliusareva O. A., Sliusarev O. A., Bogdanova T. L. et al. State of non-specific resistance in patients infected with SARS COV-19 of the Donetsk region with a positive course of the disease which ended in recovery. *Preventive medicine. Theory and practice*. 2023;4(4):61-62. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.61948/prevmed-2023-4-44>
9. Yushchuk A., Pykaliuk V., Korzhuk O. Hematocytological, biochemical, and hemostasis parameters' role in predicting the possibility of the various forms of the COVID-19 course in hospitalized Ukrainian patients: A cross-sectional study. *Health Sci Rep*. 2023; 6 (7). e 1403. DOI: <https://doi.org/10.1002/hsr.2.1403>
10. Huang L., Han R., Ai T. et al. Serial Quantitative Chest CT Assessment of COVID-19: A Deep Learning Approach. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e200075. DOI: <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200075>
11. Ai T., Yang Z., Hou H. et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases / T. Ai et al. // *Radiology*. 2020;296 (2): E32-E40. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
12. Henry B., Cheruyot I., Vikse J. et al. Lymphopenia and Neutrophilia at Admission Predicts Severity and Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis. *Acta BioMed*. 2020;91(3): e2020008. DOI: <https://doi.org/10.23750/abm.v91i3.10217>
13. Shi C., Wang L., Ye J. et al. Predictors of mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2021;21(663):1-55 DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06369-0>
14. Nguyen H. T. T., Le-Quy V., Ho S. V. et al. Outcome prediction model and prognostic biomarkers for COVID-19 patients in Vietnam. *ERJ Open Research*. 2023;9(2):00481-2022. DOI: <https://doi.org/10.1183/23120541.00481-2022>
15. Tamiru D. H., Azene A. G., Tsegaye G. W. et al. Time to Recovery from COVID-19 and Its Predictors in Patients Hospitalized at Tibebe Ghion Specialized Hospital Care and Treatment Center, A Retrospective Follow-Up Study, North West Ethiopia. *Global Health, Epidemiology and Genomics*. 2023;1-10 DOI: <https://doi.org/10.1155/2023/5586353>
16. Raksha-Sliusareva O. A., Sliusarev O. A., Boieva S. S. et al. Dynamics of nonspecific resistance indicators in the population of Ukraine in the territories of hostilities during the war with the Russian Federation. *Concepts for the Development of Society's Scientific Potential*. 2023;34(159):209-219 DOI: <https://doi.org/10.51582/interconf.19-20.06.2023.021>
17. Raksha-Sliusareva O. A., Sliusarev O. A., Boieva S. S., Sierykh N. O., Stryzhak N. V. Predictors of the blood and immune system in the conditionally healthy population of the Donetsk region during the Joint Operational Operations. *Scientific research of the XXI Volume 1.2021;1*. <https://doi.org/10.51587/9781-7364-13302-2021-001>

Відомості про авторів:

Ракша-Слюсарєва О. А. — к. мед. н., д. б. н., професор, професор кафедри мікробіології, вірусології, імунології та медичної біології Донецького національного університету, м. Лиман, Україна.
Телефон: +38 (095) 52 66 207
ORCID: 0000-0003-2144-6792

Слюсарєв О. А. — к. мед. н., доцент, завідувач кафедри мікробіології, вірусології, імунології та медичної біології Донецького національного університету, м. Лиман, Україна.
Телефон: +380 (95) 495 32 15
ORCID: 0000-0002-2968-9388

Фолтин В. П. — лікарка Комунального некомерційного підприємства «Інфекційна лікарня м. Костянтинівки», м. Костянтинівка, Україна.
Телефон: +380 (66) 065 17 44
ORCID: 0009-0005-2991-5567

Богданова Т. Л. — к. б. н., доцент Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського».
Телефон: +380 (95) 715 72 55
ORCID: 0000-0001-5501-132X

Ющук Г. Л. — к. б. н., завідувачка Лабораторного центру КП «Волинська обласна інфекційна лікарня», м. Луцьк, Україна.
Телефон: +380 (50) 634 61 52
ORCID: 0000-0001-8108-8216

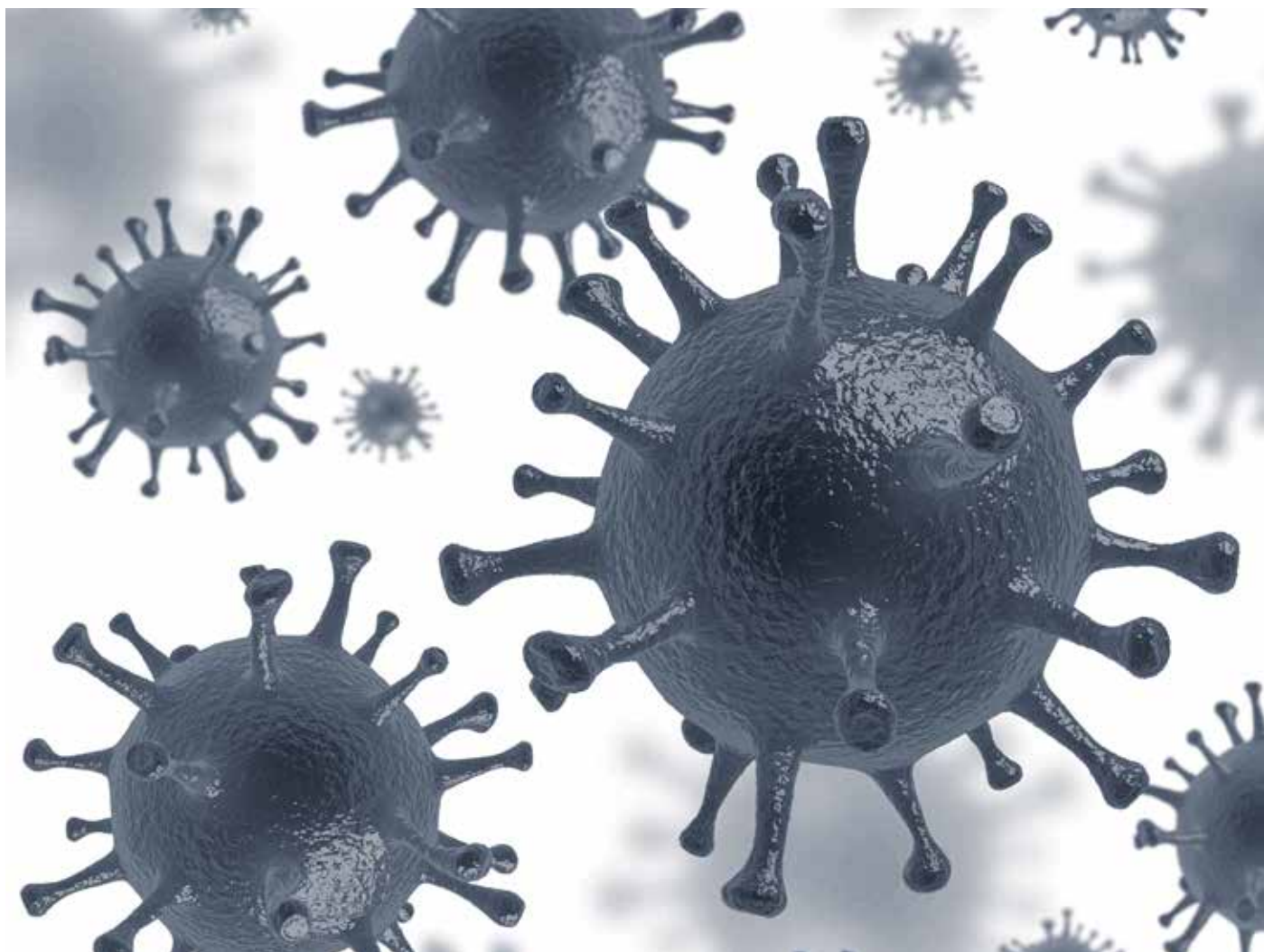
Тарасова І. А. — лікар загальної практики сімейної медицини КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 1 Святошинського району», м. Київ, Україна.
Телефон: +380 (96) 554 22 31

Коваленко П. Г. — к. б. н., доцент кафедри мікробіології, вірусології, імунології та медичної біології Донецького національного медичного університету, м. Лиман, Україна.
Телефон: +380 (66) 321 29 76
ORCID: 0000-0003-4731-6902

Кононова І. Г. — к. мед. н., вчений секретар ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», м. Київ, Україна.
Телефон: +380 (50) 675 40 44
ORCID: 0009-0000-9344-1435

Маричев І. Л. — к. мед. н., старший науковий співробітник, завідувач лабораторії вакцинокерованих інфекцій та вакцинопрофілактики ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», м. Київ, Україна,
Телефон: +380 (50) 311 33 20
ORCID: 0009-0008-0845-8493

Конфлікт інтересів: конфлікт інтересів авторів відсутній.



Information on authors:

Raksha-Sliusareva O. A. – Candidate of Medical Sciences, Doctor of Biological Sciences, Full Professor, Professor at the Microbiology, Virology, Immunology and Medical biology Department of Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine.
Phone number: 380 (95) 526 62 07
ORCID: 0000-0003-2144-6792

Sliusarev O. A. – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Medical biology of Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine.
Phone number: +380 (95) 495 32 15
ORCID: 0000-0002-2968-9388

Foltin V. P. – Doctor of the Communal non-commercial enterprise "Infectious Disease Hospital of Kostyantynivka", Kostyantynivka, Ukraine.
Phone number: +380 (66) 065 17 44
ORCID: 0009-0005-2991-5567

Bohdanova T. L. – Candidate of Medical Sciences, Docent at the Department of Biomedical of National technical university of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Kyiv, Ukraine .
Phone number: +380 (95) 715 72 55
ORCID: 0000-0001-5501-132X

Yushchuk A. L. – Doctor of philosophy in Biology, Head of the Laboratory Center of the Volyn Regional Infectious Diseases Hospital, Lutsk, Ukraine.
Phone number: +380 (50) 634 61 52
ORCID: 0000-0001-8108-8216

Tarasova I. A. – general practitioner of family medicine, KNP "Center for Primary Medical and Sanitary Care No. 1 of Svyatoshynskiy District", Kyiv, Ukraine.
Phone number: +380 (96) 554 22 31

Kovalenko P. H. – Doctor of philosophy in Biology, Associate Professor at the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Medical biology of Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine.
Phone number: +380 (66) 321 29 76
ORCID: 0000-0003-4731-6902

Kononova I. H. – Candidate of Medical Sciences, learned secretary SI «L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine.
Phone number: +380 (50) 675 40 44
ORCID: 0009-0000-9344-1435

Marichev I. L. – Candidate of Medical Sciences, Senior researcher, Head of the Laboratory of Vaccine-Controlled Infections and Vaccine Prevention of SI «L. V. Hromashevskiy National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine.
Phone number: +380 (50) 311 33 20
ORCID: 0009-0008-0845-8493

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declar.

ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИЙ СИНДРОМ У ПАЦІЄНТІВ З LONG-COVID ТА УРАЖЕННЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

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

Резюме. Натепер доведено, що пандемія COVID-19 зачіпає не тільки фізичне здоров'я людини, а й психічний статус, призводячи як до загострення наявних психічних захворювань, так і до виникнення нових.

За даними літератури, у пацієнтів, які перенесли коронавірусну інфекцію розподіл психіатричних симптомів такий: 28% – посттравматичний стресовий розлад, 31% – депресія, 42% – тривога та безсоння. У патологічному діапазоні 56% людей мали принаймні один бал, хоча б за одним клінічним параметром. Постковідний синдром містить понад дві сотні симптомів. Наприкінці 2020 р. його було внесено до міжнародного класифікатора хвороб 10-го перегляду (МКХ-10).

Мета. Порівняти дані сучасної літератури, актуальності проблеми, діагностичні критерії тривожно-депресивних розладів, поширеності та вираженості тривожно-депресивного синдрому на основі госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS) у хворих з long-COVID та ураженням центральної нервової системи (ЦНС) герпесвірусами та іншими збудниками.

Матеріали та методи. У даному дослідженні брали участь 2 групи пацієнтів по 24 особи. Перша група – це 24 хворих з верифікованим діагнозом герпесвірусного ураження нервової системи, які не хворіли на COVID-19. Віруси знаходились у стадії активації. Друга група – це 24 хворих з long-COVID, у яких також були верифіковані діагнози герпесвірусного ураження нервової системи. Госпітальна шкала тривоги і депресії (HADS) рекомендується для оцінки тривожно-депресивного синдрому на практиці.

Висновки. Пацієнти з long-COVID та ураженнями нервової системи герпесвірусної етіології більш схильні до розвитку депресії та тривоги в субклінічних формах. У таких пацієнтів встановлено слабкий кореляційний зв'язок депресії з початком захворювання і помірний зв'язок з церебрастенією та слабкий кореляційний зв'язок тривоги з вестибулоатаксією. Широке залучення у практику неврологічних та інфекційних стаціонарів визначення тривожно-депресивного синдрому дозволяє оптимізувати лікувальний процес пацієнтів з ураженнями нервової системи на фоні постковідного синдрому.

Ключові слова. Long-COVID, тривога, депресія, герпесвіруси, центральна нервова система.

O. G. Andreeva, P. A. Dyachenko, V. Yu. Klyus

ANXIETY-DEPRESSIVE SYNDROME IN PATIENTS WITH LONG-COVID AND CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISORDERS

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

Summary. It has now been proven that the COVID-19 pandemic affects not only a person's physical health, but also their mental status, leading to both the exacerbation of existing mental illnesses and the emergence of new ones.

According to the literature, in patients who have had coronavirus infection, the distribution of psychiatric symptoms is as follows: 28% – post-traumatic stress disorder, 31% – depression, 42% – anxiety and insomnia. In the pathological range, 56% of people had at least one score, at least for one clinical parameter. Post-COVID syndrome includes more than two hundred symptoms. At the end of 2020, it was included in the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10).

Purpose. To compare data from modern literature, the relevance of the problem, diagnostic criteria for anxiety and depression disorders, the prevalence and severity of anxiety and depression syndrome based on the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in patients with long-COVID and central nervous system (CNS) lesions by herpesviruses and other pathogens.

Materials and methods. This study involved 2 groups of 24 patients. The first group consisted of 24 patients with a verified diagnosis of herpesvirus lesions of the nervous system who did not have COVID-19. The viruses were in the activation stage. The second group consisted of 24 patients with long-COVID, who also had verified diagnoses of herpesvirus lesions of the nervous system. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) is recommended for assessing anxiety and depression syndrome in practice.

Conclusions. Patients with long-COVID and lesions of the nervous system of herpesvirus etiology are more prone to the development of depression and anxiety in subclinical forms. In such patients, a weak correlation of depression with the onset of the disease and a moderate connection with cerebraesthesia and a weak correlation of anxiety with vestibuloataxia have been established. Wide involvement in the practice of neurological and infectious hospitals in the definition of anxiety-depressive syndrome allows optimizing the treatment process of patients with lesions of the nervous system against the background of post-covid syndrome.

Keywords. Long-COVID, anxiety, depression, herpesviruses, central nervous system.

Вступ. На сьогоднішній день відомо, що пандемія коронавірусної інфекції SARS-CoV-2 COVID-19 зачіпає не тільки фізичне здоров'я людини, а й психічний статус, призводячи як до загострення наявних психічних захворювань, так і до виникнення нових. Однак у медичному співтоваристві основна увага приділяється соматичним ускладненням COVID-19, тоді як його вплив на психічну сферу вивчено менше [1].

Дослідниками США було показано, що майже у кожної п'ятої людини з діагнозом COVID-19 протягом трьох місяців після перенесеної хвороби діагностується психічний розлад, такий як тривога, депресія або безсоння [2].

Як показав аналіз електронних медичних карток 69,8 мільйона пацієнтів у США, зокрема понад 62 000 пацієнтів із діагнозом COVID-19, частота виявлення будь-якого психічного захворювання у період від 14 до 90 днів після встановлення діагнозу COVID-19 склала 18,1%, зокрема 5,8% – уперше діагностовані випадки. Також дослідження показало, що зв'язок між психічним захворюванням і COVID-19 насправді двоспрямований: у людей із психіатричним діагнозом на 65% більше шансів отримати діагноз COVID-19, ніж у людей без нього [3].

Також було виявлено, що пацієнти, госпіталізовані з COVID-19, мали більш високий ризик психіатричного захворювання, ніж ті, хто не потребував госпіталізації. Але наведені дані не були настільки деталізовані, щоб прогнозувати зв'язок між вірогідністю старту психічного захворювання та перебування людини у відділенні інтенсивної терапії [4].

Для виявлення психіатричних симптомів у пацієнтів, які перенесли коронавірусну інфекцію, у Мілані було проаналізовано дані, отримані через місяць після госпіталізації 402 дорослих, які перенесли COVID-19 (265 чоловіків, середній вік 58 років). Для дослідження посттравматичного стресового розладу (ПТСР), депресії, тривожності, безсоння та obsесивно-компульсивної симптоматики (ОКС) використовувалися клінічні інтерв'ю та набір анкет-самозвітів. Дослідники зібрали соціально-демографічну інформацію, клінічні дані та результати обстеження на запальні маркери для виявлення кореляції рівня запалення та тяжкості психічних симптомів. Розподіл самооцінки пацієнтів у психопатологічному діапазоні виглядав так: 28% – посттравматичний стресовий розлад, 31% – депресія, 42% – тривога, 20% – симптоми ОКС та 40% – безсоння. 56% людей мали принаймні один бал у патологічному діапазоні, хоча б за одним клінічним параметром. Незважаючи на значно нижчі рівні вихідних маркерів

запалення, жінки більше страждали як від тривожності, так від депресії. [5].

Постковідний синдром має понад дві сотні симптомів. Наприкінці 2020 р. його було внесено до міжнародного класифікатора хвороб 10-го перегляду (МКХ-10). Стало очевидно: хвороба минула, наслідки залишаються. І так у кожного четвертого. Зокрема, понад 50% пацієнтів, які вилікувалися від COVID-19, страждають на постійну втому, тривогу та депресію, незалежно від тяжкості перенесеної хвороби, [6]. Як відомо, близько 3/4 пацієнтів із COVID-19 після виписки з лікарні мають принаймні одну з таких проблем, як розлади сну, тривога, депресія або астения [7].

Серед найчастіших постковідних психоневрологічних ускладнень виділяють:

- панічні атаки, які є частим наслідком у постковідному періоді. Це психічний розлад, що супроводжується нападом необґрунтованої тривоги та страху. Зазначається, що частіше від розладу страждають люди віком 25–40 років, які перенесли COVID-19, навіть якщо раніше в анамнезі не було психічних порушень;
- швидку стомлюваність і виснаження. Даний стан характеризується сильною втомою, яка не проходить навіть після відпочинку, супроводжується болем голови, що розпирає, зниженням продуктивності, здатності концентруватися, м'язовою слабкістю. Астенічні симптоми напряму пов'язані з тяжкістю перебігу захворювання COVID-19. За даними досліджень скарги на астению та підвищену стомлюваність можуть зберігатися протягом понад 7 місяців після одужання;

- посттравматичний стресовий розлад, характерний для пацієнтів, які перенесли тяжку форму COVID-19. Це пов'язано із сильною психоемоційною травмою через госпіталізацію та підключення до апарату штучної вентиляції легень. Найбільш уразливі ті пацієнти, у кого виникав делірій під час гострого перебігу COVID-19. Найчастіші симптоми ПТСР у постковідному періоді: страх раптової смерті, почуття удушення, труднощі із засинанням, кошмари, повторні переживання негативного досвіду (флешбеки). Симптоми ПТСР відзначалися у пацієнтів у період від 2 тижнів до 10 місяців після одужання [8–10].

Найчастіше серед населення країн з високим рівнем поширення вірусної інфекції відзначається збільшення числа випадків таких станів (за МКХ-10): гостра реакція на стрес (зокрема психотична); депресивний епізод (ДЕ); тривожні розлади, включаючи тривожно-фобічний (ТФР; нозофобії), панічний (ПР), змішаний тривожний та депресивний (ТДР), соматоформний, obsесивно-компульсивний (нав'язливі роздуми та подання); ПТСР [11].

Оригінальні дослідження

У пацієнтів з діагностованим COVID-19 також відзначається підвищення ризику суїциду. В умовах пандемії підвищенню ризику самогубства сприяли втрата роботи, фінансові труднощі, вимушена самоізоляція, обмеження соціальної активності, загострення внутрішньо-сімейних проблем, зловживання алкоголем, безсоння, тривожна інформація [12–15]. Враховуючи значний вплив інфекції COVID-19 на психічне здоров'я, потрібні більш тривалі та глибокі дослідження, що вивчають психопатологію тих, хто переніс COVID-19, для діагностики та лікування психічних станів, що виникають, та спостереження за їх змінами з часом.

Мета роботи. Дослідження поширеності та вираженості тривожно-депресивного синдрому за допомогою госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS) у хворих з long-COVID та ураженням ЦНС герпесвірусної етіології.

Матеріали та методи.

У даному дослідженні брали участь 2 групи пацієнтів. Перша група – це 24 хворих віком від 23 до 74 років з верифікованим діагнозом герпесвірусного ураження нервової системи, які не хворіли COVID-19. Жінок було 17, чоловіків – 7. У всіх пацієнтів віруси знаходились у стадії активації. Друга група – це 24 хворих віком від 30 до 74 років з long-COVID, у яких також були верифіковані діагнози герпесвірусного ураження нервової системи. В другій групі було 12 жінок та 12 чоловіків.

Для оцінки рівнів тривоги та депресії у пацієнтів, які поступали на лікування до відділення нейроінфекцій, була використана лікарняна (госпітальна) шкала тривоги і депресії, або HADS, яка розроблена, щоб надати простий, але надійний інструмент для використання в медичній практиці. Дослідження проведене з використанням HADS. Пацієнти самостійно заповнювали бланки шкали після попереднього інструктажу. Шкала складається з 14 тверджень, розділених на дві підшкали: тривога і депресія. Кожному твердженню відповідають 4 варіанти. Результат визначається сумою балів, що відповідають кожній підшкалі, і виділяються три зони – норма (відсутність ознак тривоги і/або депресії), субклінічно виражена тривога і/або депресія, клінічно виражена тривога і/або депресія відповіді.

Статистична обробка даних проводилася за до-

помогою комп'ютерної програми Statistica. Залежно від завдання дослідження і типу даних були застосовані такі статистичні методи:

1) порівняння двох залежних та не залежних груп за однією ознакою – за критерієм Вілкоксона;

2) коефіцієнт кореляції Спірмена. Показники вважалися достовірними при $p < 0,05$

Результати та їх обговорення.

У першій частині дослідження було проаналізовано нозологічні форми ураження нервової системи у пацієнтів обох груп.

Таблиця 1. Клінічні (топічні) діагнози у хворих першої та другої групи

Клінічні форми	1 група (n=24)	2 група (n=24)
Розсіяний склероз	2	1
Енцефаліт	1	2
Менінгоенцефаліт	1	2
Арахноенцефаліт	7	5
Арахноїдит	7	7
Розсіяний енцефаломієліт	2	2
Полінейропатія	2	2
Арахноенцефалополінейропатія	2	3

Як видно з таблиці 1, у пацієнтів обох груп частіше зустрічались такі форми уражень нервової системи, як арахноїдит, арахноенцефаліт. Інші ураження нервової системи, такі як менінгоенцефаліт, енцефаліт, полінейропатія зустрічались значно рідше.

При порівнянні тривалості депресії та кількості осіб, які страждали на депресію, в 1-й та 2-й групах (табл.2), відсоток пацієнтів без ознак депресії між обома групами статистично не відрізнявся. Але відмічається статистично достовірна більшість випадків субклінічно вираженої депресії (8–10 балів) у пацієнтів другої групи.

Таблиця 2. Оцінка тривалості та кількості осіб, які страждали на депресію, між першою та другою групами

Інтерпретація HADS, бали	Депресія 1 група		M+m	Депресія 2 група		M+m	P
	жінки	чоловіки		жінки	чоловіки		
0–7	12	6	4,61±0,38	3,83±0,34	5	3,83±0,34	0,017
8–10	5	1	2,50±0,98	8,08±0,43	5	8,08±0,43	0,00045
11 та більше	0	1	0,76±0,76	0	2	1,33±0,74	0,71

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

Середня тривалість симптомів була статистично більшою у хворих другої групи. Виявлено, що жінки частіше страждають на депресію, ніж чоловіки, однак статистична значимість не достовірна.

При порівнянні кількості осіб з ознаками тривоги в

1-й та 2-й групах виявлена статистична більшість випадків субклінічно вираженої тривоги у другій групі. Середня тривалість симптомів статистично більша у другій групі, ніж в першій (табл. 3).

Таблиця 3. Оцінка тривалості та кількості осіб, які страждали на тривогу, між першою та другою групами

Інтерпретація HADS, бали	Тривога 1 група		M+m	Тривога 2 група		M+m	P
	жінки	чоловіки		жінки	чоловіки		
0–7	11	4	2,75+0,49	5	2	1,83+0,13	0,05
8–10	5	2	4,20+1,20	7	10	6,92+0,39	0,04
11 та більше	1	1	1,05+1,05	0	0	0	0

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

При порівнянні тривалості симптомів (табл.4) виявлено статистично більшу тривалість в днях таких симптомів: депресія, вестибулоатаксія, церебрастенія у пацієнтів другої групи.

Таблиця 4. Середня тривалість симптомів по днях

Симптоми	Середня тривалість в днях, M±m		p
	1 група	2 група	
Депресія	5,87±0,56	11,16±0,80	0,000027
Тривога	6,12±0,75	6,5±0,35	0,30
Початок хвороби	63,95±16,28	61,95±5,02	0,39
Вестибуло-атактичний	14,70±0,78	17,75±0,75	0,00013
Цефалгічний	12,79±0,73	13,56±1,26	0,97
Церебрастенічний	14,08±0,50	17,91±0,45	0,00027

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

У хворих з ураженням нервової системи (табл. 5) в першій групі виявлено помірний кореляційний зв'язок між депресією та початком захворювання, вестибуло-атактичним синдромом.

Таблиця 5. Рангові кореляції Спірмена (кореляційний зв'язок між депресією пацієнтів без long-COVID з початком захворювання і деякими клінічними синдромами)

	Кількість хворих	Спірмена - R	t(N-2)	p
Депресія 1 група	24	0,416283	2,147454	0,043032
Початок хвороби	24	0,390864	1,99	0,058
Вестибуло-атактичний	24	0,1535	0,72	0,47
Церебрастенічний	24	-0,07	-0,35	0,72
Цефалгічний	24	-0,093	-0,43	0,66

Примітка: *0,49>R>0,3 – помірний зв'язок, 0,29>R>0,2 – слабкий зв'язок, R<0,2 – відсутність зв'язку.

У хворих, які страждають на long-COVID та ураження нервової системи герпесвірусної етіології, виявлено слабкий кореляційний зв'язок депресії з початком захворювання та помірний зв'язок з церебрастенічним синдромом. Зазначені кореляції значимі на рівні p<0,5000 (табл. 6).

Таблиця 6. Рангові кореляції Спірмена (кореляційний зв'язок між депресією пацієнтів з long-COVID з початком захворювання і деякими клінічними синдромами)

Депресія 2 група	Кількість хворих	Спірмена - R	t (N-2)	p
Початок захворювання	24	0,202	0,97	0,34
Вестибуло-атактичний	24	0,08	0,38	0,70
Церебрастенічний	24	0,35	1,77	0,09
Цефалгічний	24	0,06	0,29	0,76

Примітка: *0,49>R>0,3 – помірний зв'язок, 0,29>R>0,2 – слабкий зв'язок, R<0,2 – відсутність зв'язку.

У хворих з ураженнями нервової системи не виявлено кореляційного зв'язку між тривожним та іншими синдромами (табл.7). Зазначені кореляції значимі на рівні p<0,05.

Таблиця 7. Рангові кореляції Спірмена (кореляційний зв'язок між тривогою пацієнтів без long-COVID з початком захворювання і деякими клінічними синдромами)

Тривога 1 група	Кількість хворих	Спірмена - R	t(N-2)	p
Початок хвороби	24	0,05	0,25	0,80
Вестибуло-атактичний	24	0,001	0,005	0,99
Церебрастенічний	24	-0,08	-0,039	0,69
Цефалгічний	24	0,07	0,34	0,73

Примітка: *0,49>R>0,3 – помірний зв'язок, 0,29>R>0,2 – слабкий зв'язок, R<0,2 – відсутність зв'язку.

Оригінальні дослідження

У хворих 2 групи з long-COVID та ураженням нервової системи виявлено слабкий кореляційний зв'язок тривоги з вестибуло-атактичним синдромом (табл. 8).

Таблиця 8. Рангові кореляції Спірмена (кореляційний зв'язок між тривогою пацієнтів з long-COVID з початком захворювання і деякими клінічними синдромами). Зазначені кореляції значимі на рівні $p < 0,05$

Тривога 2 група	Кількість хворих	Спірмена - R	t (N-2)	p
Початок хвороби	24	0,035	0,165	0,87
Вестибуло-атактичний	24	0,28	1,41	0,17
Церебрастеничний	24	0,08	0,38	0,70
Цефалгічний	24	-0,302	-1,45	0,16

Примітка: $*0,49 > R > 0,3$ – помірний зв'язок, $0,29 > R > 0,2$ – слабкий зв'язок, $R < 0,2$ – відсутність зв'язку.

Висновки.

1. Пацієнти з long-COVID та ураженнями нервової системи герпесвірусної етіології мають ознаки депресії та тривоги, а також більшу тривалість у днях депресії та тривоги, ніж пацієнти без long-COVID. Такі пацієнти більш схильні до розвитку депресії та тривоги в субклінічних формах, у них менш виражені ознаки клінічної тривоги та депресії.
2. У пацієнтів з long-COVID та ураженнями нервової системи герпесвірусної етіології встановлено слабкий кореляційний зв'язок депресії з початком захворювання та помірний зв'язок з церебрастениєю і слабкий кореляційний зв'язок тривоги з вестибулоатаксією.
3. Широке залучення у практику неврологічних та інфекційних стаціонарів визначення тривожно-депресивного синдрому дозволяє оптимізувати лікувальний процес пацієнтів з ураженнями нервової системи на фоні постковідного синдрому.

Література

1. Новікова Л. Б., Аколян А. П., Шарапова К. М., Латипова Р. Ф. Неврологічні та психічні розлади, асоційовані з COVID-19. Артеріальна гіпертензія. 2020; 26(3): 317–326. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-3-317-326
2. Taquet M., Luciano S., Geddes J.R., Harrison P. J.
3. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA // Lancet Psychiatry. 2021; Feb;8(2):130–140. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4
4. Kelland Kate. One in five COVID-19 patients
5. develop mental illness within 90 days – study. Reuters,
6. Published November 10, 2020. [https://www.reuters.com/article/world/one-in-5-covid-19-patients-develop-mental-](https://www.reuters.com/article/world/one-in-5-covid-19-patients-develop-mental-illness-within-90-days-study-idUSKBN27P34O/)

illness-within-90-days-study-idUSKBN27P34O/

7. Wamsley Laurel. After COVID-19 Diagnosis, Nearly 1 In 5 Are Diagnosed With Mental Disorder. NPR. Published November 12, 2020 <https://www.npr.org/sections/coronavirus-live-updates/2020/11/11/933964994/after-covid-diagnosis-nearly-1-in-5-are-diagnosed-with-mental-disorder>
8. Mazza M. G., Lorenzo R., Conte C., et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors, Brain, Behavior, and Immunity // Lancet Psychiatry, 2020; 89: 594–600. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037>
9. ESCMID, 2020. <https://easl.eu/event/escmid-conference-on-coronavirus-disease/>
10. Chaolin Huang, Yeming Wang, Xingwang. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24
11. Brooks S. K., Webster R. K., Smith L E. et al. The Psychological Impact of Quarantine and How to Reduce It: Rapid Review of the Evidence. Lancet. 2020; 395(10227): 912–20. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30460-8
12. Lai J., Ma S., Wang Y. et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. JAMA Netw Open. 2020;3(3):e203976. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3976
13. London R. T. Is COVID-19 leading to a mental illness pandemic? Presented by ID PracEtitioner in MDedge Infectious disease [published online March 25, 2020]. Available from: <https://www.mdedge.com/infectiousdisease/article/219612/coronavirusEupdates/covidE19EleadingEment alEillnessEpanemic?f bclid> (accessed April 4, 2020).
14. Yang Y., Li W., Zhang Q. et al. Mental health services for older adults in China during the COVID-19 outbreak. Lancet Psychiatry. 2020 Apr;7(4):e19. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30079-1. Epub 2020 Feb 19.
15. Goldberg J. F. Psychiatry's niche role in the COVID-19 pandemic. J Clin Psychiatry. 2020 Apr 7;81(3):20com13363. doi: 10.4088/JCP.20com13363
16. Courtet P., Olie E., Debien C., Vaiva G. Keep socially (but not physically) connected and carry on: preventing suicide in the age of COVID-19. J Clin Psychiatry. 2020 Apr 14;81(3):20com13370. doi: 10.4088/JCP.20com13370
17. Goyal K., Chauhan P., Chhikara K. et al. Fear of COVID 2019: first suicidal case in India! Asian J Psychiatr. 2020 Mar;49:101989. doi: 10.1016/j.ajp.2020.101989. Epub 2020 Feb 27.
18. Tubbs A. S., Perlis M. L., Basner M. et al. Relationship of nocturnal wakefulness to suicide risk across months and methods of suicide. J Clin Psychiatry. 2020 Feb 25;81(2):19m12964. doi: 10.4088/JCP.19m12964



Відомості про авторів:

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

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

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

Information about the authors

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

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

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

ПРОТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ ФЛАВОНОЇДІВ: МЕХАНІЗМИ ДІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ

¹НВК «Екофарм», Київ, Україна

²Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р. Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна

³ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського
НАМН України», Київ, Україна

⁴Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика Київ, Україна

Флавоноїдні сполуки виявляють широкий спектр активності на рівні клітин й організму загалом. Це, зокрема, антиоксидантна, протибактеріальна, противірусна, протизапальна та протипухлинна активність. Значний інтерес до флавоноїдів спричинений їх множинними ефектами в клітинах, завдяки взаємодії флавоноїдів з різними біологічними молекулами та модуляції низки внутрішньоклітинних процесів. Огляд присвячено дослідженню противірусної активності флавоноїдів *in vitro*, аналізу механізмів їх дії та можливостей практичного застосування таких сполук для профілактики і лікування вірусних інфекцій. Висвітлено основні етапи вивчення противірусної активності флавоноїдів та сучасні уявлення про механізми противірусної дії цих речовин. Потужні антиоксидантні властивості флавоноїдів зараз вже не розглядаються як основний механізм їхньої противірусної активності. Натомість, специфічні ефекти флавоноїдів зумовлені їх взаємодією з вірусоспецифічними полімеразами та іншими неструктурними вірусоспецифічними білками, а також з молекулами численних внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, які у вірус-інфікованих клітинах можуть бути залучені до противірусного захисту. Флавоноїди можуть діяти на різних етапах взаємодії вірусів з клітинами – від початкових стадій взаємодії з рецепторами на поверхні клітин і до вивільнення віріонів з клітин. Ефективність інгібування репродукції вірусів суттєво залежить від особливостей структури флавоноїдів і може суттєво різнитись як від конкретної молекули флавоноїду, так і від особливостей реплікації вірусів тих чи інших таксономічних груп. Значний прогрес у розумінні механізмів противірусної активності флавоноїдів досягнуто завдяки дослідженню молекулярних мішеней дії цих речовин. Розглянуто противірусні властивості препарату «Протефлазід» з огляду на потенціал противірусної дії його основного флавоноїдного компоненту – трицину.

Ключові слова: флавоноїди, противірусна активність, мішені, протефлазід, трицин.

A. M. Novyk¹, M. P. Zavelevych², S. L. Rybalko³, V. P. Atamaniuk¹,
T. Yu. Trokhymchuk³, M. A. Arkhypova³, O. V. Vasylichenko³, V. M.
Borovykov⁴

ANTIVIRAL ACTIVITY OF FLAVONOIDS: MECHANISMS OF ACTION AND PROSPECTS FOR THEIR APPLICATION

¹Ecofarm Research and Production Company, Kyiv, Ukraine

²R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology,
NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³SI "L. V. Hromashevskyi Institute of Epidemiology and Infectious Diseases,
NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

⁴P. L. Shchupryk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Flavonoids possess broad spectrum of the activities both at the cell level and at the level of the host as a whole. Such activities as antioxidant, antibacterial, antiviral, anti-inflammatory and antitumor are among the most known. The considerable interest to flavonoids is due to their multiple effects in the cells. They are able to interact with different biological molecules and to modulate a wide range of the intracellular processes. The review deals with the analysis of the antiviral activities of flavonoids *in vitro*, the mechanisms of their action as

well as the potential for their practical use for prevention and treatment of viral infections. In particular, the major milestones in studying the antiviral activity of flavonoids and current state of the mechanisms of their antiviral activity are briefly considered. The potent antioxidant properties of flavonoids currently are not considered as the primary mechanism of the antiviral activity of these substances. In contrast, the specific effects of flavonoids are proved to be associated with their interactions with virus-specific polymerases and other non-structural virus-specific proteins as well as the molecules of the numerous intracellular signal transduction pathways probably involved into the antiviral protection. Flavonoids can be effective at the different stages of virus-host interaction starting from virus penetration to the cell and extending to the final release of the virions. The substantial progress in understanding the mechanisms of the antiviral activity of flavonoids has been achieved due to the study of the molecular targets of these substances. The efficacy of the inhibition of virus reproduction depends on the peculiar features of the flavonoid molecule structure as well as the type of reproduction inherent to the viruses of the specific taxonomic group. The antiviral properties of *Proteflazidum* composition are briefly described accounting for the properties of *tricin* as the principal component of the composition.

Key words: flavonoids, antiviral activity, targets, *proteflazidum*, *tricin*.

Речовини рослинного походження є одним із основних джерел для прототипів протибактеріальних та противірусних препаратів [1]. Особливе місце серед них посідають природні рослинні поліфеноли, зокрема флавоноїди. Флавоноїди є найбільшою за різноманітністю групою поліфенольних сполук рослинного походження – загальна кількість ідентифікованих індивідуальних сполук вже сягає понад 6 тисяч. Основною структурною одиницею флавоноїдів є два бензольних ядра, сполучені через гетероциклічне піранове кільце. Хоча основу молекул флавоноїдів складає відносно проста однотипна базова структура, різне розташування бічних груп – замісників в бензольних кільцях, відмінна конфігурація піранового кільця та глікозилювання в різних позиціях з неоднаковими вуглеводними залишками (а більшість флавоноїдів в природі знаходяться саме у глікозилюваній формі) і зумовлює досить значне різноманіття індивідуальних сполук. Ці сполуки синтезуються виключно в клітинах рослин, а в організми тварин надходять тільки з рослинними продуктами харчування. Величезний інтерес до флавоноїдів спричинений тим, що вони виявляють множинні ефекти в клітинах, завдяки їх взаємодії з різними біологічними молекулами та модуляції низки внутрішньоклітинних процесів.

Зараз вже відомо про широкий спектр активності, яку виявляють флавоноїдні сполуки як на клітинному рівні, так і на рівні організму. Це антиоксидантна, протибактеріальна, противірусна, протизапальна та протипухлинна активність. Цей стислий огляд присвячено розгляду противірусної активності флавоноїдів *in vitro* та *in vivo*, особливу увагу приділено аналізу механізмів такої дії та можливостям практичного застосування зазначених сполук для профілактики та лікування вірусних інфекцій.

Дослідження противірусної активності природних флавоноїдів беруть свій початок з 50-х років минулого сторіччя, коли були вперше опубліковані результати вивчення активності екстрактів різних рослин на репродукцію вірусу грипу в курячих ембріонах [2]. Впродовж тривалого часу, однак, не розглядали навіть можливості специфічної противірусної активності флавоноїдів, а інгібування репродукції вірусів різних таксономічних груп пояснювали виключно, виходячи з потужних антиоксидантних властивостей цих сполук. Саме антиоксидантні властивості є найбільш відомими та дослідженими у флавоноїдів всіх класів, а роль оксидантів та антиоксидантів у вірусних інфекціях була

свого часу предметом детальних досліджень [3]. Відомо, що продукція активних форм кисню (АФК) і спричинений ними оксидативний стрес [4] є однією з перших реакцій на вірусні інфекції і мобілізує захисні механізми організму [5]. Водночас надлишкова продукція АФК (оксидативний вибух) має і зворотний ефект, оскільки оксидативне мікрооточення, спричинене вірусною інфекцією, може бути токсичним для клітин і навіть бути одним із факторів патогенезу, особливо для вірусів, що спричинюють респіраторні інфекції [6]. Надлишок АФК може навіть підсилювати реплікацію вірусів, що зокрема показано на моделях вірусу грипу, ВІЛ та деяких інших [7]. Зважаючи на такий зв'язок між вірусною інфекцією та індукцією оксидативного стресу, стає зрозумілим роль будь-яких антиоксидантів, не тільки флавоноїдів як противірусних чинників, ефекти яких опосередковуються насамперед безпосередньою елімінацією надлишку АФК та інгібуванням ксантиноксидази та інших ферментів, пов'язаних із продукуванням супероксид-радикалів [8]. Однак, в будь-якому разі, це неспецифічні щодо вірусної інфекції, хоча і досить потужні ефекти як на клітинному рівні, так і на рівні організму.

Численні дослідження *in vitro* (ще до широкого розповсюдження досліджень зв'язку між структурою і активністю) показали, що флавоноїди тією чи іншою мірою можуть пригнічувати репродукцію вірусів різних таксономічних груп [9]. Поступово стало зрозумілим, що противірусні ефекти флавоноїдів та й загалом численні ефекти цих речовин у клітинах залежать не стільки від їхніх антиоксидантних властивостей, скільки від взаємодії з молекулами ферментів, зокрема як з компонентами сигнальних каскадів клітин, так і з вірусоспецифічними ферментами [10]. Були проведені численні дослідження залежності між структурою молекул флавоноїдів та їх противірусної активності, в яких було доведено, що ефективність інгібування репродукції вірусів, як і біологічна ефективність флавоноїдів загалом залежить від особливостей структури флавоноїдів та стеричної (тобто пов'язаної з просторовою структурою молекул) відповідності молекул різних флавоноїдів тим чи іншим ферментам.

Загалом противірусна активність флавоноїдів може бути безпосередньою, тобто спрямованою на репродукцію вірусів, або ж опосередкованою через захисні механізми клітин та організму загалом. На практиці ці дві групи ефектів можуть перекриватись та доповнювати одна одну.

Значний прогрес у розумінні механізмів протівірусної активності флавоноїдів останніми роками було досягнуто завдяки дослідженню молекулярних мішеней дії цих речовин. Показано, що флавоноїди можуть діяти на різних етапах взаємодії вірусів з клітинами, причому для вірусів різних таксономічних груп інгібувальний ефект тих чи інших флавоноїдів може превалювати на конкретних етапах репродукції вірусу. В дослідженнях *in vitro* протівірусні ефекти флавоноїдів виявляли не тільки при додаванні цих речовин до вірус-інфікованих клітин, але й за профілактичної схеми застосування. Це свідчило, що флавоноїди здатні інгібувати початкові стадії взаємодії вірусів з відповідними рецепторами на поверхні клітин. Зокрема, флавоноїди порушують взаємодію гемаглютиніну вірусу грипу з сіаловими кислотами на поверхні клітин, зменшуючи тим самим ефективність проникнення вірусу в клітину [11]. Флавоноїд байкалін перешкоджає взаємодії білка оболонки ВІЛ з хемокіновими рецепторами на поверхні лімфоцитів, що блокує проникнення вірусу через інгібуння злиття між мембраною клітини та мембраною вірусу [12]. Флавоноїди різних класів перешкоджають взаємодії між S білком SARS-CoV-2 та ангіотензин-перетворюючим ферментом-2 на мембрані клітин, що є рецептором для цього вірусу, тим самим частково блокуючи адсорбцію та потрапляння SARS-CoV-2 до клітини [13]. Флавоноїди можуть також зв'язуватись з білками позаклітинних віріонів, що також, зі свого боку, перешкоджає адсорбції вірусів [14]. Для проявів протівірусної активності флавоноїдів важливим є взаємодія цих молекул також і з іншими рецепторами на поверхні клітин, зокрема з Toll-подібними рецепторами [15], які не тільки є рецепторами для низки вірусів, але й відіграють важливу роль у патогенезі вірусних інфекцій, регулюючи каскади запальних процесів.

Флавоноїди можуть суттєво впливати і на процеси реплікації вірусів у клітині через взаємодію з молекулами вірусоспецифічних ферментів, що беруть участь у процесах синтезу вірусних РНК, ДНК та білків, а також з молекулами численних внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, які у вірус-інфікованих клітинах можуть бути залучені до протівірусного захисту. Велика кількість досліджень присвячена впливу флавоноїдів саме на вірусоспецифічні РНК- та ДНК-полімерази, що відіграють ключову роль у реплікації вірусів. Флавоноїди, зокрема дигідромірицетин, зв'язуються з PB2 субодиницею транскриптазного комплексу вірусу грипу, інгібуючи активність вірусної РНК-полімерази [16]. Інгібуюча активність флавоноїдів показана також і у відношенні РНК-залежної РНК-полімерази вірусу гепатиту С [17]. Мірицетин та інші флавоноїди інгібують активність РНК-залежної ДНК-полімерази, що опосередковує анти-ВІЛ активність цього флавоноїду [18]. Окрім досліджень щодо безпосереднього інгібуння активності вірусоспецифічних полімераз в безклітинних системах, численні дослідження із застосуванням методів молекулярного моделювання *in silico* також свідчать про те, що вірусні полімерази є можливими мішенями протівірусної дії флавоноїдів. Зокрема, методом молекулярного докінгу було показано, що рутин та інші флавоноїди є потенційними інгібіторами РНК-залежної РНК-полімерази вірусу SARS-CoV-2 [19].

Флавоноїди можуть інгібувати активність інших ферментів – неструктурних вірусоспецифічних білків,

зокрема протеаз, що відповідають за розщеплення синтезованих поліпептидів вірусів і утворення структурних білків віріонів. Наприклад, інгібуння кверцетином реплікації вірусу гепатиту С опосередковується інгібіторним ефектом щодо серинової протеази NS3 цього вірусу [20]. Глікозид кемпферолу може бути інгібітором вірусоспецифічної аспартил-протеази ВІЛ, що виконує аналогічну функцію формування зрілих віріонних білків [21]. Продемонстровано інгібуння апігенином та низкою інших флавоноїдів цистеїнової протеази SARS-CoV-2 3CL [22].

Нарешті, флавоноїди впливають і на процеси вивільнення вірусу з клітин. Як приклад можна навести інгібувальну активність цих речовин щодо нейрамінідази вірусу грипу [23], яка перешкоджає виходу нових віріонів з інфікованих клітин та зменшує ефективність нових циклів інфікування.

Загалом протівірусна активність індивідуальних флавоноїдів може суттєво різнитись, що залежить як від типу реплікації вірусу тієї чи іншої таксономічної групи, так і від того, на які специфічні мішені насамперед може бути спрямована дія конкретного флавоноїду.

Якщо розглядати в порівняльному аспекті протівірусну активність флавоноїдів та відомих протівірусних хіміопрепаратів, то не можна не побачити, що така активність спрямована на ті самі мішені. Це переважно інгібітори вірусоспецифічних полімераз та інших ферментів, що беруть участь у реплікації вірусів. Діючі речовини протівірусних хіміопрепаратів характеризуються досить обмеженою мономішеневою, хоча й високоспецифічною активністю. Зокрема, показник IC50 (концентрації, при якій досягається половина максимального інгібувального ефекту) високоспецифічних синтетичних інгібіторів нейрамінідази вірусу грипу (таких як озелтамівір) за інгібунням ферменту в безклітинній системі знаходиться в наномолярному діапазоні, тоді як для флавоноїдів цей показник зазвичай на багато порядків вищий [24]. Водночас ефективні концентрації цих високоспецифічних синтетичних інгібіторів нейрамінідази, які визначаються за інгібунням реплікації вірусу грипу в культурі клітин, знаходяться в нижньому мікромольному діапазоні та лишедесь в 5–10 разів нижчі, ніж для деяких флавоноїдів [25, 26]. Крім того, на моделі реплікації вірусу грипу в низці досліджень IC50 окремих флавоноїдів дорівнювали або навіть були меншими за IC50 для застосовуваних на практиці інгібіторів нейрамінідази [27].

Незважаючи на зазначену різницю в кількісних показниках, які характеризують ефективність інгібуння реплікації вірусів синтетичними високоспецифічними препаратами і флавоноїдами, слід зазначити, що не дає змоги швидко реагувати в разі зміни епідеміологічної ситуації.

Слід також зазначити, що в процесі лікування синтетичними високоспецифічними препаратами трапляються випадки розвитку резистентності до них через появу резистентних штамів. Це стосується і нових штамів вірусів з мутаціями, що зумовлюють значно знижену чутливість до стандартних препаратів, як це показано на прикладі вірусу грипу та інгібіторів нейрамінідази. Зокрема, при появі нових штамів вірусу грипу, IC50 для типових застосовуваних препаратів на кшталт озелтамівіру зростає більш ніж на порядок, що свідчить про значну втрату ефективнос-

ті з появою резистентності [24]. До того ж, синтетичні препарати виявляють значну токсичність, що суттєво обмежує можливості їх застосування.

Однак цілком слушним є питання, наскільки специфічними є флавоноїди щодо саме вірусоспецифічних ферментів, бо ж основні структурні принципи побудови вірусних та клітинних полімераз є багато в чому схожими. І дійсно, флавоноїди виявляють інгібуючу активність щодо тих чи інших клітинних ферментів, включаючи полімерази, що є однією з причин можливих побічних ефектів цих речовин у високих дозах *in vivo*. Інгібуюча дія флавоноїдів щодо клітинних полімераз та антипроліферативна активність цих сполук у культурах пухлинних клітин різного генезу свідчить про їх потенціал для можливого застосування як протипухлинних засобів. Але ефекти флавоноїдів щодо клітинних полімераз і вірусоспецифічних полімераз, а також концентрації дуже різняться для різних представників флавоноїдів та конкретних клітинних ферментів [28].

У низці робіт [29] порівнювали інгібуючу активність різних флавоноїдів на ДНК-полімерази та топоізомерази – інгібуюча активність на очищені ферменти – близько 20 мкМ антипроліферативна активність на пухлинні клітини *in vitro* такого ж порядку (але за цих концентрацій не впливала на ріст ліній нормальних клітин). Чимало досліджень було присвячено порівнянню інгібуючої активності флавоноїдів щодо різних полімераз еукаріот та прокаріот. Цікаво зазначити, що в одному з досліджень було запропоновано модельну систему скринінгу та селекції флавоноїдів з потенційною противірусною активністю, ґрунтуючись на їх інгібуючій активності в безклітинних системах проти ДНК-залежної РНК-полімерази бактеріофага T7 та Taq-полімерази [30].

На жаль, дослідження противірусної і антипроліферативної активності флавоноїдів проводяться практично відокремлено і ніяк не перехрещуються, хоча бажано було би проводити скринінгові дослідження природних флавоноїдів та їх синтетичних похідних на предмет порівняння їх противірусної активності та антипроліферативної активності на моделях постійних ліній пухлинних клітин з метою відбору з одного боку найбільш перспективних противірусних речовин, а з іншого боку потенційних протипухлинних речовин. При цьому слід мати на увазі, що не може бути універсальною активність будь-якого окремого флавоноїду проти вірусів різних таксономічних груп, оскільки така активність залежить як від типу репродукції вірусу, так і від характеру взаємодії флавоноїдної молекули з різними компонентами сигнальних шляхів, а також клітинними і вірусоспецифічними полімеразами та іншими ферментами.

Дослідження дії флавоноїдів як на вірус-інфіковані, так і на малігнізовані клітини показало, що ефекти цих сполук не обмежуються лише активністю щодо полімераз. Пізніше виявилось значення й інших мішеней флавоноїдів в опосередкуванні як противірусних, так і антипроліферативних ефектів.

Так було показано, що флавоноїди можуть індукувати апоптоз у вірус-інфікованих клітинах через активацію проапоптотичних білків та інгібування антиапоптотичних факторів, що сприяє елімінації вірус-інфікованих клітин. Значна частина робіт з індукції апоптозу виконана в культурах пухлинних клітин,

оскільки цей процес розглядається як один із важливих факторів антипроліферативної та цитотоксичної дії флавоноїдів на пухлинні клітини [31]. Водночас слід мати на увазі, що апоптоз є важливим механізмом противірусного захисту в організмі, а низка вірусів «використовують» антиапоптотичні стратегії в циклі реплікації. Тому в дослідженнях останніх років вивчається роль флавоноїдів в індукції апоптозу саме у вірус-інфікованих клітинах як один з механізмів їх противірусної дії [32]. Водночас роль апоптозу як захисного противірусного механізму не є абсолютною і надлишковий апоптоз в певних ситуаціях, особливо для низки респіраторних вірусів, може бути негативним для тканин організму та сприяти поширенню інфекції [33], особливо у випадку SARS-CoV-2 [34].

Важливим елементом противірусного захисту як на рівні клітини, так і на рівні організму є індукція інтерферонів внаслідок вірусної інфекції. В дослідженнях продемонстровано здатність певних флавоноїдів активувати систему інтерферону, модулювати експресію генів, пов'язаних з індукцією інтерферону та індукувати продукцію інтерферонів [35]. А нещодавно було продемонстровано, що кверцетин може інгібувати вірусні білки, які пригнічують активацію системи інтерферону в вірус-інфікованих клітинах [36].

Багато з ефектів флавоноїдів пояснюються не лише їх взаємодією з конкретними вірусоспецифічними мішенями. Виявилось, що флавоноїди завдяки особливостям просторової структури молекул імітують тією чи іншою мірою сигнальні молекули клітин. Взаємодіючи з компонентами сигнальних каскадів, вони можуть або інгібувати, або ж стимулювати ті чи інші шляхи передачі сигналу, що врешті решт призводить до змін фосфорильованого стану цільових молекул, переважно протеїніназ, та модуляції експресії генів [37]. Цей аспект необхідно враховувати при скринінгу та дослідженні активності флавоноїдів як противірусних агентів, оскільки вони не діють ізольовано тільки на кінцеві вірусоспецифічні мішені, а можуть суттєво змінювати стан як вірус-інфікованих, так і нормальних клітин організму загалом.

Виходячи з усього вищезазначеного, можна стверджувати, що дія флавоноїдів на вірус-інфіковані клітини є набагато складнішою, аніж це можна було б уявити на перший погляд, і противірусний ефект або його відсутність залежить від багатьох складових. Деякі дослідження, які свідчать про неоднозначність ефектів флавоноїдів, були, зокрема, проведені на моделі грипозної інфекції *in vitro*. Наприклад, було показано, що окремі флавоноїди можуть навпаки стимулювати реплікацію вірусу грипу. Протилежні ефекти на реплікацію вірусу різних флавоноїдів, на думку авторів, можуть бути пов'язані з різним характером модуляції MAP-кіназних сигнальних шляхів і в разі пригнічення активації p38 та JNK [38]. На іншій моделі грипозної інфекції було показано, що важливим елементом противірусного ефекту флавоноїдів може бути здатність певних сполук цього класу, зокрема рамноцитрину, пригнічувати одночасно і реплікацію вірусу, і надмірний апоптоз, індукований вірусом [33].

Розглянувши основні складові противірусної дії флавоноїдів, не можна не відзначити важливу особливість цих речовин, яка полягає в множинному противірусному ефекті, що відрізняє їх від специфічних ви-

сокоселективних інгібіторів, ефекти яких обмежуються взаємодією виключно з однією мішенню. Наприклад, за допомогою методів молекулярного моделювання були відібрані флавоноїди як потенційні анти-SARS-CoV-2 агенти, які одночасно можуть взаємодіяти з п'ятьма різними вірусоспецифічними молекулами вірусу, важливими для його репродукції та інфекційного процесу [39]. Полімішеневий ефект флавоноїдів полягає також у тому, що на додаток до інгібування вірусоспецифічних молекул та активації систем внутрішньоклітинного захисту (наприклад, системи інтерферону), вони діють, зокрема й опосередковано, на систему клітинного імунітету, сприяючи протівіральному захисту організму. Таким чином, застосування флавоноїдів у комплексному лікуванні вірусних захворювань відповідає сучасній поліфармакологічній концепції [40, 41]. Водночас завжди потрібно мати на увазі, що саме внаслідок полімішеневих ефектів флавоноїдних препаратів варто завжди виважено ставитись до їх комплексної дії як на вірус, так і на клітину та організм загалом для досягнення оптимального терапевтичного ефекту.

Серед існуючих препаратів флавоноїдів увагу привертає розроблений в Україні та впроваджений в практику препарат «Протефлазід». Особливістю цього препарату є той факт, що основним за відсотковим внеском флавоноїдом у складі композиції є трицин (4',5,7-тригідрокси-3',5'-диметоксифлавонон). Окрім трицину, препарат містить й інші флавоноїдні сполуки в гликозильованому та агліконовому вигляді (зокрема, лютеолін, апігенін), які знаходяться в матриці допоміжних речовин [42].

Відомі з літератури дослідження протівіральної активності флавоноїду трицину, як у хімічно чистому вигляді, так і в екстрактах з рослин, які містять цю сполуку, нечисленні. Зокрема, показана його активність проти вірусу грипу *in vivo* та *in vitro* [43] та активність проти цитомегаловірусу людини *in vitro* [44, 45]. На основі аналізу взаємодії трицину з потенційними мішенями методом молекулярного моделювання було зроблено припущення, що трицин може бути перспективним прототипом для створення на його основі сполук з активністю проти SARS-CoV-2 [46]. Слід зазначити, що лише в поодиноких дослідженнях були вивчені внутрішньоклітинні мішені, взаємодія з якими є важливою для прояву протівіральної активності трицину.

У низці доклінічних досліджень, виконаних українськими дослідниками за останні роки, було продемонстровано ефективне пригнічення препаратом реплікації вірусів різних таксономічних категорій в культурі клітин та на експериментальних тваринах. Зокрема, в дослідженнях останніх років було показано інгібування реплікації вірусу грипу та інфекційного процесу, спричиненого цим вірусом у мишей [47], пригнічення реплікації ДНК папіломавірусу людини в системі клітин, трансфікованих ДНК з тканин патологічно зміненого епітелію шийки матки [48], інгібування репродукції коронавірусу свиней [49]. Вивчено і деякі мішені дії препарату «Протефлазід» у вірус-інфікованих клітинах, зокрема субодинаця PB2 РНК-полімерази вірусу грипу [47].

Сучасні методи скринінгу *in silico*, молекулярного докінгу з алгоритмами машинного навчання значно розширюють можливості пошуку, ідентифікації та ха-

рактеристики ефективних флавоноїдних протівіральних засобів та їх композицій, які безперечно посядуть своє місце в терапії та профілактиці вірусних інфекцій.

Література

- Lin L. T., Hsu W. C., Lin C. C. Antiviral natural products and herbal medicines. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2014;4(1):24–35. <https://doi.org/10.4103/2225-4110.124335>
- Chantrill B. H., Coulthard C. E., Dickinson L., Inkley G. W., Morris W., Pyle A. H. The action of plant extracts on a bacteriophage of *Pseudomonas pyocyanea* and on influenza A virus. *Journal of General Microbiology*. 1952;6(1-2):74–84. <https://doi.org/10.1099/00221287-6-1-2-74>
- Peterhans E. Oxidants and antioxidants in viral diseases: disease mechanisms and metabolic regulation. *Journal of Nutrition*. 1997;127(5):962S–965S. <https://doi.org/10.1093/jn/127.5.962s>
- Wang J., Nagy N., Masucci M. G. The Epstein–Barr virus nuclear antigen-1 upregulates the cellular antioxidant defense to enable B-cell growth transformation and immortalization. *Oncogene*. 2019;39(3):603–616. <https://doi.org/10.1038/s41388-019-1003-34>
- Yang X., Liu X., Nie Y., Zhan F., Zhu B. Oxidative stress and ROS-mediated cellular events in RSV infection: potential protective roles of antioxidants. *Virology Journal*. 2023;20(1). <https://doi.org/10.1186/s12985-023-02194-w>
- Kuzmenko Y. V., Smirnova O. A., Ivanov A. V., Starodubova E. S., Karpov V. L. Nonstructural protein 1 of Tick-Borne encephalitis virus induces oxidative stress and activates antioxidant defense by the NRF2/ARE pathway. *Intervirology*. 2016;59(2):111–117. <https://doi.org/10.1159/000452160>
- Pace G. W., Leaf C. D. The role of oxidative stress in HIV disease. *Free Radical Biology and Medicine*. 1995;19(4):523–528. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(95\)00047-2](https://doi.org/10.1016/0891-5849(95)00047-2)
- Nijveldt R. J., Van Nood E., Van Hoorn D. E., Boelens P. G., Van Norren K., Van Leeuwen P. A. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001;74(4):418–425. <https://doi.org/10.1093/ajcn/74.4.418>
- Zakaryan H., Arabyan E., Oo A., Zandi K. Flavonoids: promising natural compounds against viral infections. *Archives of Virology*. 2017;162(9):2539–2551. <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3417-y>
- Williams R. J., Spencer J. P. E., Rice-Evans C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? *Free Radical Biology and Medicine*. 2004;36(7):838–849. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.01.001>
- Sadati S., Gheibi N., Ranjbar S., Hashemzadeh M. Docking study of flavonoid derivatives as potent inhibitors of influenza H1N1 virus neuraminidase. *Biomedical Reports*. 2018;10(1):33–38. <https://doi.org/10.3892/br.2018.1173>
- Li B. Q., Fu T., Dongyan Y., Mikovits J. A., Ruscetti F. W., Wang J. M. Flavonoid Baicalin inhibits HIV-1 infection at the level of viral entry. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2000;276(2):534–538. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.3485>
- Sopjani M., Falco F., Impellitteri F., Guarasi V., Thi X. N., Dèrmaku-Sopjani M., Faggio C. Flavonoids derived from medicinal plants as a COVID-19 treatment. *Phytotherapy Research*. 2024;38(3):1589–1609. <https://doi.org/10.1002/ptr.8123>
- Roschek B., Fink R. C., McMichael M. D., Li D., Alberte R. S. Elderberry flavonoids bind to and prevent H1N1 infection *in vitro*. *Phytochemistry*. 2009;70(10):1255–1261. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2009.06.003>
- Shi D., Chen M., Liu L., Wang Q., Liu S., Wang L., Wang R. Anti-influenza A virus mechanism of three representative compounds from *Flos Trollii* via TLRs signaling pathways. *Journal of Ethnopharmacology*. 2020;253:112634. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112634>
- Tian Y., Sang H., Liu M., Chen F., Huang Y., Li L., Liu S., Yang J. Dihydromyricetin is a new inhibitor of influenza polymerase PB2 subunit and influenza-induced inflammation. *Microbes and Infection*. 2020;22(6–7):254–262. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.021>
- Ahmed-Belkacem A., Guichou J. F., Brillet R., Ahnou N., Hernandez E., Pallier C., Pawlotsky J. M. Inhibition of RNA binding to hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase: a new mechanism for antiviral intervention. *Nucleic Acids Research*. 2014;42(14):9399–

9409. <https://doi.org/10.1093/nar/gku632>
18. Ortega J. T., Suárez A. I., Serrano M. L., Baptista J., Pujol F. H., Rangel H. R. The role of the glycosyl moiety of myricetin derivatives in anti-HIV-1 activity in vitro. *AIDS Research and Therapy*. 2017;14(1). <https://doi.org/10.1186/s12981-017-0183-6>
19. Da Silva F. M. A., Da Silva K. P. A., De Oliveira L. P. M., Costa E. V., Koolen H. H., Pinheiro M. L. B., De Souza A. Q. L., De Souza A. D. L. Flavonoid glycosides and their putative human metabolites as potential inhibitors of the SARS-CoV-2 main protease (Mpro) and RNA-dependent RNA polymerase (RdRp). *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*. 2020;115. <https://doi.org/10.1590/0074-02760200207>
20. Bachmetov L., Gal-Tanamy M., Shapira A., Vorobeychik M., Giterman-Galam T., Sathiyamoorthy P., Golan-Goldhirsh A., Benhar I., Tur-Kaspa R., Zemel R. Suppression of hepatitis C virus by the flavonoid quercetin is mediated by inhibition of NS3 protease activity. *Journal of Viral Hepatitis*. 2011;19(2):e81-e88. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01507.x>
21. Kehinde I., Ramharack P., Nlooto M., Gordon M. The pharmacokinetic properties of HIV-1 protease inhibitors: A computational perspective on herbal phytochemicals. *Heliyon*. 2019;5(10):e02565. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02565>
22. Jo S., Kim S., Shin D. H., Kim M. S. Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2019;35(1):145–151. <https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1690480>
23. Glanz V. Y., Myasoedova V. A., Grechko A. V., Orekhov AN. Inhibition of sialidase activity as a therapeutic approach. *Drug Design Development and Therapy*. 2018;12:3431–3437. <https://doi.org/10.2147/dddt.s176220>
24. Ikematsu H., Kawai N., Kashiwagi S. In vitro neuraminidase inhibitory activities of four neuraminidase inhibitors against influenza viruses isolated in the 2010–2011 season in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2012;18(4):529–533. <https://doi.org/10.1007/s10156-012-0377-8>
25. Choi H. J., Song J. H., Park K. S., Kwon D. H. Inhibitory effects of quercetin 3-rhamnoside on influenza A virus replication. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009;37(3–4):329–333. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2009.03.002>
26. Langeder J., Grienke U., Chen Y., Kirchmair J., Schmidtke M., Rollinger J. M. Natural products against acute respiratory infections: Strategies and lessons learned. *Journal of Ethnopharmacology*. 2019;248:112298. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112298>
27. Ji S., Li R., Wang Q., Miao W. J., Li Z. W., Si L. L., Qiao X., Yu S. W., Zhou D. M., Ye M. Anti-H1N1 virus, cytotoxic and Nrf2 activation activities of chemical constituents from *Scutellaria baicalensis*. *Journal of Ethnopharmacology*. 2015;176:475–484. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.11.018>
28. Ono K., Nakane H. Mechanisms of inhibition of various cellular DNA and RNA polymerases by several flavonoids. *The Journal of Biochemistry*. 1990;108(4):609–613. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a123251>
29. Shiomi K., Kuriyama I., Yoshida H., Mizushima Y. Inhibitory effects of myricetin on mammalian DNA polymerase, topoisomerase and human cancer cell proliferation. *Food Chemistry*. 2013;139(1–4):910–918. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.01.009>
30. Palchykovska L. G., Vasylenko O. V., Platonov M. O., Starosyla D. B., Porva J. I., Rymar S. J., Atamaniuk V. P., Samijlenko S. P., Rybalko S. L. Antiviral properties of herbal flavonoids – inhibitors of the DNA and RNA synthesis. *Biopolymers and Cell*. 2013;29(2):150–156. <https://doi.org/10.7124/bc.000813>
31. Mir S. A., Dar A., Hamid L., Nisar N., Malik J. A., Ali T., Bader G. N. Flavonoids as promising molecules in the cancer therapy: An insight. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*. 2023;6:100167. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2023.100167>
32. Song J. H., Mun S. H., Mishra S., Kim S. R., Yang H., Choi S. S., Kim M. J., Kim D. Y., Cho S., Ham Y., Choi H. J., Baek W. J., Kwon Y. S., Chang J. H., Ko H. J. Quercetin-3-Methyl ether induces early apoptosis to overcome HRV1B immune evasion, suppress viral replication, and mitigate inflammatory pathogenesis. *Biomolecules & Therapeutics*. 2025;33(2):388–398. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2024.204>
33. Chen Z., Wang W., Zeng K., Zhu J., Wang X., Huang W. Potential antiviral activity of rhamnocitrin against influenza virus H3N2 by inhibiting cGAS/STING pathway in vitro. *Scientific Reports*. 2024;14(1). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-79788-z>
34. Yuan C., Ma Z., Xie J., Li W., Su L., Zhang G., Xu J., Wu Y., Zhang M., Liu W. The role of cell death in SARS-CoV-2 infection. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023;8(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01580-8>
35. Chu M., Xu L., Zhang M. B., Chu Z. Y., Wang Y. D. Role of baicalin in anti-influenza virus A as a potent inducer of IFN- γ . *BioMed Research International*. 2015;2015:1–11. <https://doi.org/10.1155/2015/263630>
36. Fanunza E., Iampietro M., Distinto S., Corona A., Quartu M., Maccioni E., Horvat B., Tramontano E. Quercetin blocks Ebola virus infection by counteracting the VP24 Interferon-Inhibitory function. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020;64(7). <https://doi.org/10.1128/aac.00530-20>
37. Williams R. J., Spencer J. P. E., Rice-Evans C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? *Free Radical Biology and Medicine*. 2004;36(7):838–849. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.01.001>
38. Dong W., Wei X., Zhang F., Hao J., Huang F., Zhang C., Liang W. A dual character of flavonoids in influenza A virus replication and spread through modulating cell-autonomous immunity by MAPK signaling pathways. *Scientific Reports*. 2014;4(1). <https://doi.org/10.1038/srep07237>
39. Hang N. T., Van Phuong N. Flavonoids as potential agents for development of multi-target drugs for Covid-19 treatment: An in silico study. *Vietnam Journal of Chemistry*. 2022;60(3):281–296. <https://doi.org/10.1002/vjch.202100108>
40. Anighoro A., Bajorath J., Rastelli G. Polypharmacology: challenges and opportunities in drug discovery. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2014;57(19):7874–7887. <https://doi.org/10.1021/jm5006463>
41. Stefan S. M., Rafehi M. Medicinal polypharmacology—a scientific glossary of terminology and concepts. *Frontiers in Pharmacology*. 2024;15. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1419110>
42. Available from <https://www.ecopharm.ua/ru/nauca/coronavirusna-infektsiya/spectr-antyyvyrusnogo-dejstvyya>
43. Yazawa K., Kurokawa M., Obuchi M., Li Y., Yamada R., Sadanari H., Matsubara K., Watanabe K., Koketsu M., Tsuchida Y., Murayama T. Anti-Influenza virus activity of Tricin, 4',5,7-trihydroxy-3',5'-dimethoxyflavone. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*. 2011;22(1):1–11. <https://doi.org/10.3851/imp1782>
44. Šudomová M., Berchová-Bimová K., Mazurakova A., Šamec D., Kubatka P., Hassan S. T. S. Flavonoids target human herpesviruses that infect the nervous system: mechanisms of action and therapeutic insights. *Viruses*. 2022;14(3):592. <https://doi.org/10.3390/v14030592>
45. Murayama T., Li Y., Takahashi T., Yamada R., Matsubara K., Tsuchida Y., Li Z., Sadanari H. Anti-cytomegalovirus effects of tricin are dependent on CXCL11. *Microbes and Infection*. 2012;14(12):1086–1092. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2012.05.017>
46. El-Hawary S. S., Ali T. F. S., El-Ela S. O. A., Elwekeel A., Abdelmohsen U. R., Owis A. I. Secondary metabolites of *Livistona decipiens* as potential inhibitors of SARS-CoV-2. *RSC Advances*. 2022;12(30):19505–19511. <https://doi.org/10.1039/d2ra01306a>
47. Arkhypova M. A., Palchykovska L. G., Platonov M. O., Zavelevich M. P., Deriabin O. M., Atamaniuk V. P., Starosyla D. B., Rybalko S. L. Inhibition of influenza virus reproduction by active components of «Proteflazidum» flavonoid composition: putative molecular targets of interaction. *Mikrobiologichnyi Zhurnal*. 2024;86(1):26–38. <https://doi.org/10.15407/microbiolj86.01.026>
48. Spivak M. Ya., Rybalko S. L., Starosyla D. B., Zavelevich M. P., Oleksiienko I. P., Diadiun S. T., Rudenko A. V., Atamaniuk V. P. Study of the effects of flavonoid-containing composition Proteflazid on modeled papillomavirus infection in vitro. *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine*. 2018;10(10):103–111. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2018.10.103> (in Ukrainian).
49. Deriabin O. M., Zavelevich M. P., Starosyla D. B., Palchykovska L. G., Platonov M. O., Atamaniuk V. P., Rybalko S. L. Natural polyphenols as inhibitors of interaction of coronaviruses with cells: literature review and experimental data. *Ukrainian Medical Journal*. 2020;137. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.137.178833> (in Russian).

Відомості про авторів:

Новик А. М. — директор ТОВ «НБК «Екофарм».

Завелевич М. П. — к. б. н., старший науковий співробітник Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України.
ORCID: 0000-0001-6778-7205

Рибалко С. Л. — д. мед. н., проф., завідувача лабораторією експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».
ORCID: 0000-0002-1913-1380

Атаманиук В. П. — начальник відділу ТОВ «НБК «Екофарм».
ORCID: 0000-0002-8591-1633

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

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

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

Боровиков В. М. — к. мед. н, асистент кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика.
ORCID: 0000-0002-0572-7730

Information about the authors:

Novyk A. M. — Director of LLC "Ecopharm Research and Production Company".

Zavelevich M. P. — PhD in biology, Senior Researcher R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Sciences of Ukraine.
ORCID: 0000-0001-6778-7205

Rybalko S. L. — Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Head of the Laboratory of Experimental Chemotherapy of Viral Infections SI "L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Medical Sciences of Ukraine".
ORCID: 0000-0002-1913-1380

Atamaniuk V. P. — Head of Department LLC "Ecopharm Research and Production Company".
ORCID: 0000-0002-8591-1633

Trokhymchuk T. Yu. — Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher SI "L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, of National Academy of Medical Sciences of Ukraine".
ORCID: 0009-0008-8208-0855

Arkhyppova M. A. — PhD in biology, senior researcher SI "L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, National Academy of Medical Sciences of Ukraine".
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 of National Academy of Medical Sciences of Ukraine".
ORCID: 0000-0003-0210-2361

Vasylichenko O. V. — Candidate of Chemical Sciences, Researcher SI "L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Medical Sciences of Ukraine".
ORCID: 0000-0002-8631-6203

Borovykov V. M. — PhD, assistant professor (dermatology) P. L. Shchupryk National Healthcare University of Ukraine.
ORCID: 0000-0002-0572-7730

РОЛЬ ФАРМАКОНАГЛЯДУ У ПРЕВЕНТИВНІЙ МЕДИЦИНІ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Фармаконагляд є невід'ємною складовою системи охорони здоров'я, спрямованою на забезпечення безпеки та ефективності лікарських засобів. У контексті превентивної медицини, яка фокусується на запобіганні захворюванням та зміцненні здоров'я населення, роль фармаконагляду набуває особливого значення в сучасних складних умовах життя населення України.

Ключові слова: фармаконагляд, лікарські засоби, побічні ефекти ліків, здоров'я населення.

O. Y. Hrynevych, O. A. Simonova, V. Yu. Dyachenko, V. V. Babak

THE ROLE OF PHARMACOVIGILANCE IN PREVENTIVE MEDICINE

Bogomolets National Medical University

Parmacovigilance is an integral part of the healthcare system, aimed at ensuring the safety and effectiveness of medicines. In the context of preventive medicine, which focuses on preventing diseases and improving the health of the population, the role of pharmacovigilance acquires particular importance in the current difficult living conditions of the population of Ukraine.

Keywords: pharmacovigilance, medicines, side effects of medicines, public health.

Фармаконагляд є невід'ємною складовою системи охорони здоров'я, спрямованою на гарантування безпеки та ефективності лікарських засобів. У контексті превентивної медицини, яка фокусується на запобіганні захворюванням та зміцненні здоров'я населення, роль фармаконагляду набуває особливого значення в сучасних складних умовах життя населення України.

Фармаконагляд: сутність та завдання. Відповідно до Порядку здійснення фармаконагляду, затвердженого наказом МОЗ України №898 від 27.12.2006, фармаконагляд визначається як процес, пов'язаний із виявленням, збором, оцінкою, вивченням та запобіганням виникненню побічних реакцій, несприятливих подій, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів [1].

Значення фармаконагляду в превентивній медицині

1. Раннє виявлення небажаних реакцій: своєчасне виявлення та аналіз побічних ефектів лікарських засобів дозволяє запобігти їх негативному впливу на здоров'я пацієнтів та коригувати терапевтичні підходи.
2. Інформування медичних працівників та пацієнтів: фармаконагляд сприяє поширенню актуальної інформації про безпеку та ефективність препаратів, що допомагає у прийнятті обґрунтованих рішень щодо їх застосування.
3. Вдосконалення стандартів лікування: аналіз даних фармаконагляду сприяє критичному осмисленню результатів лікування, відображає реальну картину дотримання стандартів лікування і вдосконалення клінічних протоколів та рекомендацій, що підвищує якість медичної допомоги та знижує ризик розвитку

ускладнень фармакотерапії[2].

Раннє виявлення небажаних реакцій на лікарські засоби є ключовим аспектом фармаконагляду, що сприяє підвищенню безпеки пацієнтів та ефективності лікування. Нижче наведено декілька прикладів небажаних реакцій, які були виявлені та описані в світовій медичній практиці [3]:

1. Алергічні реакції на антибіотики пеніцилінового ряду: у деяких пацієнтів застосування пеніциліну може викликати алергічні реакції, такі як кропив'янка, набряк Квінке або анафілактичний шок. Своєчасне виявлення таких реакцій дозволяє негайно відмінити препарат і надати необхідну медичну допомогу.
2. Псевдоалергічні реакції на рентгеноконтрастні препарати: препарати, що містять йод, можуть викликати псевдоалергічні реакції, які проявляються шкірним свербінням або кропив'янкою. Ретельний збір анамнезу та проведення спеціальних проб допомагають ідентифікувати пацієнтів з підвищеним ризиком таких реакцій.
3. Гепатотоксичність парацетамолу: надмірне або тривале застосування парацетамолу може призвести до ураження печінки. Раннє виявлення підвищення рівня печінкових ферментів у пацієнтів, які приймають цей препарат, дозволяє запобігти розвитку серйозних ускладнень.
4. Синдром Стівенса-Джонсона, спричинений прийомом деяких протисудомних засобів: деякі протисудомні препарати можуть викликати рідкісні, але серйозні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона. Раннє виявлення перших симптомів

(лихоманка, висип, ураження слизових оболонок) та негайне припинення прийому препарату є критично важливими для збереження здоров'я пацієнта.

Своєчасне виявлення та аналіз таких небажаних реакцій сприяє корекції схем лікування, оновленню інструкцій щодо застосування препаратів та підвищенню загальної безпеки фармакотерапії.

Раннє інформування медичних працівників та пацієнтів щодо фармаконагляду відіграє ключову роль у гарантуванні безпеки, мінімізації ризику розвитку небажаних побічних ефектів при застосуванні лікарських засобів. Нижче наведемо декілька прикладів таких заходів:

1. Навчальні семінари та конференції: проведення освітніх заходів для медичних працівників з метою підвищення їхньої обізнаності про важливість виявлення та повідомлення про побічні реакції лікарських засобів.
2. Індивідуальні консультації: проведення індивідуальних візитів до лікарів та керівників закладів охорони здоров'я для обговорення питань фармаконагляду та обміну інформацією про безпеку лікарських засобів.
3. Поширення інформаційних матеріалів: розробка та розповсюдження буклетів, плакатів та інших матеріалів, що інформують пацієнтів про потенційні побічні реакції та важливість їхнього своєчасного повідомлення медичним працівникам.
4. Листи-звернення до медичних та фармацевтичних працівників: надсилання офіційних листів з рекомендаціями щодо моніторингу та повідомлення про специфічні побічні реакції, наприклад, щодо медикаментозного ураження печінки.
5. Онлайн-ресурси і платформи: створення веб-сайтів та електронних порталів, де медичні працівники та пацієнти можуть отримати актуальну інформацію про безпеку лікарських засобів та повідомити про небажані реакції [4,5].

Завдяки таким заходам забезпечується своєчасне виявлення та реагування на побічні реакції, що сприяє підвищенню рівня безпеки пацієнтів та ефективності фармакотерапії.

Фармаконагляд відіграє ключову роль у покращенні стандартів лікування шляхом виявлення та аналізу небажаних реакцій на лікарські засоби, що призводить до оновлення протоколів лікування та підвищення безпеки пацієнтів. Ось декілька прикладів таких покращень:

1. Виявлення небажаних реакцій та оновлення інструкцій: за результатами діяльності з фармаконагляду було виявлено певні побічні ефекти лікарських засобів, що призвело до оновлення інструкцій для медичного застосування цих препаратів, а також до підвищення обізнаності медичних працівників щодо потенційних ризиків.
2. Впровадження належних практик фармаконагляду: розробка та впровадження настанов з належних практик фармаконагляду (GVP) забезпечує систематичний підхід до моніторингу безпеки лікарських засобів. Це включає технічні підходи до планування та здійснення фармаконагляду, що сприяє підвищенню якості медичної допомоги.
3. Покращення комунікації з питань безпеки: впровадження модулів, присвячених процесу комунікації з

питань безпеки, сприяє ефективному обміну інформацією між медичними працівниками та пацієнтами, що підвищує довіру до системи охорони здоров'я та забезпечує більш безпечне застосування лікарських засобів.

Фармаконагляд відіграє ключову роль у гарантуванні безпеки лікарських засобів після їх виходу на ринок. Для прикладу наведемо декілька випадків успішного використання результатів фармаконагляду в превентивній практичній медицині. Широко відома трагедія 60-х років з талідомідом, який застосовувався як заспокійливий засіб і для боротьби з ранковою нудотою у вагітних. У 1960-х роках, завдяки фармаконагляду, було виявлено зв'язок між вживанням препарату та вродженими вадами розвитку у новонароджених. Як результат – запроваджено жорсткий контроль за вживанням та збереженням ліків, а талідомід став символом необхідності постмаркетингового нагляду. У 2002 році було видалено з ринку фармацевтичної продукції рофекоксиб (Vioxx) нестероїдний протизапальний препарат, що був схвалений для лікування артриту. Після виходу на ринок експерти фармаконагляду виявили підвищений ризик серцево-судинних ускладнень (інфарктів, інсультів). У зв'язку з цим компанія Merck добровільно відкликала препарат з ринку, що врятувало тисячі життів. Історія з виявленням побічних ефектів статинів, які широко використовуються для зниження рівня холестерину. Завдяки звітам лікарів та пацієнтів були виявлені серйозні побічні ефекти: рабдоміоліз, порушення функції печінки, діабет. В результаті оновлено інструкції до препаратів, що дозволило клініцистам краще зважувати ризики та переваги терапії. У наш час, завдяки фармаконагляду, виявлено рідкісні ускладнення після вакцинації проти COVID-19. Після масового застосування вакцин (наприклад, AstraZeneca) з'явилися повідомлення про тромбози. Системи нагляду (наприклад, VAERS у США, EudraVigilance в ЄС) швидко виявили проблему. Було уточнено показання, введено застереження для груп ризику, адаптовано протоколи вакцинації. Наведені вище приклади демонструють, що фармаконагляд – це не просто адміністративна вимога, а життєво важливий інструмент захисту пацієнтів і підвищення ефективності медичної практики.

Фармаконагляд активно функціонує в останнє десятиріччя і в Україні [4]. Як конкретні приклади можна навести випадки, які мали реальний вплив на практичну превентивну медицину. Так, після введення в Україні комбінованих вакцин (наприклад, проти дифтерії, правця, кашлюку, гепатиту В та Hib-інфекції) у дітей були зареєстровані окремі випадки поствакцинальних реакцій. Центр громадського здоров'я МОЗ України отримував звіти про підвищення температури, судом, алергічні реакції. Внаслідок аналізу було підвищено контроль за умовами транспортування та зберігання вакцин, медичний персонал отримав додаткові інструкції щодо спостереження за пацієнтами після щеплення. У деяких випадках змінено графіки вакцинації або типи вакцин для певних груп дітей. В іншому випадку, за повідомленнями лікарів та пацієнтів, деякі партії імпортованих препаратів (наприклад, антибіотиків або знеболювальних) викликали нетипові побічні реакції. Державна служба України з

лікарських засобів і контролю за наркотиками (Держлікслужба) провела розслідування. Проблемні серії препаратів було відкликано з обігу, а пацієнтів і лікарів поінформовано про ризики. Це зменшило частоту ускладнень і відновило довіру до системи охорони здоров'я. У період пандемії в Україні активно застосовували препарати, які не мали достатньої доказової бази (наприклад, гідроксихлорохін, івермектин). Завдяки фармаконагляду здійснювався збір інформації про побічні ефекти та неефективність, фармаконагляд сприяв перегляду клінічних протоколів. МОЗ України оновило протоколи лікування COVID-19, виключивши недоцільні препарати на основі клінічних даних та сигналів фармаконагляду.

У 2010-х роках в Україні було дуже мало звітів про побічні реакції. Державний експертний центр МОЗ України ініціював тренінги, створив електронну форму подачі повідомлень. Внаслідок чого кількість зареєстрованих повідомлень значно зросла, що дало змогу швидше реагувати на проблемні препарати. Зазначені приклади показують, що фармаконагляд в Україні розвивається і починає відігравати все більшу роль у захисті пацієнтів та покращенні якості медичної допомоги [4,5].

Висновок

Фармаконагляд є ключовим елементом превентивної медицини, оскільки забезпечує моніторинг і оцінку безпеки лікарських засобів, сприяє інформуванню медичних працівників та пацієнтів, а також вдосконаленню стандартів лікування. Його ефективне функціонування сприяє зниженню захворюваності, смертності та підвищенню рівня здоров'я населення.

Таким чином, результати фармаконагляду безпосередньо впливають на стандарти лікування, гарантуючи безпеку та ефективність медичних втручань.

Література

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 898 від 27. 12. 2006. Про затвердження Порядку здійснення фармаконагляду (зі змінами). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/main/>
2. Проект з фармаконагляду МОЗ України. Модуль-1. https://www.apteka.ua/article/306084?utm_source=chatgpt.com
3. Побічна дія ліків. Фармацевтична енциклопедія. https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/857/pobichna-diya-likiv?utm_source=chatgpt.com#list
4. Стандартизація медичної допомоги. <https://www.dec.gov.ua/materials/standartizaciya-medichno-dopomogi/>
5. Лист-звернення до медичних та фармацевтичних працівників від 21.02.2023. https://ternopharm.com.ua/uk/novosti/lyst-zvernennya-do-medychnyh-ta-farmacevtychnyh-pracivnykiv?utm_source=chatgpt.com

Відомості про авторів:

Гриневич О. Й. — д. мед. н., заслужений діяч науки і техніки України, лауреат премії КМ України, доцент кафедри фармакології НМУ, заступник генерального директора ТОВ «НБК «Екофарм», доцент кафедри фармакології НМУ імені О.О. Богомольця.
E-mail: hrynevych@ecopharm.ua
ORCID: 0000-0001-6542-8102

Сімонова О. А. — к. фарм. н., асистент кафедри фармакології НМУ імені О. О. Богомольця.
E-mail: ok.simonova.phd@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7239-6193

Дяченко В. Ю. — к. мед. н., доцент кафедри фармакології НМУ імені О. О. Богомольця.
E-mail: vera.diachenko7@gmail.com
ORCID: 0009-0001-4379-5291

Бабак В. В. — к. мед. н., доцент кафедри фармакології НМУ імені О. О. Богомольця
E-mail: babak.room211@gmail.com
ORCID: 0009-0009-0169-1361

Information about the authors:

Hrynevych O. Y. — DSc (Medicine), Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Laureate of the Prize of the CM of Ukraine, Deputy General Director of LLC "NVK "Ekofarm", Associate Professor at the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University.
E-mail: hrynevych@ecopharm.ua
ORCID: 0000-0001-6542-8102

Simonova O. A. — PhD in Pharmacy, Assistant at the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University
E-mail: ok.simonova.phd@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7239-6193

Dyachenko V. Yu. — PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University
E-mail: vera.diachenko7@gmail.com
ORCID: 0009-0001-4379-5291

Babak V. V. — PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University
E-mail: babak.room211@gmail.com
ORCID: 0009-0009-0169-1361

КЕРІВНИЦТВО ДЛЯ АВТОРІВ

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

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

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

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

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

Рукописи надсилати на e-mail: epidemics@ukr.net.

Поштова адреса: журнал «Превентивна медицина. Теорія і практика». ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», вул. М. Амосова, 5, 03038, м. Київ.

Науковий підхід до лікування та профілактики гострих респіраторних вірусних інфекцій¹

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



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-полімерази, 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 (відтворення реплікації 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 спричиненому вірусами пандемічних штамів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки у стадії загострення. Аутоімунні захворювання. **Побічні реакції.** Алергічні реакції: в осіб із підвищеною чутливістю можуть мати місце реакції гіперчутливості. Можуть виникати алергічні реакції, включаючи висипання, свербіж, набряк шкіри, кропив'янку, гіперемію шкіри. **З боку травної системи:** спостерігаються випадки шлунково-кишкових розладів – біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея (при наявності даних симптомів необхідно приймати сироп через 1,5-2 години після їди). У пацієнтів з хронічним гастродуоденітом можливе загострення гастродуоденіту, виникнення гастроєзофагеального рефлюксу (рефлюкс-езофагіту). **Загальні розлади:** можливе транзиторне підвищення температури тіла до 38 °С на 3-10-й день терапії препаратом, головний біль. У разі виникнення будь-яких небажаних реакцій необхідно звертатися за консультацією до лікаря.

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

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

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

flavovir.ua

1. Рибалко С. Л. Вивчення механізмів дії біологічно активних речовин лікувальної субстанції Протефлазид, 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. Напрямок впровадження: віруси та вірусні інфекції. Антивірусна активність флавоноїдного препарату Протефлазид® // Укрмедпатентінформ, №80-2021.- 4 стр.
6. PubMed // Proteflazid® effectiveness for prevention and treatment of acute viral respiratory infections in the conditions of COVID-19 // pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34464364/2021.
7. Інструкція для медичного застосування препарату ФЛАВОВІР® зі змінами №1922 від 10.09.2021.





MyHeal

ПРОГРАМА ЗДОРОВОГО ЖИТТЯ ДЛЯ ЛІКАРІВ І ПАЦІЄНТІВ

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

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

- ▶ **Максимально ефективне використання робочого часу лікаря.** 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>

