



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



П ревен тивна М едицина

ТЕОРІЯ І ПРАКТИКА

2 (10) / 2025

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ ○ БІОБЕЗПЕКА ○ ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ○ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

СОЦІАЛЬНО ЗНАЧУЩІ ІНФЕКЦІЇ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ
(ЧАСТИНА 2)

ПРОТЕФЛАЗІД (СУПОЗИТОРІЇ) — ЕФЕКТИВНИЙ ДОСВІД
ОХОРОНИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК

УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ
ТА ЇХ ДІАГНОСТИКА

ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ АТИПОВОЇ ПНЕВМОНІЇ



ПРОТЕФЛАЗІД®

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

НОВИНКА

ВИГІДНА
ПРОПОЗИЦІЯ
для лікування
ГРВІ та грипу*



Флакон 10 мл



Флакон 30 мл

Флакон 50 мл

- ▶ **ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі)** — лікарський противірусний препарат **ПРЯМОЇ ДІЇ** (код АТХ J05A X)¹
- ▶ **ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі)** — **доведено противірусну дію на збудники ГРВІ, серед них й на збудника COVID-19 — коронавірус SARS-CoV-2^{1,2}**
- ▶ Інформація про специфічну противірусну дію протефлазиду 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

ПРОТЕФЛАЗІД® краплі

Інформація на підставі інструкції

для медичного застосування лікарського засобу Протефлазид
(зі змінами відповідно до Наказу МОЗ України №1680
від 06.08.2021)

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

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

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 інгибуванні вірусоспецифічних ферментів — ДНК- та РНК-полімераз, тимідинкінази, зворотної транскриптази, 3CL-протеази та нейрамінідази.

Протефлазид:
• **інгібує активність 3CL-протеази коронавірусу SARS-CoV-2 та РНК-полімери РНК-вмісних вірусів** (до яких належить SARS-CoV-2);

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

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

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

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

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

Препарат є модулятором апоптозу, підсилює дію апоптозіндуруючих 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 опістругованого герпесу та вітряної віспи (*Herpes Zoster*, 3-й тип); вірусами герпесу 4-го типу (вірус Епштейна-Барр), гострої та хронічної активної форм; вірусами герпесу 5-го типу (цитомегаловірус).

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

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

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

Спосіб застосування та дози. Перед використанням флакон необхідно збовтати.

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

Схема прийому препарату Протефлазид®, 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 Протефлазид® 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 екзема та герпетичного везикулярного дерматиту (в комплексі з місцевим застосуванням розчину); герпетичного менінгіту та енцефаліту; герпетичного ураження очей; генітального герпесу; для лікування опістругованого герпесу (*Herpes zoster*); гострої та хронічної активної форми вірусної інфекції Епштейна-Барр; цитомегаловірусної хвороби; папіломавірусної інфекції (в комплексі з місцевим застосуванням розчину) рекомендовано приймати препарат протягом 3-х місяців без перерви.

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

Побічні реакції. Алергічні реакції в осіб із підвищеною чутливістю можливі реакції гіперчутливості. Рідко можуть виникати алергічні реакції, включаючи еритематозні висипання, свербіж. З боку травної системи: спостерігаються поодинокі випадки шлунково-кишкових розладів, зокрема біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея. У пацієнтів з хронічним гастродуоденітом можливе загострення гастродуоденіту, виникнення гастроєзофагеального рефлюксу (рефлюкс-езофагіту). **Загальні розлади:** у поодиноких випадках можливий головний біль, загальна слабкість, транзиторне підвищення температури тіла до 38 °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 білірубину). **Місцеві реакції:** при місцевому застосуванні можлива поява печіння, свербіжу, сухості. У разі виникнення будь-яких небажаних реакцій необхідно звертатися за консультацією до лікаря.

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

Література: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі). 2. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. Напрямок впровадження: віруси та вірусні інфекції. Антивірусна активність флавоноїдного препарату Протефлазид® // 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. Ресепційна посвідчення №УА/4220/01/01. Термін дії необмежений. Наказ МОЗ України №1680 від 06.08.2021.



ТОВ «Науково-виробнича компанія «Екофарм».

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

Головний редактор
В. І. Задорожна

Шеф-редактор
А. М. Новик

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),
Лугоський С. П. (Київ),
Люльчук 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

№2 (10) / 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»

Зміст затверджено на засіданні Вченої ради
ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л. В. Громашевського НАМН України»
від 28 травня 2025 року протокол №4.

Макет, комп'ютерна верстка:
М. Гоменюк

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 2)

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 2)

11

Шагінян В. Р., Фільчаков І. В., Панасюк О. Л., Дьяченко П. А.

Ураження нервової системи вірусної етіології та їх діагностика

Shahinian V. R., Filchakov I. V., Panasyuk O. V., Dyachenko P. A.

Lesions of the nervous system of viral etiology And their diagnostics

18

Ракша-Слюсарєва О. А., Трихліб В. І., Слюсарєв О. А., Тарасова І. А.,
Боева С. С., Кононова І. Г., Маричев І. Л.

Підходи до діагностики атипової пневмонії

Raksha-Slyusareva O. A., Trykhlіb V. I., Slyusarev O. A., Tarasova I. A.,
Boeva S. S., Kononova I. G., Marychev I. L.

Approaches to the diagnostics of atypical pneumonia

26

Жеребцова Е. М., Трохимчук Т. Ю., Архипова М. А., Дерябін О. М.,
Старосила Д. Б., Григор'єва С. М., Васильченко О. В., Рибалко С. Л.

Епідермальний фактор росту та його рецептори:

їх роль в прицільній терапії деяких пухлин і вірусних захворювань

Zherebtsova E. M., Trokhymchuk T. Yu., Arkhypova M. A., Deryabin O. M.,
Starosyla D. B., Hryhoriieva S. M., Vasylychenko O. V., Rybalko S. L.

Epidermal growth factor and its receptors:

their role in targeted therapy of tumors and viral diseases

37

Камінський В. В., Запорожан В. М., Бенюк В. О., Волошина Н. М.,
Геряк С. М., Годлевська Н. А., Гриневич О. Й., Кишакевич І. Т.,
Корнацька А. Г., Марічерєда В. Г., Потапов В. О., Пирогова В. І.,
Ревенько О. О., Суменко В. В., Суслікова Л. В., Суханова А. А.,
Свінціцький В. С., Усевич І. А., Шалько М. Н.

**Протефлазід (супозиторії) – ефективний досвід охорони
репродуктивного здоров'я жінок**

Kaminsky V. V., Zaporozhan V. M., Benyuk V. O., Voloshyna N. M.,
Heryak S. M., Godlevska N. A., Hrynevych O. Y., Kyshakevych I. T.,
Kornatska A. G., Marichereda V. G., Potapov V. O., Pirogova V. I.,
Revenko O. O., Sumenko V. V., Suslikova L. V., Sukhanova A. A.,
Svintitskiy V. S., Usevych I. A., Shalko M. N.

**Proteflazid (suppositories) – effective experience
in women's reproductive health**

45

Щербінська А. М., Люльчук М. Г.

**Кроки історії: лабораторія молекулярної вірусології
в ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб**

ім. Л. В. Громашевського НАМН України» – від онкології до СНІДу

Shcherbinska A. M., Lyulchuk M. G.

**Steps of history: laboratory of molecular virusology at
SI «The L. V. Hromashevskiy institute of epidemiology and infectious
diseases of the NAMS of Ukraine – from oncology to AIDS**

Зміст затверджено на засіданні Вченої ради
ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л. В. Громашевського НАМН України»
28 травня 2025 року протокол №4 .

СОЦІАЛЬНО ЗНАЧУЩІ ІНФЕКЦІЇ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ (Частина 2)

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

Соціально значущі інфекційні хвороби (СЗІХ) залишаються серйозним медико-соціальним тягарем для військовослужбовців багатьох країн світу, зокрема й України. У цій частині повідомлення йдеться про ВІЛ-інфекцію/СНІД.

Мета роботи: аналіз даних літератури щодо історії ВІЛ-інфекції/СНІДу в арміях світу, її поширення та епідемічних ризиків для військовослужбовців; характеристика поточного стану захворюваності на 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 (Клініка) ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» (Інститут).

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

Результати. Надано аналіз даних літератури щодо проблеми СЗІХ для військовослужбовців в історичному аспекті, а також у теперішній час. Окремо розглянуто хронологію досліджень щодо серопревалентності ВІЛ-інфекції серед військовослужбовців різних країн світу залежно від віку, роду військ, терміну служби, участі у бойових діях тощо. Показано, що факторами ризику зазначених інфекцій 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, потенціуючи той чи інший шлях передачі: (статевий, штучний парентеральний при медичних та немедичних інвазивних втручаннях). 3-поміж шляхів передачі для ВІЛ активніше реалізується статевий. Як і серед цивільного населення, ризик ВІЛ-інфекції вищий серед осіб з девіантною поведінкою, так само як і частота поєднаних СЗІХ, зокрема інфекцій, що передаються статевим шляхом. Поширеність ВІЛ-інфекції серед військовослужбовців як у минулому, так і в теперішній час нижча, ніж HCV-інфекції і суттєво нижча, ніж HBV-інфекції.

Показано, що в Україні епідемічна ситуація з ВІЛ-інфекції залишається нестабільною, і наша країна за низкою епідеміологічних ознак у групі лідерів за показниками захворюваності та кількістю нових випадків серед інших країн Європейського регіону ВООЗ.

У Клініці Інституту, яка долучилась до лікування вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції військовослужбовців, починаючи з 2014 р., спеціалізована медична допомога цій категорії осіб надається першочергово та в максимальному об'ємі. До повномасштабної війни, у 2015–2021 рр., консультативну допомогу отримали 450 учасників Антитерористичної операції та Операції об'єднаних сил, а в стаціонарі були проліковані 142 військовослужбовці. У 2022–2024 рр. кількість військовослужбовців із СЗІХ, яким було надано допомогу, суттєво збільшилась, і з початку повномасштабних військових дій амбулаторну допомогу отримали 1 892 військовослужбовці, стаціонарне лікування – 269. Більшість військовослужбовців – пацієнтів з СЗІХ – мають просунуті стадії вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції, супутню патологію, потребують кваліфікованої високоспеціалізованої допомоги, яку і отримують у Клініці Інституту.

Висновки. СЗІХ залишаються серйозним медико-соціальним тягарем для військовослужбовців багатьох країн світу, зокрема й України. Широкомасштабне вторгнення рф в Україну значно підвищує традиційні ризики інфікування вірусами ГВ, ГС та ВІЛ. Враховуючи несприятливу епідемічну ситуацію з парентеральними вірусними гепатитами та ВІЛ-інфекцією/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. Клініка Інституту протягом 8 років конфлікту в східній частині країни та під час повномасштабного вторгнення рф була і залишається активно залученою до медичної допомоги військовослужбовцям, зокрема з СЗІХ, і протягом 2022–2024 рр. кількість консультацій та стаціонарної допомоги збільшилась у 3,4 та 2,7 раза відповідно.

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

SOCIALLY SIGNIFICANT INFECTIONS IN MILITARY PERSONNEL (Part 2)

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

Socially significant infectious diseases (SSID) remain a serious medical and social burden for military personnel in many countries worldwide, including Ukraine. This part of the message is about HIV/AIDS.

Objective. To analyze literature data on the history of HIV/AIDS in the world's armies, their prevalence, and epidemic risks for military personnel; to characterize the current state of morbidity from 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 Clinical Unit (Clinic) of the State Institution "L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Institute).

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

Results. An analysis of literature data on the issue of SSID among military personnel was conducted, both from a historical perspective and in the present day. The chronology of studies on the seroprevalence of HIV infection 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 for these infections 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). Among the transmission routes: HIV is more actively spread sexually. As in the civilian population, the prevalence of HIV infection is higher among individuals with deviant behavior, as well as among those with coexisting SSID, including sexually transmitted infections (STIs). The prevalence of HIV infection among military personnel has historically been lower than that of HCV infection and significantly lower than HBV infection.

It was shown that the epidemic situation of HIV infection in Ukraine remains unstable, and the country ranks among the leading nations in the WHO European Region for these infections based on morbidity and the number of new cases.

At the Institute's Clinic, which has been involved in the treatment of viral hepatitis and HIV infection among military personnel since 2014, specialized medical assistance to this category of individuals is provided as a priority and to the fullest extent possible. Before the full-scale war, from 2015 to 2021, a total of 450 participants of the Anti-Terrorist Operation (ATO) and the Joint Forces Operation (JFO) received consultative care, while 142 military personnel underwent inpatient treatment. In 2022–2024, the number of military personnel with SSID receiving medical assistance significantly increased. Since the start of full-scale hostilities, 1,892 military personnel have received outpatient care, and 269 have undergone inpatient treatment. Most military personnel with SSID suffer from advanced stages of viral hepatitis and HIV infection, as well as comorbidities, requiring highly specialized and professional medical assistance, which they receive at the Institute's Clinic.

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. The Institute's Clinic, which has been actively involved in medical assistance to military personnel, including those with SSID, during the eight years of conflict in eastern Ukraine and throughout Russia's full-scale invasion, has significantly expanded its medical support. During 2022–2024, the number of consultations and inpatient treatments increased by 3.4 and 2.7 times, respectively.

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

За підсумками ВООЗ, ВІЛ забрав 42,3 млн життів у всьому світі, й ВІЛ-інфекція/СНІД все ще залишається серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я. Станом на кінець 2023 р. налічувалося 39,9 млн осіб, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), приблизно 630 тис. людей померли від причин, пов'язаних з ВІЛ, і близько 1,3 млн заразилися ВІЛ у 2023 р. [1].

У країнах Європейського регіону ВООЗ на кінець 2023 р. кількість ЛЖВ становила 3,1 млн, з яких 62% отримували лікування (приблизно 1,9 млн). Кількість нових випадків ВІЛ-інфекції оцінена у 160 тис., а показник щодо ВІЛ-позитивних осіб склав 0,18 на 1 000 неінфікованих осіб у 2023 р., що є майже зіставним із рівнем 2010 р. (0,17). Кількість смертей, пов'язаних з ВІЛ, склала 49 тис., що на 27% більше, ніж у 2010 р. [1]. Показник захворюваності на ВІЛ-інфекцію становив 12,7 на 100 тис. населення (на 2,4% більше, ніж у 2022 р. – 12,4 на 100 тис.), проте на 19,6% менше, ніж у 2019 р. (15,8), на СНІД – 1,2 на 100 тис. населення. Найвищі показники захворюваності на ВІЛ-інфекцію (30,6 на 100 тис.) та СНІД (4,9) в Європейському регіоні реєструвались на Сході [2].

Аналіз захворюваності в Україні за 2015–2024 рр. показав, що після максимального показника захворюваності на ВІЛ-інфекцію у 2019 р. її рівень постійно спадав. Щодо СНІДу, то найвищий показник за аналізований період спостерігався у 2017 р., після чого його рівень також здебільшого спадав, але з невеликими підйомами у 2021 р. та 2023 р. (рис. 1).

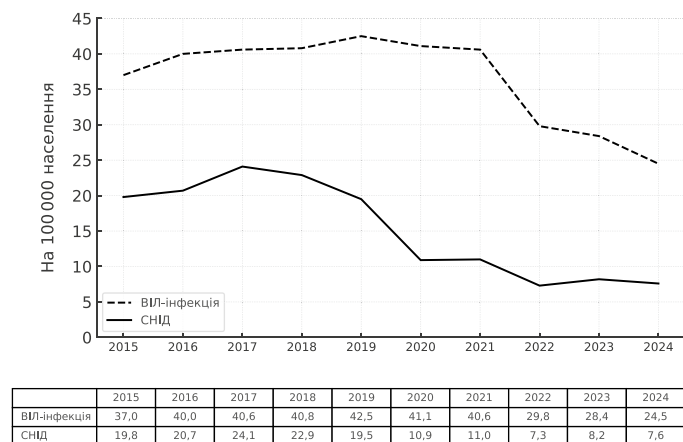


Рис. 1. Динаміка захворюваності на ВІЛ-інфекцію та СНІД, 2015–2024 рр., Україна

Починаючи з 2019 р. і до 2022 р., смертність від СНІДу у показниках на 100 тис. населення поступово зменшувалась (7,7 → 5,5 → 5,1 → 3,1), але у 2022 р. цей показник збільшився до 3,6 на 100 тис. населення, проте у 2024 р. був найменшим за всі аналізовані роки – 2,8 на 100 тис. населення.

Згідно з оперативною інформацією ЦГЗ про офіційно зареєстровані випадки ВІЛ-інфекції, СНІДу та смертей, зумовлених СНІДом, за січень–грудень 2024 р. в Україні було офіційно зареєстровано 10 045 випадків ВІЛ-інфекції, 3 125 випадків СНІДу та 1 169 смертей, зумовлених СНІДом, серед громадян України та 15 випадків ВІЛ-інфекції серед іноземців. Сумарно за 2024 р. (станом на 01.01.2025 р.) під медичним наглядом у ЗОЗ, що надають медичні послуги ЛЖВ, перебувало 137 780

ВІЛ-позитивних громадян України (336,1 на 100 тис. населення), з них 43 020 осіб (31,2%, 104,9 на 100 тис. населення) мали діагноз СНІД. У 2023 р. аналогічні показники становили 157 435 (384,0 на 100 тис. населення) та 48 541 (30,8%, 118,4 на 100 тис. населення). Загалом на кінець 2024 р. 118 701 (86,2%) особа отримувала антиретровірусну терапію (АРТ) в Україні, а 9 527 ЛЖВ продовжують лікування за кордоном, при цьому не можна забувати про обмеженість статистичних даних через військовий стан в Україні. За період 2020–2024 рр. загальний рівень інфікованості ВІЛ (кількість виявлених осіб серед протестованих) знизився удвічі, з 1,1% до 0,5%, через неможливість отримати дійсні статистичні дані з окупованих територій Донецької, Луганської, Запорізької та Херсонської областей, які традиційно відносилися до регіонів з високою поширеністю ВІЛ-інфекції.

Попри певне зниження показників захворюваності й смертності, у 2023 р. Україна була другою за рангом серед країн Європейського регіону ВООЗ з найвищими показниками нових випадків ВІЛ-інфекції (>15,0 на 100 тис. населення) після рф та першою – за найвищими показниками захворюваності на СНІД (>3,0 на 100 тис.). Також у 2023 р. в Україні серед ВІЛ-позитивних осіб з відомим шляхом передачі збудника була найбільша пропорція ЛВІН (25% проти 18% загалом для Європейського регіону ВООЗ). Крім того, наша країна була в переліку країн з найвищим відсотком пізньої діагностики ВІЛ-інфекції (61,5%) після Словенії, Данії, Латвії, Греції, Албанії, Болгарії та Сербії [2]. Як доказ: за даними ЦГЗ, у 2024 році 64,8% осіб з вперше діагностованою ВІЛ-інфекцією мали початковий рівень CD4-лімфоцитів <350 кл/мкл.

Необхідно підкреслити, що на думку фахівців регіонального бюро ВООЗ, у Європейському регіоні приплив ЛЖВ до інших країн, особливо з України, створив нові виклики щодо лікування ВІЛ-інфекції, зокрема стосовно схем АРТ та резистентності ВІЛ, проблем ментального здоров'я, стигми тощо [3, 4]. Наприклад, у країнах ЄС/ЄЕЗ частка осіб з інших країн з-поміж нових діагнозів ВІЛ-інфекції сягає 56%. Зокрема, у Чехії збільшення кількості випадків ВІЛ-інфекції у 2022–2023 рр. порівняно з попередніми роками пов'язують із біженцями з України, на яких у 2022 р. припадало 77,7% зареєстрованих випадків, у 2023 р. – 52,7% [4].

У всьому світі військовослужбовці визнані групою населення з підвищеним ризиком зараження збудниками ІПСШ, зокрема ВІЛ, і ВІЛ-інфекцію серед військових асоціюють передусім зі статевим шляхом передачі й здебільшого з високим рівнем захворюваності на інші ІПСШ [5, 6, 7]. При цьому низкою досліджень показано, що ІПСШ у військовослужбовців доволі часто виявляли вже після встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції. Зокрема, в роботі [7] показано, що з-поміж 1 961 ВІЛ-позитивного військовослужбовця США, які проходили службу в 2000–2010 рр., приблизно у 45–69% випадках вперше ІПСШ було діагностовано більше ніж через рік після встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції; 70,6% мали одну ІПСШ, 23,5% – дві, а 5,8% – три і більше.

Звісно, відомі обставини військового середовища (мобільність, тривалі періоди поза домом, збільшення випадкових статевих стосунків тощо) можуть підвищити ризик зараження збудниками ІПСШ, включаючи ВІЛ.

Крім того, навіть у мирних умовах військовослужбовці мають підвищений ризик травм, що, звісно, підвищує ймовірність зараження ВІЛ (так само як HBV, HCV) [8–13]. При розгортанні за кордоном, у «незнайомому біологічному середовищі», військовослужбовці вільно живуть і взаємодіють із загальним населенням, підвищуючи ризик зараження і передачі ВІЛ, особливо якщо це відбувається в країнах з високим рівнем поширення інфекції [8, 10, 11, 13].

В таблиці 1 у хронологічному порядку наведено дані щодо серопревалентності ВІЛ-інфекції серед військовослужбовців різних країн світу. Як бачимо, поширеність ВІЛ-інфекції у минулому, так і в теперішній час нижча, ніж HCV-інфекції і суттєво нижча – ніж HBV-інфекції.

Серологічна поширеність ВІЛ-інфекції суттєво розрізняється залежно від стану економічного розвитку країни та зменшується з плином часу. Наприкінці 90-х років минулого століття у багатьох країнах із низьким розвитком і високою поширеністю інфекції рівень інфікування ВІЛ у збройних силах був набагато вищим, ніж серед населення загалом. Зокрема, у ті роки в Африканських країнах (дані в табл. 1 не наведено, оскільки вони є оціночними), ВІЛ-позитивними могли бути 40–60% ангольських солдатів проти 2,8% інфікованості дорослого населення країни, 10–25% проти 6,4% – у Конго (Браззавіль), 4,6% ↔ 2,8% – в Еритреї, 15–30% ↔ 8,1% – у Танзанії, 50% ↔ 25% – у Зімбабве, 12–17% ↔ 3,7% у Камбоджі [9]. Однак у деяких країнах рівень ВІЛ-інфекції в армії був і залишається низьким або почав падати після впровадження профілактичних програм.

За окремими повідомленнями, серопревалентність ВІЛ-інфекції, навіть в армії однієї країни, розрізняється залежно від роду військ. Зокрема, за даними Відділу нагляду за здоров'ям збройних сил США, частота виявлення антитіл до ВІЛ (AbHIV) серед військовослужбовців, які пройшли тестування у 2021 р. (активний компонент), була найвищою в «сухопутній» армії (0,028%), потім – у військово-морських силах (0,025%), військово-повітряних силах (0,015%) і Корпусі морської піхоти (0,012%). Серед резервістів рівень серопревалентності був найвищим у військово-повітряних силах (0,040%), потім – у військово-морських силах (0,036%), резерві армії (0,028%), армійській національній гвардії (0,027%), морській піхоті (0,026%) і національній гвардії авіації (0,013%) при середньому показнику для всіх родів військ у 0,023% [24]. Більш ранні повідомлення із США засвідчили, що серед ВІЛ-позитивних осіб з числа військового персоналу повітряних сил США на дійсній службі (період з 01.01.1996 р. по 31.12.2011 р.) вищі шанси інфікування ВІЛ та показники серопревалентності мали ті, хто служив у розвідці чи охороні здоров'я [25].

Загалом військові заражаються ВІЛ такими самими шляхами, що й цивільні особи: через незахищений секс, спільне використання обладнання під час вживання наркотиків, контакти з кров'ю тощо, і фактори ризику інфікування ВІЛ такі ж, як і для збудників інших інфекцій з парентеральним механізмом передачі. Але при ВІЛ-інфекції більш актуальними є ризики, пов'язані зі статевим шляхом передачі, ніж для ГС і ГВ. Крім того, є і певна унікальність ВІЛ-інфекції в армійських умовах –

страх стигматизації та занепокоєння, що розголошення ВІЛ-статусу або ризикованої поведінки може вплинути на службу, кар'єрне зростання, ставлення тих, що поруч тощо [10, 22]. Може саме тому протягом більшої частини 90-х років минулого століття у збройних силах багатьох країн не визнавали загрози ВІЛ для військовослужбовців [9]. Але в інших – навпаки, з моменту першого опису ВІЛ-інфекції у 1981 р. ця СЗІХ стала предметом пильної уваги та інтересу в аспекті військовослужбовців, враховуючи, що серед армійців широко розповсюджені інші ІПСШ [26]. В армії США, наприклад, цей інтерес зріс після смерті новобранця з нерозпізнаною ВІЛ-інфекцією, в якого після щеплення проти натуральної віспи розвинулась генералізована клініка [27], що згодом спонукало військову владу США запровадити скринінг на ВІЛ з жовтня 1985 р. для всіх претендентів на військову службу, а також для всіх військових, що знаходяться на дійсній службі, зокрема щоб захистити новобранців від можливих побічних ефектів живих вакцин у разі ВІЛ-позитивності [26].

Розглянемо у тезовому порядку дані літератури щодо окремих факторів ризику. У багатьох публікаціях, присвячених статевому шляху передачі ВІЛ, наголошується, що значна частина військовослужбовців є молодшою порівняно зі загальною популяцією і належить до сексуально активних вікових груп; часто повідомляється про високі показники ризикованої сексуальної поведінки та низьке використання запобіжних засобів (презервативів) серед них. Наголошується на підвищеному ризику для тих військових, які мають сексуальні контакти з працівниками комерційного сексу (ПКС) та для чоловіків, що мають секс з чоловіками (ЧСЧ) [8, 11–13, 28]. До прикладу, серед призовників бразильської армії 4,4% повідомили про секс з іншими призовниками, а оціночна поширеність ВІЛ серед ЧСЧ була на порядок вищою, ніж у середньому для обстежених військовослужбовців – 1,32% проти 0,12%; незалежними факторами, пов'язаними з ВІЛ-інфекцією, були статус ЧСЧ (відношення шансів – OR=14,62) і наявність понад 10 партнерів протягом життя (OR=3,32) [23]. Серед призовників Королівської армії Таїланду у 1991 р. 85,8% чоловіків повідомили про статевий зв'язок із ПКС, що було тісно пов'язано з поширеністю ВІЛ-інфекції (OR=7,4), і цей зв'язок знизився у 1998 р. (OR=2,79) на тлі суттєвого збільшення зв'язку з історією вживання ін'єкційних наркотиків (OR=14,47); у 2008–2009 рр. 39,5% ВІЛ-позитивних чоловіків повідомили про поведінку ЧСЧ, і саме це було найважливішою ризикованою поведінкою в цих когортах (OR=5,3) [14]. Серед військового персоналу Сил оборони Белізу ймовірність коли-небудь захворіти на ВІЛ-інфекцію (та інші ІПСШ) була вищою серед тих, хто мав секс із ПКС та коли-небудь займався рецептивним анальним сексом [19]. На наявність кількох статевих партнерів, ненавмисний (рідше – навмисний) секс з представниками будь-якої статі, нерегулярне використання презервативу, користування послугами ПКС, поєднання декількох видів сексуальної поведінки високого ризику тощо як фактори, що незалежно пов'язані з ВІЛ-статусом серед військовослужбовців, вказують наукові публікації з різних країн світу [8, 12, 18, 22, 28–30].

Таблиця 3. Серологічна поширеність ВІЛ-інфекції серед військовослужбовців у різних країнах світу

Роки	Країна	Контингент	Частота виявлення AbHIV, %	Додаткова інформація	Джерело
1991	Таїланд	Чоловіки, які були призвані до Королівської армії Таїланду в період 1991–2011 рр.	4,0	Серед призовників із верхніх північних провінцій – 11,2	[14]
2008–2009			0,5		
2004	Індія	Новобранці 16–25 років (n=22 666)	0,061		[15]
2007	Велика Британія	Новобранці (майже 14 000 залишкових зразків, взятих у новобранців для визначення групи крові)	0,06	Поширеність була вищою серед призовників африканського походження, ніж із Великої Британії	[16]
2005–2013	Сербія	Військовослужбовці-донори (155 479)	0,005	Відсоток позитивних знахідок залишився незмінним у динаміці	[17]
2011	Камерун	Військовослужбовці від 18 років (n=2 523)	6,0	У 2005 р. поширеність ВІЛ серед військовослужбовців становила 11,3%	[18]
2010–2011	Беліз	Військовослужбовці Сил оборони Белізу (n=351)	1,14		[19]
2010–2011	Афганістан	Випадкова вибірка новобранців віком 18–35 років (n=4 750)	0,063	Низька поширеність	[20]
2010–2012	Марокко	Військові донори крові віком 18–50 років (25 661 зразок)	0,015	Серопревалентність нижча, ніж серед цивільного населення та донорів	[21]
2010–2012	Судан	Випадково відібрані солдати Народно-визвольної армії Судану (n=1 149)	5,0		[22]
2013	Республіка Сьєрра-Леоне	Випадково відібрані солдати Збройних сил (n=1 157, середній вік – 38 років)	3,3	Вище, ніж поширеність серед загального населення – 1,5%	[8]
2016	Бразилія	Призовники віком від 17 до 22 років (n=37 282)	1,12 (0,07–0,24)	Північ – 0,24%, північний схід – 0,15%, центральний захід – 0,13%, південний схід – 0,07%, південь – 0,10%	[23]
2021	США	Військовослужбовці, які пройшли тестування у 2021 р.	0,023	Показник нижчий, ніж серед населення США у віці 25–34 років	[24]

Факторами, що сприяють поведінці високого сексуального ризику військовослужбовців, вважають переважно молодий сексуально активний вік, молодший вік сексуального дебюту, неодружений статус, перебування далеко від дому, вживання алкоголю, зокрема алкогольну залежність [6, 12, 18, 25, 31]. Стосовно алкоголю (та інших стимуляторів) повідомляється, що деякі військовослужбовці вживають його, щоб «надати собі мужності» або впоратися зі стресовими факторами війни, це ще один спосіб зняти нудьгу [9, 31], при цьому алкоголь (як і наркотики) часто вживають перед сексом [9, 12]. Наприклад, 42% осіб із випадкової вибірки з 1 710 ангольських військовослужбовців відповідали критеріям зловживання алкоголем, а 32% із них повідомили, що «іноді чи завжди» вживали алкоголь перед сексом протягом попереднього місяця [12]. При цьому відомо, що вживання алкоголю перед сексом передбачає можливість більшої кількості статевих партнерів, зменшуючи сексуальні стримування та перешкоджаючи здатності адекватно оцінювати ризик [9].

Окрім зазначених характеристик, розглядають також службові фактори, зокрема мобільність, пов'язану зі

службою, включаючи військове розгортання [22, 25, 30, 32]. При розслідуванні випадків ВІЛ-інфекції серед солдатів армії США в Афганістані та Іраку у 2001–2007 рр. зазначено, що рівень сероконверсії ВІЛ серед солдатів, які були розгорнуті, був нижчим, ніж серед тих, хто не розгортався: 1,04 і 1,42 на 10 000 людино-років відповідно, і більшість були інфіковані в США або Німеччині до відправлення на фронт (42%) або під час відпустки (27%) [33].

Неоднозначними є дані щодо превалювання поведінки високого сексуального ризику залежно від статі в аспекті ВІЛ-інфекції та інших ІПСШ. Зокрема, авторами [8] визначено, що серед солдатів Збройних сил Республіки Сьєрра-Леоне у 2013 р. ВІЛ-інфекція була пов'язана з жіночою статтю, а [32] вважають, що взагалі зростання рівня ІПСШ серед військовослужбовців за останні роки може бути пов'язано з тим, що зараз все більше жінок роблять кар'єру в збройних силах, що є особливо актуальним, коли і чоловіки, і жінки служать разом. Цю ж думку підтримують автори [6], наводячи дані щодо рівня сероконверсії ВІЛ у військах, що певною мірою пов'язаний з ризикованими сексуальними

практиками на тлі збільшення частки жінок-солдат. Як і жінки всюди, жінки-військовослужбовці особливо вразливі до ризиків інфікування ВІЛ статевим шляхом через фізіологічні особливості, крім того, вони часто перебувають у невідповідному становищі під час «сексуальних переговорів», зокрема щодо використання презервативів [28].

У плані вживання алкоголю та наркотиків не можна залишити поза увагою психічне здоров'я, можливість розвинення посттравматичного стресового розладу (ПТСР) і депресії як станів, безпосередньо пов'язаних із небезпечною сексуальною поведінкою, особливо серед армійців, які брали участь у бойових діях [13, 19, 22, 34, 35]. Наприклад, у дослідженні [22] показано, що серед бійців Народно-визвольної армії Судану, які брали участь у громадянській війні, 23,1% мали позитивний результат тесту на симптоми ПТСР і 15,3% – ймовірної депресії. У дослідженні із залученням американських солдатів та морських піхотинців, які нещодавно повернулися з Іраку, 17% мали ПТСР, генералізовану тривогу або депресію [34]. В іншій роботі вказано, що 19,1% військовослужбовців США, які повернулися з Іраку, і 11,3% тих, хто повернувся з Афганістану мали проблеми із психічним здоров'ям [35]. Спостерігалася значна варіабельність поширеності ПТСР між дослідженнями. Але в контексті даної роботи ПТСР та інші психічні розлади нас більше цікавлять з позиції їх асоціації із сексуальною поведінкою високого ризику, при тому, що розуміння потенційних супутніх захворювань є критично важливим для розробки стратегій зниження ризику інфікування ВІЛ, HBV, HCV та збудниками інших ІПСШ в армії.

Хоча незахищений секс є основним способом передачі серед військовослужбовців, ВІЛ (як HBV, HCV) також може передаватися в інших ситуаціях, які можуть бути в збройних силах: гемотрансфузії, спільне використання нестерилізованих гострих інструментів (шприци та обладнання при споживанні наркотиків, інструменти для пірсингу, голки для татування, прилади для гоління тощо), що було детально описано і добре задокументовано в багатьох публікаціях з самого початку появи проблеми ВІЛ/СНІДу [9, 28].

Звісно, ризики, пов'язані з СЗІХ взагалі та ВІЛ-інфекцією зокрема відрізняються серед військовослужбовців у мирний час, під час військових операцій та післяконфліктних ситуацій, що пов'язано з проблемами стабільності/нестабільності соціально-економічних умов, урядової, медичної інфраструктури тощо [12]. Крім того, під час війни змінюються ставлення до смерті й виживання та певним чином знецінюються уявлення про інші ризики [9].

Під час військового стану може збільшуватися частота реалізації передачі ВІЛ (так само як HBV і HCV) штучно парентерально при медичних інвазивних втручаннях, оскільки зростає кількість контактів з кров'ю та іншими біологічними рідинами (зокрема з невідомим статусом щодо ВІЛ, HBV, HCV) серед військовослужбовців, рятувальників, медиків; число поранень, потреб в оперативних та інших інвазивних втручаннях (які, на жаль, не завжди надаються у належних умовах) – все це може сприяти збільшенню ризику інфікування збудниками з парентеральним механізмом передачі. Бойові дії досі тривають, а отже зазначені ризиковані ситуації в Україні будуть тривати

і повторюватися, наражаючи на підвищений ризик як військовослужбовців, так і цивільне населення.

Кількісні показники надання медичної допомоги військовослужбовцям з соціально значущими інфекційними хворобами в Клініці Інституту

З перших днів агресії РФ проти України у 2014 р. Клініка Інституту долучилась до медичної допомоги учасникам АТО, Операції об'єднаних сил (ООС), військовослужбовцям, які беруть участь у повномасштабній війні та була визначена як одна з тих, в якій лікування вірусних гепатитів надається першочергово та в максимальному обсязі. Налагоджено зв'язки з медичними закладами Міністерства оборони, і військові лікарі були проінформовані про наявність програми та препаратів для лікування ХГС.

До повномасштабної війни, у 2015–2021 рр., консультативну допомогу отримали 450 учасників АТО/ООС, а в стаціонарі було поліковано 142 військовослужбовці. Щодо вірусних гепатитів, то у 2019 р. 38 учасників ООС були включені у програму лікування ХГС за бюджетне фінансування і 50 учасників бойових дій, які спостерігались у відділенні вірусного гепатиту з палатою інтенсивної терапії Клініки, отримали безкоштовне лікування.

У 2020 р. ще 17 хворих на ХГС, які повернулись з ООС, були залучені до бюджетної програми, безкоштовну терапію отримали 5 ветеранів ООС, які лікувались у відділенні за місцем проживання, а в 2021 р. таких осіб було 7.

У 2022–2024 рр. кількість військовослужбовців ЗСУ, Національної гвардії (НГУ) та Служби безпеки України (СБУ), які отримували стаціонарне лікування та були проконсультовані в Клініці Інституту, суттєво збільшилась (рис. 2). Сумарно, з початку повномасштабних військових дій, амбулаторну допомогу отримали 1 892 військовослужбовці, стаціонарне лікування – 269.

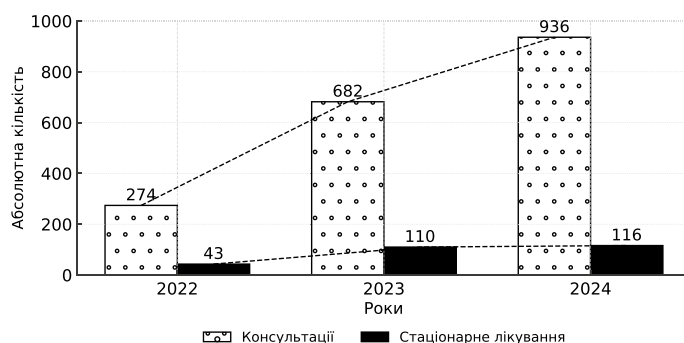


Рис. 2. Кількість проконсультованих та пролікованих військовослужбовців, 2022–2024 рр.

У динаміці 2022–2024 рр. серед військовослужбовців, які отримували амбулаторну допомогу в консультативній поліклініці, пропорція хворих на СЗІХ поступово зменшувалась, складаючи в середньому 74,6% (табл. 2). Це пояснюється розширенням спектру нозологій, з якими почали звертатися до Клініки військовослужбовці, передусім через нейроінфекції та інші інфекції, що

Таблиця 2. Кількість пролікованих у Клініці Інституту військовослужбовців з вірусними гепатитами та ВІЛ-інфекцією

Роки	Вірусні гепатити			ВІЛ-інфекція			СЗІХ	
	N	%		N	%		N	% від загальної кількості
		Від загальної кількості	Від СЗІХ		Від загальної кількості	Від СЗІХ		
Консультативна допомога								
2022	60	22,0	24,6	184	67,1	75,4	244	89,0
2023	123	18,0	22,8	417	61,1	77,2	540	79,2
2024	219	23,4	34,9	408	57,7	65,1	627	67,0
Всього	402	21,2	28,5	1 009	60,3	71,5	1 411	74,6
Стационар								
2022	38	88,4	92,7	3	7,0	7,3	41	95,3
2023	63	57,3	84,0	12	10,9	16,0	75	68,2
2024	67	57,7	74,6	23	19,8	25,5	90	77,6
Всього	168	62,4	81,6	38	14,1	18,4	206	76,6

викликаються нейротропними збудниками, а також деякі соматичні стани, що можуть зумовлюватися інфекційною патологією (лихоманка/субфебрилітет/лімфаденопатія/кропив'янка неясного на момент консультації генезу, наслідки «дитячих» інфекцій тощо). Так само зменшувалась частка хворих на СЗІХ від усіх госпіталізованих до відділень Клініки військовослужбовців (у середньому – 76,6%) через збільшення числа госпіталізацій до Центру інфекційних уражень нервової системи Клініки Інституту (зокрема до відділення інтенсивної терапії) військовослужбовців з енцефалітами різного генезу, вогнищевими ураженнями головного мозку, хворобою Лайма та іншими патологіями.

На вірусні гепатити та їх ускладнення від загальної кількості консультацій сумарно за 2022–2024 рр. припадало 21,2% від числа тих, хто отримав амбулаторну допомогу військовослужбовців з СЗІХ, на ВІЛ-інфекцію – 60,3% (табл. 2). При цьому кількісні та відносні показники щодо вірусних гепатитів зросли з 2022 р. до 2024 р., а ВІЛ-інфекції – зменшились як загалом, так і в структурі СЗІХ.

Частка окремих форм вірусних гепатитів, щодо яких військовослужбовці звертались по амбулаторну допомогу у 2024 р., від загальної кількості консультацій за зростанням рангу була такою: ХГС – 27,0%, ХГВ – 1,2%, НСВ-асоційований ЦП – 0,3%, ГГС та ГГС+ГВ – по 0,2%, ГГВ – 0,1%.

3-поміж госпіталізованих військовослужбовців частка хворих на вірусні гепатити дорівнювала 62,4%, на ВІЛ-інфекцію – 14,1%, зменшуючись у динаміці для вірусних гепатитів і зростаючи для ВІЛ-інфекції (табл. 2).

Госпіталізації у відділення ВІЛ-інфекції/СНІДу протягом військового стану потребували 38 військовослужбовців (63% – IV клінічна стадія ВІЛ-інфекції, 37% – III клінічна стадія). У більшості з них були діагновані опортуністичні інфекції. Зокрема, 3-поміж пролікованих у 2024 р. хворих, опортуністичні інфекції або супутні захворювання були зареєстровані у всіх госпіталізованих осіб (23). Найчастіше зустрічались орофарингеальний кандидоз (11 хворих, 47,8%), органічне ураження головного мозку та окремі бактеріальні інфекції (по 7, по 30,4%); далі – депресія (6, 26,1%), анемія (5, 21,7%) та ураження печінки (4, 17,4%). По три (13,0%) пацієнти мали системний кандидоз, бактеріальні

пневмонії та нейтропенію; по два (8,7%) – місцеві форми інфекцій, викликаних вірусами простого герпесу (1 і 2 типів), оперізуючий герпес, цитомегаловірусний ретиніт (коліт), токсоплазмоз (церебральний, хоріоретиніт), криптококовий менінгіт, ГС, розлади шлунково-кишкового тракту, алергічні прояви, туберкульоз (ТВ) центральної нервової системи; по 1-му (4,3%) хворому – пневмоцистну пневмонію, лімфоми (неходжкінські, Т-клітинна лімфома Ходжкіна), ТВ (легеневий процес), ТВ (нелегеневий процес), ВІЛ-енцефаліт.

До відділення вірусних гепатитів всього було госпіталізовано 168 військовослужбовців, з них 91,7% – хворі на вірусні гепатити. У 111 військовослужбовців, в яких визначали ступінь фіброзу печінки, виражений фіброз (F 3–4) мали 34 (30,6%) пацієнти, слабо виражений або помірний (F 1–2) – 26 (23,4%), у 51 (46,0%) хворого фіброз був відсутній.

У 2024 р. 3-поміж госпіталізованих до відділення військовослужбовців вірусні гепатити були діагновані у 64 з 67 пацієнтів (95,5%), зокрема ХГС мали 53 особи (82,8%), ХГВ з Дельта-компонентом – 5 (7,8%), ХГВ і ГГС – по 2 (по 3,1%), ГГВ і ГГС+ГВ – по 1 (1,6%).

Противірусну терапію ХГС в клініці Інституту отримали 205 військовослужбовців (станом на кінець жовтня 2024 р.).

Слід звернути увагу на вік військовослужбовців, які отримували амбулаторну й стаціонарну допомогу в Клініці. Зокрема, середній вік хворих з ВІЛ-інфекцією дорівнював (42,9±1,2) року, на вірусні гепатити – (41,4±1,2) року.

ВІЛ-інфекція та ГС поки що не контролюються засобами специфічної профілактики, проте ГВ – вакцинована інфекція, і в Україні щеплення проти ГВ внесено до календаря у 2000 р. Враховуючи середній вік військовослужбовців з вірусними гепатитами, цілком очевидно, що вони не отримували профілактичних щеплень, так само як і всі інші, які народились до 2000 р., тобто 25 років і старші. Попри те, що більшість діагнозів припадає на ГС, існує гостра необхідність перегляду Календаря щеплень з метою введення обов'язкової вакцинації проти ГВ військового контингенту, а також співробітників НГУ, СБУ, пожежних, рятувальників та інших, хто не має серологічного підтвердження специфічного імунного захисту (внаслідок перенесеної HBV-інфекції або щеплення).

Висновки

Бойові дії досі тривають, а отже зазначені ризиковані ситуації будуть тривати і повторюватися, наражаючи на підвищений ризик інфікування HBV, HCV та ВІЛ населення України, передусім військовослужбовців. Тому військовослужбовці з цією соціально значущою патологією потребують медичної допомоги першочергово та у повному обсязі.

Клініка Інституту протягом 8 років конфлікту в східній частині країни та під час повномасштабного вторгнення рф була і залишається активно залученою до медичної допомоги військовослужбовцям, зокрема з СЗІХ – протягом 2022–2023 рр. кількість консультацій та стаціонарної допомоги збільшилась у 3,4 та 2,7 раза відповідно. Більшість військовослужбовців – пацієнтів з СЗІХ – мають просунуті стадії вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції, супутню патологію, потребують кваліфікованої високоспеціалізованої допомоги, яку і отримують в Клініці Інституту.

Література

1. World Health Organization. Global HIV Programme. HIV data and statistics. UNAIDS/WHO estimates; 2024. Available from: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/strategic-information/hiv-data-and-statistics>.
2. WHO Regional Office for Europe, European Centre for Disease Prevention and Control. HIV/AIDS surveillance in Europe 2024 – 2023 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2024. Last Reviewed: Nov 28, 2024. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-aids-surveillance-europe-2024-2023-data>.
3. Standardized protocol for clinical management and medical data-sharing for people living with HIV among refugees from Ukraine. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/353083>.
4. Massmann R., Groh T., Jilich D., Bartková D., Bartovská Z. et al. HIV-positive Ukrainian refugees in the Czech Republic. *AIDS*. 2023; 37(12):1811–1818. doi: 10.1097/QAD.0000000000003633.
5. Hakre S., Brett-Major D. M., Singer D. E., O'Connell R. J., Sateren W. B. et al. Medical encounter characteristics of HIV seroconverters in the US Army and Air Force, 2000–2004. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Apr;56(4):372–80. doi: 10.1097/QAI.0b013e31820a7f4d.
6. Gottwald C., Schwarz N. G., Frickmann H. Sexually Transmitted Infections in Soldiers – A Cross-Sectional Assessment in German Paratroopers and Navy Soldiers and a Literature Review. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*. 2019 Nov 25;9(4):138–143. doi: 10.1556/1886.2019.00023.
7. Tzeng J. S., Clark L. L., Garges E. C., Otto J. L. Epidemiology of Sexually Transmitted Infections among Human Immunodeficiency Virus Positive United States Military Personnel. *J Sex Transm Dis*. 2013; 2013:610258. doi: 10.1155/2013/610258.
8. 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.
9. Combat AIDS: HIV and the World's Armed Forces. Healthlink Worldwide Cityside; 2002. 65 p. Available from: https://data.unaids.org/topics/security/combatoids_en.pdf.
10. Endres-Dighe S., Farris T., Courtney L. Lessons learned from twelve years of HIV Seroprevalence and Behavioral Epidemiology Risk Survey (SABERS) development and implementation among foreign militaries. *PLoS One*. 2018 Sep 7;13(9):e0203718. doi: 10.1371/journal.pone.0203718.
11. Asefnia N., Cowan L., Werth R. HIV Risk Behavior and Prevention Considerations Among Military Personnel in Three Caribbean Region Countries: Belize, Barbados, and the Dominican Republic. *Curr HIV Res*. 2017;15(3):154–160. doi: 10.2174/1570162X15666170517121316.
12. Bing E. G., Ortiz D. J., Ovalle-Bahamón R. E., Cheng K. G., Huang F. H. et al. HIV/AIDS behavioral surveillance among Angolan military men. *AIDS Behav*. 2008 Jul;12(4):578–84. doi: 10.1007/s10461-007-9280-1.
13. Anastario M. P., Tavarez M. I., Chun H. Sexual risk behavior among military personnel stationed at border-crossing zones in the Dominican Republic. *Rev Panam Salud Publica*. 2010 Nov;28(5):361–7.
14. Nelson K. E., Rangsri 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: 10.2174/1570162X15666170517122011.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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/ijsa.2010.010274.
20. 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.
21. Uwingabiye J., Zahid H., Unyendje L., Hadeif 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.
22. 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.
23. 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.
24. Congressional Research Service. HIV/AIDS in the Military. Last update: March 21, 2023. Available from: <https://crsreports.congress.gov/product/pdf/IF/IF11238>.
25. Hakre S., Mydlarz D. G., Dawson P., Danaher P. J., Gould P. L. et al. Epidemiology of HIV among US Air Force Military Personnel, 1996–2011. *PLoS One*. 2015 May 11;10(5):e0126700. doi: 10.1371/journal.pone.0126700.
26. 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.
27. Redfield R. R., Wright D. C., James W. D., Jones T. S., Brown C., Burke D. S. Disseminated vaccinia in a military recruit with human immunodeficiency virus (HIV) disease. *N Engl J Med*. 1987 Mar 12;316(11):673–6. doi: 10.1056/NEJM198703123161106.
28. AIDS and the military. UNAIDS point of view. UNAIDS Best Practice Collection; May 1998. 8 p. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/militarypv_en_0.pdf.
29. Jenkins R. A., Jenkins P. R., Nannis E. D., McKee K. T. Jr, Temoshok L. R. Correlates of human immunodeficiency virus infection risk behavior in male attendees of a clinic for sexually transmitted disease. *Clin Infect Dis*. 2000 Apr;30(4):723–9. doi: 10.1086/313744.
30. Anastario M. P., Hallum-Montes R., Reyes E., Manzanero R., Chun H. Toward a social theory of sexual risk behavior among men in the Armed Services: understanding the military occupational habitus.

- Cult Med Psychiatry. 2013 Dec;37(4):737–55. doi: 10.1007/s11013-013-9335-x.
31. Ortiz D. J., Bing E. G., Boyer C. B., Russak S. M., De Deus F. J., Ernesto F. Evidence-based recommendations for prevention of human immunodeficiency virus and sexually transmitted infections in the Angolan Armed Forces: challenges and opportunities at the end of 30 years of war. *Mil Med*. 2005 Apr;170(4):327–32. doi: 10.7205/milmed.170.4.327.
32. Korzeniewski K., Juszcak D., Paul P. Sexually transmitted infections in the military environment. *Int Marit Health*. 2020;71(3):207–212. doi: 10.5603/IMH.2020.0037.
33. Scott P. T., Hakre S., Myles O., Sanders-Buell E. E., Kijak G. H. et al. Short communication: Investigation of incident HIV infections among U.S. army soldiers deployed to Afghanistan and Iraq, 2001–2007. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 Oct;28(10):1308–12. doi: 10.1089/aid.2011.0363.
34. Hoge C. W., Castro C. A., Messer S. C., McGurk D., Cotting D. I., Koffman R. L. Combat duty in Iraq and Afghanistan, mental health problems, and barriers to care. *N Engl J Med*. 2004 Jul 1;351(1):13–22. doi: 10.1056/NEJMoa040603.
35. Hoge C. W., Auchterlonie J. L., Milliken C. S. Mental health problems, use of mental health services, and attrition from military service after returning from deployment to Iraq or Afghanistan. *JAMA*. 2006 Mar 1;295(9):1023–32. doi: 10.1001/jama.295.9.1023.

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

Максимонок 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

Нгус 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

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

Афанасьєва Г. І. — лікарка-інфекціоніст 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

Maksymenok 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».

УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ ТА ЇХ ДІАГНОСТИКА

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

Актуальність. Інфекційні ураження центральної нервової системи (ЦНС) – досить поширені захворювання, які помилково можуть бути розцінені як соматичні неврологічні хвороби. За даними літератури, етіологія менінгіту встановлюється приблизно лише в третині випадків, що зумовлено певними труднощами діагностики. Найпоширенішими є вірусні менінгіти (ВМ), які викликаються збудниками різних сімейств герпесвірусів (ГВ). Персистенція ГВ у клітинах мозку може бути причиною хронічних неврологічних уражень ЦНС, а також слугувати тригером у виникненні аутоімунних захворювань.

Мета роботи – проаналізувати етіологію захворювань ЦНС в Україні та країнах ЄС за даними статистичної звітності й охарактеризувати сучасні підходи до їх діагностики.

Результати та їх обговорення. В Україні у статистичних формах щодо інфекційної захворюваності реєструються лише гострі форми інфекційних уражень ЦНС: ВМ (загалом без вказування їх етіології), бактеріальні менінгіти (окремо пневмококовий менінгіт, менінгіт, викликаний *H. influenzae* та інші бактеріальні менінгіти), кліщовий вірусний енцефаліт. В країнах ЄС ВМ не підлягають обов'язковій реєстрації. За останні 5 років в Україні найвищі показники захворюваності на вірусні та інші бактеріальні менінгіти зареєстровано у 2019 р. У 2020–2021 рр. спостерігалось зниження захворюваності на всі нозологічні форми менінгітів, що може бути пов'язано з пандемією COVID-19. У 2023 р. захворюваність на менінгіти почала зростати, зокрема через збільшення захворюваності на ВМ, але не досягнула рівня 2019 р. Протягом всього періоду спостереження захворюваність дітей на провідні форми менінгітів – вірусні та бактеріальні – була вищою, ніж дорослих, що співпадає із загальними світовими тенденціями.

Зважаючи на дані офіційної реєстрації інфекційних хвороб, поширеність ВМ різної етіології встановлюється лише під час проведення окремих наукових досліджень. За даними досліджень, проведених у різних країнах, найчастішим етіологічним чинником ВМ є ентеровіруси (EV), друге місце належить ГВ (HSV 1/2, VZV).

Сформульовані основні положення діагностики уражень ЦНС. Головним субстратом, дослідження якого дозволяє визначити етіологію захворювання, є спинномозкова рідина (СМР). Дослідження СМР має супроводжуватися одночасним дослідженням крові пацієнта. Лабораторні дослідження насамперед слід сфокусувати на етіологічних чинниках: які найчастіше ідентифікуються при зазначених хворобах (EV, HSV 1/2, VZV); проти яких є ефективна специфічна терапія; значимі для громадського здоров'я. Для визначення етіології гострих вірусних уражень ЦНС найбільш доцільно використовувати метод ПЛР. При помірних патологічних змінах у СМР та негативних результатах ПЛР-дослідження виникають підстави підозрювати хронічний інфекційний або аутоімунний процес у ЦНС. У таких випадках особливого значення для діагностики та встановлення етіології хронічних уражень ЦНС набуває метод визначення інтратекального синтезу IgG та специфічних антитіл.

Висновки. Вірусні ураження ЦНС представляють значну та недостатньо вивчену проблему клінічної практики. Встановити їх дійсну поширеність сьогодні неможливо, зокрема у зв'язку із необов'язковістю реєстрації різних етіологічних форм гострих та хронічних вірусних уражень ЦНС. За даними наукових досліджень, етіологічним чинником цих хвороб у переважній більшості виступають персистуючі збудники різних сімейств ГВ. Необхідною умовою встановлення діагнозу при ураженнях ЦНС є проведення люмбальної пункції та дослідження ліквору. Додатковим методом, який допомагає встановити наявність запального процесу в ЦНС, та його етіологію є визначення інтратекального синтезу IgG та специфічних антитіл до вірусних збудників.

Ключові слова: нервова система, вірусні інфекції, діагностика.

LESIONS OF THE NERVOUS SYSTEM OF VIRAL ETIOLOGY AND THEIR DIAGNOSTICS

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

Background. Infectious lesions of the central nervous system (CNS) are quite common diseases which may be mistakenly regarded as somatic neurological diseases. Based on the literature, the etiology of meningitis is established in approximately only one third of cases, due to certain diagnostic difficulties. The most common are viral meningitis (VM), which are caused by pathogens of various herpesvirus (HSV) families. The persistence of HSV in brain cells can cause chronic neurological damage to the central nervous system and also serve as a trigger for autoimmune diseases.

The aim of the study is to analyze the etiology of CNS diseases in Ukraine and EU countries based on statistical reporting and to characterize current approaches to their diagnosis.

Results and discussion. In Ukraine, only acute forms of infectious CNS lesions are registered in statistical forms on infectious diseases: VMs (generally without their etiology), bacterial meningitis (separately pneumococcal meningitis, meningitis induced by *H. influenzae* and other bacterial meningitis), tick-borne viral encephalitis. In EU countries, VMs are not subject to mandatory registration. Over the past 5 years in Ukraine, the highest incidence of viral and other bacterial meningitis was registered in 2019. In 2020–2021, there was a decrease in the incidence of all nosological forms of meningitis, which may be associated with the COVID-19 pandemic. In 2023, the incidence of meningitis began to increase, including due to an increase in the incidence of VM, but did not reach the level of 2019. Throughout the whole study period, the incidence among children of the leading forms of meningitis – viral and bacterial – was higher than among adults, which is in line with general global trends.

Based on the official registration of infectious diseases, the prevalence of VM of various etiologies is established only in certain scientific studies. According to studies conducted in different countries, enteroviruses (EV) are the most common etiologic factor of VM, followed by HSV 1/2 and VZV.

The basic principles of diagnostics of CNS lesions are summarized. The main substrate, the study of which allows to determine the etiology of the disease is cerebrospinal fluid (CSF). CSF testing should be accompanied by a corresponding blood test of the patient. Laboratory tests should primarily focus on etiologic factors: those that are most commonly identified in the specified diseases (EV, HSV 1/2, VZV); against which specific therapy is effective; and those that are significant for public health. To determine the etiology of acute viral CNS lesions, it is most appropriate to use the PCR method. In case of moderate pathological changes in CSF and negative results of PCR testing, there are grounds to suspect a chronic infectious or autoimmune process in the CNS. In such cases, the method of determining the intrathecal synthesis of IgG and specific antibodies is of particular importance for the diagnosis and establishment of the etiology of chronic CNS lesions.

Conclusions. Viral lesions of CNS are a significant and insufficiently studied problem of clinical practice. It is currently impossible to establish their actual prevalence, in particular, due to the fact that it is not mandatory to register various etiologic forms of acute and chronic viral CNS lesions. According to scientific studies, the etiological factor of these diseases is overwhelmingly persistent pathogens of various HSV families. A necessary condition for establishing a diagnosis of CNS lesions is a lumbar puncture and CSF testing. An additional method that helps to establish the presence of an inflammatory process in the CNS and its etiology is the determination of intrathecal synthesis of IgG and specific antibodies to viral pathogens.

Key words: nervous system, viral infections, diagnostics.

Запальні захворювання нервової системи (ЗЗНС), до яких належать менінгіти, енцефаліти, мієліти, абсцеси, складають 30–40% всієї неврологічної патології. ЗЗНС характеризуються тяжким перебігом та займають 3–4 місце серед причин тривалої непрацездатності та інвалідизації у осіб молодого віку. При проникненні до центральної нервової системи (ЦНС) інфекційні агенти викликають низку патологічних змін, характер яких залежить від збудника, стану організму людини (локальних бар'єрів, імунної системи), преморбідного фону тощо. Досить часто інфекційні ураження ЦНС можуть перебігати під маскою різних неврологічних станів або ускладнень соматичних хвороб. Своєчасне встановлення діагнозу дозволяє якомога раніше розпочати терапію, покращити прогноз для життя та знизити ризик інвалідизації пацієнтів.

Менінгіти і енцефаліти, менінгоенцефаліти посідають провідне місце серед ЗЗНС. При цьому, за даними літературних джерел, етіологія менінгіту встановлюється приблизно лише в третині випадків [1–3]. За даними досліджень, в яких проаналізована етіологія менінгітів та енцефалітів, у різних країнах переважають саме вірусні менінгоенцефаліти. Захворюваність на серозні (у переважній більшості – вірусні) менінгіти складала 1,24 на 100 тис. населення у Великій Британії [4], 3,6 на 100 тис. населення – в Данії [5], 6,4 на 100 тис. населення – в Катарі [6], 7,6 на 100 тис. дорослих – у США [7].

Встановлення етіології вірусних менінгітів/енцефалітів представляє певні труднощі, оскільки потребує проведення досліджень спинномозкової рідини (СМР) з використанням сучасних лабораторних технологій – ПЛР (мультиплексний аналіз, метагеномне секвенування нового покоління – mNGS). У більшості лабораторій здійснюється тестування тільки на вірусні збудники хвороб, які потенційно піддаються лікуванню, або ті, які можуть викликати захворювання з несприятливими наслідками [8]. Крім того, комерційні мультиплексні панелі дозволяють визначати тільки найбільш поширені збудники без урахування регіональних (ендемичних) особливостей поширення інфекцій. Тому вирішального значення в діагностиці набуває кваліфікація та обізнаність лікаря – ретельний збір анамнезу, знання клінічних особливостей перебігу певних інфекційних хвороб, насамперед ендемічних, та призначення, за необхідності, додаткових досліджень.

За даними досліджень, проведених у різних країнах, найбільш частим етіологічним чинником серозного (вірусного) менінгіту є ентеровіруси (EV), друге місце належить герпесвірусам [9–12]. Актуальними є також краснушні, корові та кліщові енцефаліти. Ентеровірусні менінгіти найчастіше реєструють у дітей. Розвиток вірусного ураження ЦНС часто відбувається на тлі персистенції збудника в організмі. Найбільш вивченими в цьому плані вважаються віруси герпесу. Саме ця здатність герпесвірусів (ГВ) зумовлює можливість розвитку в організмі людини різних форм інфекційного процесу – гострої, латентної та хронічно рецидивуючої, при цьому можливий перехід однієї форми в іншу.

ГВ людини підрозділяють на підсімейства альфа-, бета- та гамма. Альфа-ГВ включають вірус простого герпесу типу 1 і типу 2 (HSV-1 і HSV-2) та вірус вітряної віспи (VZV або HHV-3). До бета-ГВ відносять цитомегаловірус

(HCMV або HHV-5), HHV-6 та HHV-7. Гамма-ГВ включають вірус Епштейна-Барр (EBV або HHV-4) та ГВ, асоційований із саркомою Капоши (HHV-8) [13–15].

Значущість різних ГВ як етіологічного фактору менінгітів/енцефалітів відрізняється в різних країнах. За тяжкістю перебігу і за особливостями клінічних проявів ГВ ураження ЦНС можуть варіювати від легких субклінічних форм до важких некротичних енцефалітів, що супроводжуються високою летальністю та інвалідизацією хворих. Як етіологічні чинники найчастіше згадуються VZV та HSV-1 та HSV-2, саме ці три ГВ здатні вражати ЦНС незалежно від імунного статусу пацієнта.

Gha-Hyun Lee та співавт. вказують, що HSV-1 зазвичай викликає енцефаліт з несприятливим прогнозом; другим за значимістю в аналізованій групі хворих був HHV-6 [16]. За даними М. А. Aldriweesh, інфекції ЦНС, зумовлені HSV-2 та VZV були пов'язані з низьким ризиком смертності та неврологічних ускладнень [17]. За результатами досліджень, проведених в Єгипті [18], третім за значущістю етіологічним агентом був цитомегаловірус. Як етіологічний фактор згадується також EBV. За даними дослідження, проведеного в Україні [19], показана висока частка мікст-інфекції двома ГВ та моноінфекції EBV. Узагальнюючи наведені вище дані, можна визначити такий спектр провідних збудників вірусних менінгітів/енцефалітів: EV, VZV, HSV-1, HSV-2, HHV-6, CMV, EBV.

Як було зазначено раніше, через персистенцію ГВ можуть викликати не тільки гострі (менінгіти, енцефаліти), а й рецидивуючі або хронічні неврологічні ураження ЦНС. Хронічні ГВ індуковані запальні процеси можуть слугувати тригером у виникненні аутоімунних захворювань нервової системи [20, 21]. Була сформульована гіпотеза щодо вірусної взаємодії між HHV-6A і EBV як тригерного фактору при розсіяному склерозі (РС) [22].

На сьогодні розроблені та широко використовуються у лікуванні вірусних уражень ЦНС протівірусні препарати, переважно це стосується ГВ. Цікавими, на наш погляд, є висновки дослідників, які вивчали вірусні менінгіти в Катарі протягом 2011–2015 рр. Перебіг та наслідки захворювання були схожими серед пацієнтів із вірусними менінгітами різної етіології, зокрема без ідентифікованого збудника. Раннє протівірусне лікування не пришвидшувало одужання при менінгіті, спричиненому HSV-2 або VZV [23]. Крім того, автори стверджують, що 83,8% пацієнтів із підтвердженою вірусною етіологією менінгіту отримували неспецифічне лікування – цефтріаксон більше 7 днів. На необґрунтоване та надмірне використання антибіотиків та протівірусних препаратів у лікуванні інфекцій ЦНС вказують й інші автори [24, 25]. Із наведених даних можна зробити висновок про те, що питання діагностики та лікування інфекційних уражень ЦНС, особливо вірусної етіології, ще далекі від остаточного вирішення, а обізнаність лікарів у цих питаннях потребує вдосконалення. Ускладнює ситуацію відсутність у лікарів єдиних підходів до обстеження хворих, інтерпретації результатів лабораторних та інструментальних досліджень, призначення адекватної терапії.

Мета роботи – проаналізувати етіологію захворювань ЦНС в Україні та країнах ЄС за даними статистичної звітності та охарактеризувати сучасні підходи до їх діагностики.

Матеріали та методи. В роботі використані дані офіційної звітності МОЗ України та Європейського центру профілактики та контролю хвороб (ECDC, <https://www.ecdc.europa.eu/en>) за період 2019–2023 рр.; узагальнені результати вивчення наукової літератури та попередніх власних досліджень.

Результати та їх обговорення. Слід зазначити, що в статистичних формах щодо інфекційної захворюваності реєструються лише гострі форми інфекційних уражень ЦНС. Зокрема, за даними річних звітів МОЗ України «Інфекційна захворюваність в Україні», реєструються вірусні менінгіти (зокрема без вказування їх етіології), бактеріальні менінгіти та випадки кліщового вірусного енцефаліту (КВЕ). Серед бактеріальних менінгітів окремо виділена захворюваність на пневмококовий менінгіт та менінгіт, викликаний *H. influenzae*, третя група бактеріальних менінгітів – інші бактеріальні менінгіти. Протягом 2019–2023 рр. найвищі показники захворюваності належали вірусним та іншим бактеріальним менінгітам (рис. 1). У 2020–2021 рр. спостерігалось зниження захворюваності на всі перелічені вище нозологічні форми менінгітів, що може бути пов'язано з пандемією COVID-19, у 2022–2023 рр. почалось зростання захворюваності, але її показники не досягали рівня 2019 року. Слід зазначити, що інфекційна захворюваність загалом в 2020 р. знизилась порівняно із 2019 на 58,4%, у 2021 – на 41,8%, захворюваність на вірусні менінгіти у 2020 р. порівняно із 2019 – на 92,3%, у 2021р порівняно із 2020 – на 679%.

Протягом всього періоду спостереження захворюваність дітей на провідні форми менінгітів – вірусні та інші бактеріальні – була вищою, ніж дорослих (рис. 2), що співпадає із загальними світовими тенденціями. Максимальні показники захворюваності як дітей, так і дорослих, спостерігались у 2019 р. Слід відмітити, що тільки в цьому році захворюваність на вірусні менінгіти (ВМ) була вищою, ніж на бактеріальні в обох вікових групах. У подальшому поряд із значним зниженням показників захворюваності спостерігалось деяке переважання бактеріальних менінгітів. У 2023 р. захворюваність на менінгіти почала зростати, зокрема через зростання захворюваності на ВМ.

За даними системи нагляду за інфекційними хворобами ECDC, ми знайшли реєстрацію випадків кліщового вірусного енцефаліту та Лайм нейробореліозу.

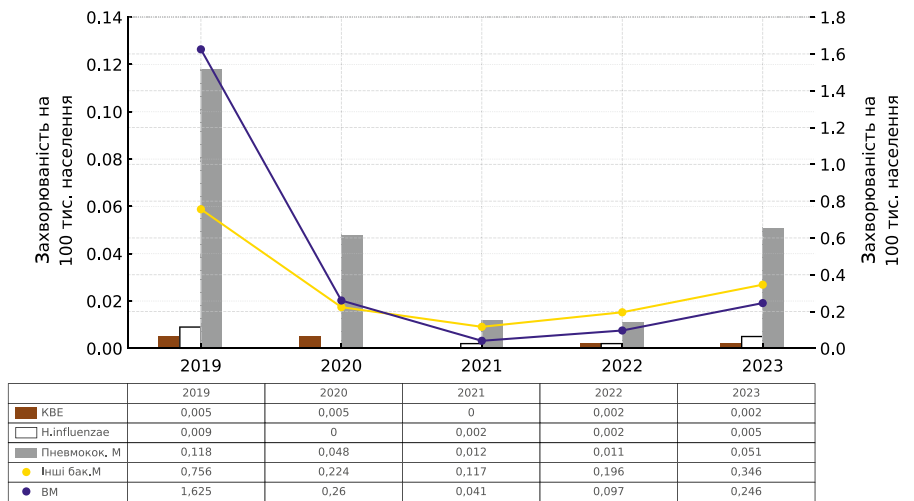


Рис. 1. Захворюваність на менінгіти та кліщовий вірусний енцефаліт населення України за 2019–2023 рр.*

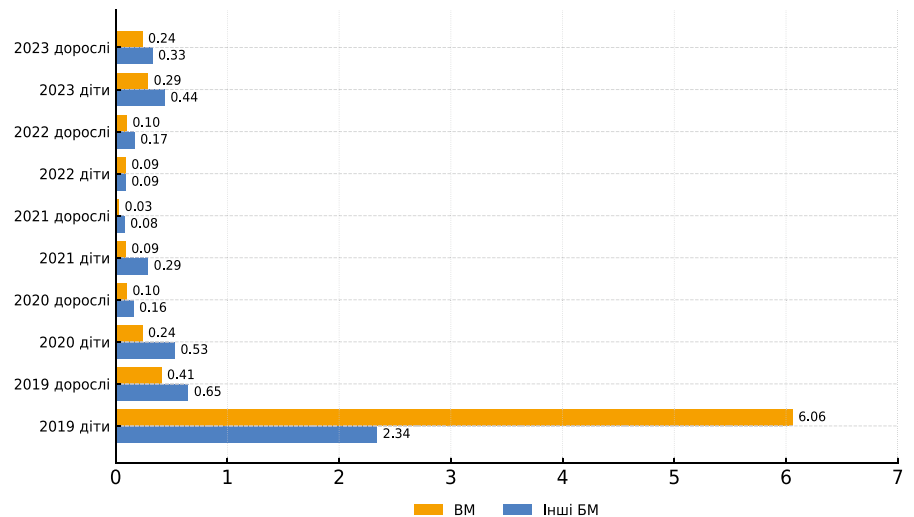


Рис. 2. Захворюваність на вірусні та бактеріальні менінгіти дітей та дорослих (на 100 тис. вікової групи)

Вірусні менінгіти не підлягають обов'язковій реєстрації в ЄС. Бактеріальні менінгіти реєструються в межах відповідних нозологічних інвазивних захворювань (наприклад, інвазивні менінгококові захворювання). Оскільки нейробореліоз в Україні не реєструється, ми порівняли показники захворюваності на КВЕ в Україні з показниками захворюваності в ЄС (табл.).

Найвищі показники були зареєстровані в Норвегії (більше 6 на 100 тис. населення), Чехії (близько 5 на 100 тис. населення). Близькі до українських показники захворюваності в Румунії, Португалії, Латвії, Литві. Можливо, рівень захворюваності на КВЕ пов'язаний не стільки з географічною зоною, скільки з налагодженістю специфічної діагностики захворювання.

Зважаючи на дані офіційної реєстрації інфекційних хвороб, поширеність ВМ різної етіології встановлюється лише при проведенні окремих наукових досліджень та

* КВЕ — кліщовий вірусний енцефаліт; H. influenzae — менінгіт, викликаний H. influenzae; пневмокок. М — пневмококовий менінгіт; інші бак. М — інші бактеріальні менінгіти; ВМ — вірусні менінгіти

Таблиця. Захворюваність на кліщовий вірусний енцефаліт в Україні та в країнах ЄС (загалом)

Роки	Показники захворюваності на 100 тис. населення	
	Україна	Країни ЄС
2019	0,005	0,7
2020	0,005	0,9
2021	0	0,71
2022	0,002	0,81
2023	0,002	0,83

не узагальнюється у статистичних звітах. Значущість окремих нозологічних форм ВМ для різних країн може бути різною, що визначає необхідність створення протоколів лікування ВМ з урахуванням особливостей їх регіонального поширення.

Важливим фактором для проведення адекватного лікування є встановлення факту інфекційної природи ураження ЦНС, наслідків або стадії патологічного процесу, можливості розвитку аутоімунного процесу. Інструментальні методи досліджень, які широко використовуються в неврологічній практиці (МРТ, КТ тощо), у більшості випадків, не дозволяють достовірно встановити причину захворювання. Значно розширює можливості етіологічної діагностики лабораторне дослідження спинномозкової рідини (СМР). Як рутинні методи лабораторної діагностики у пацієнтів із підозрою на енцефаліт міжнародний консорціум з енцефалітів рекомендує використовувати метод ПЛР для встановлення вірусної етіології захворювання, визначення IgG та олігоклональних смуг у лікворі. Метод ПЛР дозволяє визначати фрагменти генетичного матеріалу збудників, тобто має високу чутливість. Але даний метод найбільш інформативний на першому тижні хвороби (при гострому перебігу). Крім того, при хронічних ураженнях ЦНС може бути отриманий хибнонегативний результат у ПЛР-дослідженні через те, що більшість нейротропних вірусів знаходяться у тканинах мозку, відповідно, їх фрагменти можуть бути присутні у СМР у незначній кількості та короткий проміжок часу. Зокрема, за даними аналізу 100 історій хвороб пацієнтів з хронічними ураженнями ЦНС, які проходили лікування в клініці Інституту, лише у 7% був отриманий позитивний результат ПЛР-дослідження, який би дозволив встановити етіологію захворювання.

Отже, ПЛР-дослідження, яке демонструє високу діагностичну цінність при гострому інфекційному процесі, при хронічному процесі у ЦНС, коли потрібно диференціювати інфекційний та аутоімунний процес, має певні обмеження. У таких випадках на допомогу можуть прийти інші діагностичні прийоми. Наявність вогнища запалення у тканинах мозку супроводжується активацією гуморальної імунної відповіді в межах ЦНС – це інтратекальна імунна відповідь. Відрізнити антитіла (IgG), які синтезуються безпосередньо у лімфоїдній тканині мозку від антитіл, що проникають у СМР із кров'яного русла можливо лише за допомогою визначення інтратекального синтезу IgG, зокрема і специфічних. Цей метод має особливе значення для діагностики та встановлення етіології хронічних

уражень ЦНС [26, 27]. Для визначення інтратекального синтезу антитіл (ІТСА) використовують спеціальні високочутливі імуоферментні тест-системи та математичну модель розрахунку показників інтратекального синтезу імуноглобулінів з урахуванням проникності гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ). У цьому контексті слід підкреслити, що сам собою факт виявлення у СМР специфічних антитіл класу IgG не має діагностичного значення, оскільки це може бути свідченням не тільки ІТСА, а також високої концентрації антитіл у крові або підвищеної проникності ГЕБ. Крім того, дослідження СМР на наявність специфічних антитіл буде релевантним лише у випадку використання призначених для цього тест-систем. За результатами проведеного нами дослідження [28], частота виявлення антитіл в сироватці крові та СМР обстежених пацієнтів практично повністю співпадала. Зокрема, у СМР антитіла до HSV були присутні в 91,1%, до CMV – у 86,7%, до EBV – у 100% обстежених пацієнтів, що дає підстави стверджувати: встановити етіологію ураження ЦНС на підставі виявлення специфічних антитіл IgG, навіть у СМР, неможливо. Водночас, за даними нашого дослідження, ІТСА до HSV був встановлений у 30,4% випадків (наявність у СМР – у 91,1%), до EBV – у 34,8% (у СМР – 100%). Найбільшу ефективність метод визначення ІТСА продемонстрував для діагностики нейробореліозу. В усіх випадках клінічного діагнозу «нейробореліоз» виявлення ІТСА до боррелій дозволило його лабораторно підтвердити. Виявлення ІТСА може свідчити як про активацію інфекційного процесу, так і про аутоімунну природу запального процесу в ЦНС. Низкою досліджень було показано, що одночасне виявлення ІТСА до вірусу кору, краснухи та VZV – так звана «MRZ-реакція» (скорочення від англійської назви збудників M-measles, R-rubella, Z-zoster), характерне для аутоімунних уражень ЦНС, зокрема для РС [29, 30].

Узагальнюючи питання діагностики уражень ЦНС необхідно підкреслити такі основні положення. Головним субстратом, дослідження якого дозволяє визначити етіологію захворювання, є СМР. Отже, проведення люмбальної пункції для отримання СМР є обов'язковою частиною діагностичного протоколу. Дослідження СМР має супроводжуватися одночасним дослідженням крові пацієнта. Рутинні дослідження СМР включають: визначення цитозу та морфології клітин, визначення вмісту білка, глюкози та С-реактивного білку (СРБ). Вважається, що у пацієнтів із лихоманкою та головним болем в умовах невідкладної допомоги, СРБ є єдиним маркером, який дає можливість диференціювати відсутність менінгіту, асептичного та бактеріального менінгіту [31]. Також слід зазначити, що нормальний вміст загального білка в лікворі ще не свідчить про відсутність патології в ЦНС. На її органічне ураження вказує зміна співвідношень білкових фракцій, яка визначається за допомогою електрофорезу. Важливе значення для оцінки проникності ГЕБ набуває визначення показників альбуміну в сироватці крові та СМР. Це зумовлено тим, що альбумін СМР продукується винятково з альбуміну плазми крові. Співвідношення кількості альбуміну в сироватці крові та СМЖ вважають найважливішим маркером порушення функції ГЕБ. Усі перелічені вище

дослідження не є специфічними та дозволяють лише визначити направленість подальших досліджень для верифікації діагнозу, відокремити імовірно вірусну або бактеріальну природу захворювання. Етіологічне уточнення природи при бактеріальних і вірусних інфекціях у пацієнтів з ЗЗНС представляє значні труднощі та має ґрунтуватися на сукупності і послідовності проведення досліджень, перелік яких лікар встановлює індивідуально для кожного хворого. Міжнародний консорціум з енцефалітів рекомендує лабораторні дослідження насамперед сфокусувати на наступних етіологічних чинниках: які найбільш часто ідентифікуються при зазначених хворобах (EV, HSV 1/2, VZV); є ефективна специфічна терапія; значимі для громадського здоров'я. Для визначення етіології гострих вірусних уражень ЦНС найбільш доцільно використовувати метод ПЛР. Найбільші труднощі виникають при помірних патологічних змінах у лікворі та негативних результатах ПЛР-дослідження. У таких випадках виникають підстави підозрювати хронічний інфекційний або аутоімунний процес у ЦНС. Допомогти можуть дослідження, спрямовані на визначення інтрацельного синтезу IgG та специфічних антитіл.

Висновки

Вірусні ураження ЦНС представляють значну та недостатньо вивчену проблему клінічної практики. Встановити їх дійсну поширеність на сьогодні майже неможливо, зокрема у зв'язку із необов'язковістю реєстрації різних етіологічних форм гострих та хронічних вірусних уражень ЦНС. За даними наукових досліджень, етіологічним чинником цих хвороб, у переважній більшості виступають персистуючі збудники різних сімейств герпесвірусів. Особливості персистенції цих вірусів полягають в основі виникнення загострень інфекційного або запусканні аутоімунного процесу, діагностика яких представляє певні труднощі. Необхідною умовою встановлення діагнозу при ураженнях ЦНС є проведення люмбальної пункції та дослідження ліквору. Встановити наявність запального процесу в ЦНС та його етіологію допомагає метод визначення інтрацельного синтезу IgG та специфічних антитіл до вірусних збудників.

Література

1. Sulaiman T., Salazar L., Hasbun R. Acute versus subacute community-acquired meningitis: analysis of 611 patients. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(36): e7984 DOI: 10.1097/MD.00000000000007984.
2. McGill F., Heyderman R. S., Michael B. D. et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *J. Infect.* 2016; 72(4): 405–438 DOI: 10.1016/j.jinf.2016.01.007.
3. Hasbun R., Rosenthal N., Balada-Llasat J. M. et al. Epidemiology of meningitis and encephalitis in the United States, 2011–2014. *Clin. Infect. Dis.* 2017; 65(3): 359–363.
4. McGill F., Griffiths M. J., Bonnett L. J. et al. Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18(9): 992–1003. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30245-7.
5. Bodilsen J., Storgaard M., Larsen L. et al. Infectious meningitis and encephalitis in adults in Denmark: a prospective nationwide observational cohort study (DASGIB). *Clin Microbiol Infect.* 2018; Oct. 24(10): 1102.e1–1102.e5.
6. Abid F. B., Abukhattab M., Ghazouan H. et al. Epidemiology and clinical outcomes of viral central nervous system infections. *Int J Infect Dis.* 2018; 73: 85–90. DOI: 10.1016/j.ijid.2018.06.008.
7. Mount H. R. & Boyle S. D. Aseptic and bacterial meningitis: evaluation, treatment, and prevention. *Am. Fam. Phys.* 2017; 96(5): 314–322.
8. Thao L. T. P., Heemskerk A. D., Gekus R. B. et al. Prognostic models for 9-month mortality in tuberculous meningitis. *Clin. Infect. Dis.* 2018; 66(4): 523–532.
9. Graf J., Hartmann Ch. J., Lehmann H. C. et al. Meningitis gone viral: description of the echovirus wave 2013 in Germany. *BMC Infect Dis.* 2019. Nov 29; 19(1): 1010.
10. Han S.-H., Choi H.-Y., Kim J.-M. et al. Etiology of aseptic meningitis and clinical characteristics in immune-competent adults. *J Med Virol.* 2016; Jan. 88(1): 175–179.
11. Rohani H., Arjmand R., Mozghani S.-H. et al. The Worldwide Prevalence of Herpes Simplex Virus Encephalitis and Meningitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Turk Arch Pediatr.* 2023. Nov; 58(6): 580–587.
12. Yakovenko V., Ciobotaro P., Bardenstein R., Zusev M., Zimhony O. The Role of Varicella Zoster Virus (VZV) in Central Nervous System Infectious Syndromes. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2024 Nov. 13; 2024(1): 6664417. <https://doi.org/10.1155/cjid/6664417>
13. Hassan S. T. S., Šudomová M., Masarčíková R. Herpes simplex virus infection: An overview of the problem, pharmacologic therapy and dietary measures. *Ceska Slov. Farm.* 2017; 66: 95–102.
14. Hassan S. T. S. Shedding Light on the Effect of Natural Anti-Herpessvirus Alkaloids on SARS-CoV-2: A Treatment Option for COVID-19. *Viruses.* 2020; 12: E476. DOI: 10.3390/v12040476.
15. Sausen D. G., Reed K. M., Bhutta M. S., Gallo E. S., Borenstein R. Evasion of the Host Immune Response by Betaherpesviruses. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 7503. DOI: 10.3390/ijms22147503.
16. Lee G.-H., Kim J., Kim H.-W., Cho J. W. Herpes simplex viruses (1 and 2) and varicella-zoster virus infections in an adult population with aseptic meningitis or encephalitis: A nine-year retrospective clinical study. *Medicine (Baltimore)*. 2021. Nov 19; 100(46): e27856.
17. Mohammed A., Shafaay E. A., Alwatban S. M. et al. Viruses Causing Aseptic Meningitis: A Tertiary Medical Center Experience With a Multiplex PCR Assay. *Front Neurol.* 2020. Dec 7; 11: 602267.
18. Roshdy W. H., Kandeil A., Fahim M. et al. Epidemiological characterization of viral etiological agents of the central nervous system infections among hospitalized patients in Egypt between 2016 and 2019. *Virol J.* 2023. Aug 2; 20(1): 170. DOI: 10.1186/s12985-023-02079-y.
19. Dyachenko P. A., Dyachenko A. G. The Spectrum of Herpesvirus Infections of the Nervous System in Adult Patients in Ukraine: A Prospective Single Center Study. *International Neuropsychiatric Disease Journal*, ISSN: 2321-7235, Vol.: 9, Issue.: 4. DOI: 10.9734/INDJ/2017/35179
20. Serafini B., Rosicarelli B., Veroni C., Mazzola G. A., Aloisi F. Epstein-Barr Virus-Specific CD8 T Cells Selectively Infiltrate the Brain in Multiple Sclerosis and Interact Locally with Virus-Infected Cells: Clue for a Virus-Driven Immunopathological Mechanism. *J Virol.* 2019. Nov 26; 93(24): e00980-19. DOI: 10.1128/JVI.00980-19.
21. Thomas O. G., Olsson T. Mimicking the brain: Epstein-Barr virus and foreign agents as drivers of neuroimmune attack in multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2023. Nov 3; 14: 1304281. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1304281.
22. Walter Fierz. Multiple sclerosis: an example of pathogenic viral interaction? *Virol J.* 2017. Feb 28; 14(1): 42. DOI: 10.1186/s12985-017-0719-3.
23. Petersen P. T., Bodilsen J., Phill M. et al. Clinical features and prognostic factors in adults with viral meningitis. *Brain.* 2023. Sep 1; 146(9): 3816–3825.
24. Abid F. B., Abukhattab M., Ghazouan H. et al. Epidemiology and clinical outcomes of viral central nervous system infections. *Int J Infect Dis.* 2018. Aug; 73: 85–90. DOI: 10.1016/j.ijid.2018.06.008.
25. McGill F., Griffiths M. J., Bonnett L. J. et al. Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018. Sep; 18(9): 992–1003.
26. Denes E., Labach C., Durox H. & Ranger-Rogez S. Intrathecal synthesis of specific antibodies as a marker of herpes simplex encephalitis in patients with negative PCR. *Swiss Med Wkly.* 2010; 140: w13107. Retrieved from www.smw.ch.
27. Otto C., Hofmann J., Finke C., Zimmermann M., Ruprecht K. (2014). The fraction of varicella zoster virus-specific antibodies among all intrathecally-produced antibodies discriminates between patients with varicella zoster virus reactivation and multiple sclerosis. *Fluids Barriers CNS.* 2014; 11(1): 3. DOI: 10.1186/20458118-11-3.

28. Shaginian V. R., Filchakov I. V., Matyash V. I. et al. Experience of determination of intrathecal synthesis of antibodies at patients with diseases of the central nervous system. Infectious diseases. 2017; 3(89):24–32. [In Ukrainian].
29. Felgenhauer K. & Reiber H. The diagnostic significance of antibody specificity indices in multiple sclerosis and herpes virus induced diseases of the nervous system. The clinical Investigator. 1992;70: 28–37. doi: 10.1007/BF00422934.
30. Hottenrott T., Dersch R., Berger B., Rauer S., Eckenweiler M., Huzly D., Stich O. The intrathecal, polyspecific antiviral immune response in neurosarcoidosis, acute disseminated encephalomyelitis and autoimmune encephalitis compared to multiple sclerosis in a tertiary hospital cohort. Dersch Fluids Barriers CNS. 2015; 12:27 DOI 10.1186/s12987-015-0024-8.
31. Navarro Mari J. M., Mercedes Ruiz P., Anza D. V. [Laboratory diagnosis of lymphocytic meningitis]. Review Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010; 28 (1):56–61. [Article in Spanish] DOI: 10.1016/S0213-005X(10)70010-0.

Відомості про авторів:

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

Фільчаков І. В. — к. мед. н., провідний науковий співробітник відділу діагностики інфекційних та паразитарних хвороб ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», Київ.
ORCID: 0009-0007-2091-0641

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

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», Київ.
ORCID 0000-0002-0459-9861

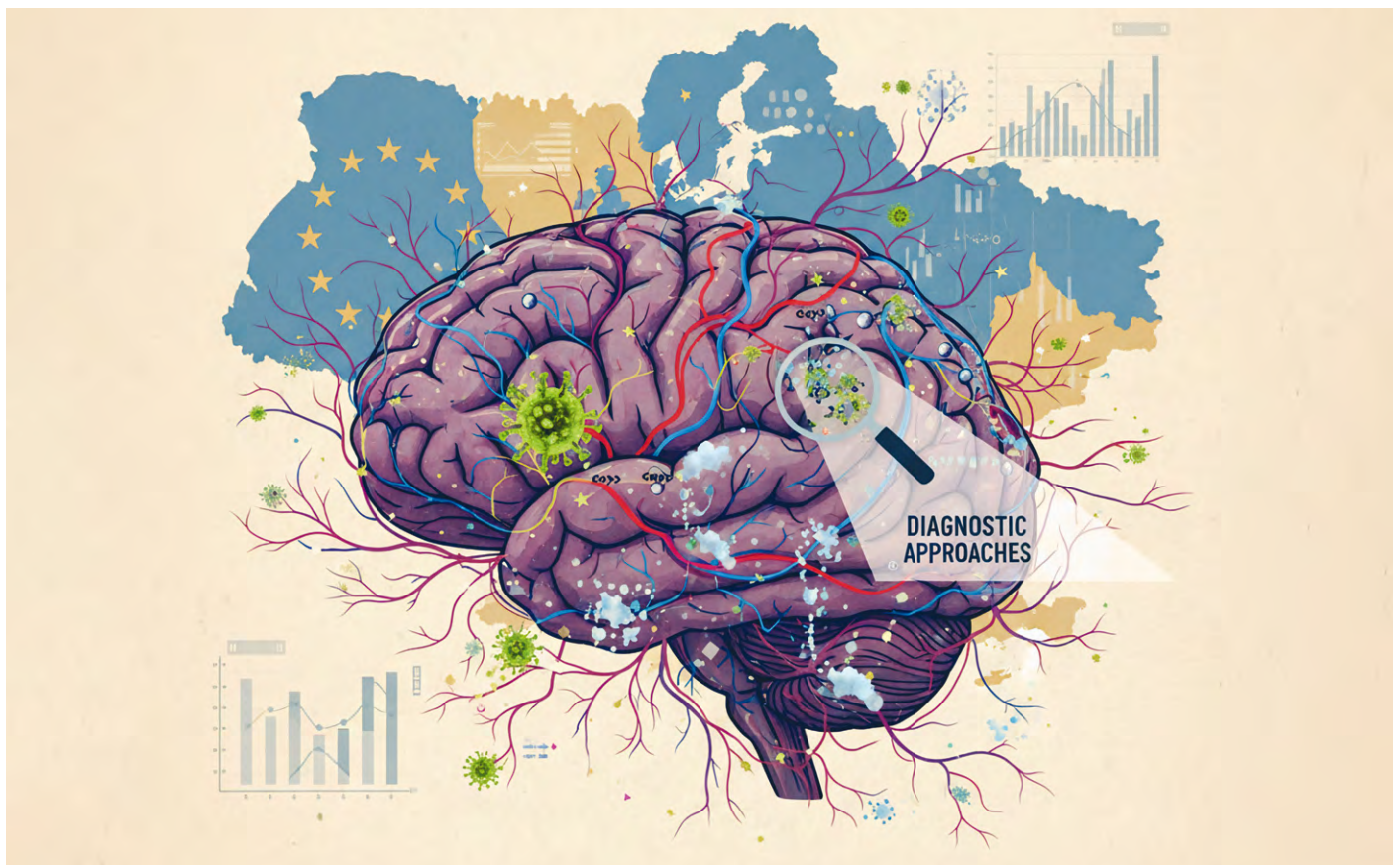
Information about the authors:

Shahinian V. R. — Doctor of Medicine, Senior Researcher, Head of the Department of Diagnostics of Infectious and Parasitic Diseases of the SI «L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine», Kyiv.
ORCID: 0000-0002-2746-3414

Filchakov I. V. — Candidate of Medical Sciences, leading researcher of the Department of Diagnostics of Infectious and Parasitic Diseases of the SI «L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine», Kyiv.
ORCID: 0009-0007-2091-0641

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

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», Kyiv.
ORCID 0000-0002-0459-9861



ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ АТИПОВОЇ ПНЕВМОНІЇ

¹Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

²Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

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

⁴Комунальне некомерційне підприємство «Центр первинної медико-санітарної
допомоги № 1 Святошинського району», м. Київ, Україна

⁵Литовський університет наук здоров'я, м. Каунас, Литва

Резюме. З метою розробки додаткового швидкого та доступного способу диференційної діагностики атипової пневмонії та гострих респіраторних захворювань у динаміці хвороби обстежено 149 осіб, серед яких: хворих на гострі респіраторні захворювання 84 особи та атипову пневмонію 65 осіб і 150 умовно здорових осіб у віці 19–45 років. У обстежених вивчали вміст лейкоцитів периферичної крові, відносний та абсолютний вміст елементів лейкограми за допомогою звичайних імунологічних методів I рівня. В пулі нейтрофілів досліджували: кількість клітинних розпадів, клітин із розривами цитоплазматичної мембрани і набуханням ядра, клітин із ворсинчастим, гіпо- і гіперсегментованим та фрагментованим хроматином, вміст клітин з токсогенною зернистістю цитоплазми та адгезованих нейтрофілів. У пулі лімфоцитів вивчали кількість розпадів Боткіна-Гумпрехта, вміст ворсинчастих, витягнутих, веретеноподібних лімфоцитів, незрілих та молодих форм Т- і В-лімфоцитів, NK-клітин та їх попередників, Ріддерівських і деградованих лімфоцитів. Приховану недостатність системи імунітету визначали за способом О. А. Ракша-Слюсарєвої та співавт. (2016).

У результаті проведених досліджень встановлено, що в якості диференційно діагностичних критеріїв атипової пневмонії та гострих респіраторних захворювань можуть бути використані такі: співвідношення абсолютного вмісту паличкоядерних нейтрофілів до сегментоядерних; відносний вміст нейтрофілів із гіпосегментованим ядром у пулі сегментоядерних нейтрофілів; абсолютний вміст лімфоцитів, які за морфологією відповідають нормі. Діагноз атипової пневмонії у перші дні захворювання може бути підтверджений при зменшенні співвідношення абсолютного вмісту паличкоядерних нейтрофілів до сегментоядерних, як 1:4 й нижче, збільшенні відносного вмісту нейтрофілів з гіпосегментованим ядром до 20% й більше та зменшенні абсолютного вмісту морфологічно незмінених лімфоцитів нижче за 1,6 Г в 1 л.

Ключові слова: атипова пневмонія, гострі респіраторні захворювання, диференційна діагностика, нейтрофіли, лімфоцити, цитоморфологія, військовослужбовці.

APPROACHES TO THE DIAGNOSTICS OF ATYPICAL PNEUMONIA

¹Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

²Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

³State University "L. V. Gromashevskyi Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

⁴Community Non-profit Enterprise "Center of Primary Medical and Sanitary Care No. 1 of Svyatoshynskyi District", Kyiv, Ukraine

⁵Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

Summary. In order to develop an additional rapid and accessible method for differential diagnosis of atypical pneumonia and acute respiratory diseases in the dynamics of the disease, 149 people were examined, including: 84 people with acute respiratory diseases and 65 people with atypical pneumonia, and 150 relatively healthy people aged 19–45 years. The subjects were examined for peripheral blood leukocyte content, relative and absolute content of leukogram elements using conventional level I immunological methods. In the neutrophil pool, the following were examined: the number of cell lysis, cells with cytoplasmic membrane ruptures and nuclear swelling, cells with villous, hypo- and hyper-segmented and fragmented chromatin, the content of cells with toxogenic cytoplasmic granularity, and adhered neutrophils. In the lymphocyte pool, the number of Botkin–Gumprecht disintegrations, the content of villous, elongated, spindle-shaped lymphocytes, immature and young forms of T and B lymphocytes, NK cells and their precursors, Ridder and degraded lymphocytes were studied. Latent insufficiency of the immune system was determined according to the method of O. A. Raksha-Slyusareva et al. (2016).

As a result of the conducted studies, it was found that the following can be used as differential diagnostic criteria for atypical pneumonia and acute respiratory diseases: the ratio of the absolute content of rod-nucleated neutrophils to segmented neutrophils; the relative content of neutrophils with hyposegmented nuclei in the pool of caminonucleated neutrophils; absolute content of lymphocytes, which are morphologically normal. The diagnosis of atypical pneumonia in the first days of the disease can be confirmed by a decrease in the ratio of the absolute content of rod-nucleated neutrophils to segmented neutrophils to 1:4 and below, an increase in the relative content of neutrophils with hyposegmented nuclei to 20% and more, and a decrease in the absolute content of morphologically unchanged lymphocytes below 1.6 G per 1l.

Keywords: atypical pneumonia, acute respiratory diseases, differential diagnosis, neutrophils, lymphocytes, cytomorphology, military personnel.

Актуальність. Атипові пневмонії відрізняються стертою клінікою, відсутністю характерних показників фізикальних даних й недостатньо діагностуються сучасними інструментальними методами дослідження, за винятком магнітно-резонансної томографії [1–5]. Ці пневмонії часто є позалікарняними й пов'язуються з різними інфекційними агентами, серед яких: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumonia*, *Legionella pneumophila*, різні віруси тощо [1, 4–7]. У зв'язку з цим диференціальна діагностика атипових пневмоній в перші дні захворювання, а отже і призначення адекватної терапії є досить складним завданням [1, 2–6, 8]. Діагностика атипової пневмонії особливо утруднена у військово-польових умовах при відсутності багатьох спеціальних методів дослідження [8–9]. Водночас своєчасна діагностика цього інфекційного захворювання є запорукою ефективності лікування, відсутності ускладнень та хронізації.

Цитоморфологічні методи разом із тестами I рівня імунологічних досліджень дають можливість одночасної оцінки стану та функцій багатьох систем організму (неспецифічної резистентності, імунної системи, системи детоксикації, антиоксидантної системи, системи контролю генетичного гомеостазу організму тощо). Починаючи з 60-х років минулого століття, методи оцінки гемато-імунологічного стану як комплексного показника стану організму були вдосконалені саме аналізом цитоморфології клітин крові Е. Д. Гольдберг і співавт. [9]. Цей напрям отримав подальший розвиток в роботах К. П. Зака та співавт. [10], Д. Ф. Глузмана та співав. [11], Е. М. Михайловської [12], В. В. Тально [13], О. А. Ракші-Слюсарєвої [14–15]. Останнім часом дослідження в цьому напрямі поновились, значно збільшились й використовуються для визначення предикторів прогнозування для різних нозологій: Г. Г. Касрашвілі та співавт. [16], П. Г. Коваленко та співавт. [17–18], та низки закордонних авторів. Це стосується і діагностики атипової пневмонії [19–22].

Наші попередні розробки, виконані за допомогою імунологічних методів I рівня та доповнені цитоморфологічними дослідженнями основних елементів лейкограми, виявили значні відмінності їх вмісту та морфології у хворих на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) та атипову пневмонію (АП), що асоціюються із особливостями змін неспецифічної резистентності та імунної системи при цих захворюваннях і можуть мати діагностичне значення [8, 9, 23, 24].

Метою роботи була розробка простого додаткового способу диференціальної діагностики атипової пневмонії та гострих респіраторних захворювань за допомогою визначення вмісту, морфології окремих пулів нейтрофілів та лімфоцитів периферичної крові в перші дні захворювання.

Матеріали та методи. Проаналізовано лейкограми крові 149 осіб мобілізованих та військовослужбовців, з яких: хворих на гострі респіраторні захворювання 84 особи (ГРЗ) та атипову пневмонію 65 осіб (АП) і 150 умовно здорових осіб (УЗН) у віці 19–45 років. Вміст лейкоцитів периферичної крові, відносний та абсолютний вміст елементів лейкограми периферичної крові визначали за допомогою

звичайних імунологічних методів I рівня [25]. Додатково досліджували зміни цитоморфології нейтрофілів та лімфоцитів. У пулі нейтрофілів досліджували: кількість клітинних розпадів, клітин із розривами цитоплазматичної мембрани і набуханням ядра (НЯН), клітин з ворсинчастим хроматином (ВЯХ), гіпо- (ГпСЯН) і гіперсегментованим (ГрСЯН), та фрагментованим (ФЯН) ядром, вміст клітин з токсогенною зернистістю цитоплазми (ТЗН) та адгезованих нейтрофілів (АдН) [26–28]. У пулі лімфоцитів вивчали кількість розпадів Боткіна-Гумпрехта (РБГ), вміст ворсинчастих лімфоцитів (ВОЛ), витягнутих (ВитЛ), веретеноподібних (ВЛ); вміст незрілих Т-лімфоцитів: аберантних (АбЛ), лімфоцитів у вигляді дзеркала з ручкою (ДРЛ), молодих форм лімфоцитів (МФЛ), вміст клітин, що асоціюються з В-лімфоцитами: плазмоцитів (ПЛ), широкоплазменних (ШПЛ) та фестончатих лімфоцитів (ФЛ); великих гранульованих лімфоцитів (ВГЛ), що асоціюються з NK та їх попередників з бобоподібним ядром (ЛБЯ); Ріддерівських лімфоцитів (РЛ) і з ядром у вигляді сухого листа (СЛ) [24, 28, 29]. Отримані дані порівнювали з показниками умовно здорового населення [20–21]. Визначали співвідношення різних пулів нейтрофілів та лімфоцитів при АП та ГРЗ. Приховану недостатність системи імунітету визначали за різницею звичайних (з незміненою морфологією) й цитоморфологічно відмінних лімфоцитів за способом О. А. Ракша-Слюсарєвої та співавт. [30].

Дослідження препаратів мазків крові проводили за допомогою імерсійного мікроскопу-тринокуляру MICROmed XS-4130 на базі Донецького національного медичного університету МОЗ України. Отримані результати оброблялися методами варіаційної статистики і рангової кореляції з використанням PCL. Аналіз та статистична обробка даних проводилися в статистичній програмі Statistica 12.0 (3BA94C4ED07A)

Результати досліджень та їх обговорення.

Проведені дослідження показали кількісні та якісні відмінності щодо вмісту та цитоморфології елементів лейкограми при захворюванні на АП та ГРЗ в перші дні хвороби. Вміст лейкоцитів периферичної крові у хворих на АП у середньому становив $(9,00 \pm 0,15)$ г/л і був вірогідно вищим за показники хворих з ГРЗ — $(6,60 \pm 0,98)$ г/л ($P < 0,05$). Середній вміст лейкоцитів у хворих на АП був також вірогідно вищим за показники УЗН — $(5,3 \pm 0,1)$ г/л ($P > 0,05$). Вірогідних відмінностей між середніми показниками вмісту лейкоцитів в УЗН і хворих на ГРЗ не виявлено ($P > 0,05$). Основне збільшення вмісту лейкоцитів відбувалося за рахунок гранулоцитів.

Встановлено, що показники вмісту елементів лейкограми, пов'язаних з неспецифічною резистентністю, мали особливості, як у хворих на АП, так і при ГРЗ. Зокрема, у $(33,0 \pm 0,57)\%$ хворих на АП реєструвався підвищений вміст еозинофілів, що було вірогідно вище, ніж у хворих на ГРЗ — $(9,0 \pm 0,34)\%$ ($P < 0,05$). В УЗН підвищені показники вмісту еозинофілів не виявлялись. Середній вміст еозинофілів становив у групі хворих на АП та ГРЗ, відповідно, $(0,19 \pm 0,09)$ г/л та $(0,14 \pm 0,06)$ г/л при показниках УЗН — $(0,08 \pm 0,01)$ г/л. У периферичній крові $(21,5 \pm 0,63)\%$ хворих на АП та $(6,0 \pm 0,29)\%$ хворих на ГРЗ реєструвались

метамієлоцити, середній вміст яких становив, відповідно, $(0,08 \pm 0,008)$ г/л та $(0,016 \pm 0,06)$ г/л ($P < 0,05$). Середній вміст паличкоядерних нейтрофілів при АП становив $(1,01 \pm 0,067)$ г/л й був вірогідно вищим за такий у хворих на ГРЗ — $(0,65 \pm 0,14)$ г/л та в УЗН — $(0,11 \pm 0,01)$ г/л ($P < 0,05$), переважаючи показники норми у 10 разів. Середній вміст сегментоядерних нейтрофілів збільшувався у хворих на АП до $(4,47 \pm 0,02)$ г/л, був вірогідно вищим за показники ГРЗ — $(3,31 \pm 0,07)$ г/л та УЗН — $(2,67 \pm 0,36)$ г/л ($P < 0,05$). При АП у перші дні захворювання у $(83,07 \pm 0,58)\%$ хворих співвідношення вмісту паличкоядерних нейтрофілів щодо загального вмісту нейтрофілів, як 1:22 змінювалось, до показників, як 1:4 й менше. У хворих на ГРЗ співвідношення вмісту паличкоядерних нейтрофілів також змінювалось, але у значно меншій частини хворих — $(26,6 \pm 0,53)\%$. Найбільш значущі зміни співвідношення паличкоядерних нейтрофілів до загального вмісту нейтрофілів становили, як 1:7, що було вірогідно вищим за такі показники у хворих на АП.

Частота виявлення осіб з вмістом моноцитів вищим за показники норми становила у хворих на АП $(83 \pm 0,57)\%$, авосіб, хворих на ГРЗ — 100%. Середній вміст моноцитів у хворих на АП становив $(0,80 \pm 0,19)$ г/л, а у хворих на ГРЗ — $(0,69 \pm 0,10)$ г/л і був значно й вірогідно вищим за показники УЗН — $(0,15 \pm 0,01)$ г/л. Вірогідних відмінностей щодо вмісту моноцитів при АП та ГРЗ не було виявлено ($P > 0,05$).

На рисунку 1 наведено дані щодо цитоморфологічних змін постійних клітин периферичної крові, що представляють неспецифічну резистентність — нейтрофілоцитів.

Як видно з даних, наведених на рисунку 1, цитоморфологічні зміни пулу нейтрофілів мали різну вираженість у хворих на АП та ГРЗ.

Вміст клітин з НЯН, наявність яких свідчить про порушення цілісності клітинної й ядерної мембрани внаслідок підвищення перекисних процесів, у пулі нейтрофілів у хворих на АП був трохи вищим, порівняно з хворими на ГРЗ, і становив, відповідно, $(53,97 \pm 4,7)\%$

та ГРЗ — $(48 \pm 5,4)\%$. Показники НЯН при АП та ГРЗ були значно та вірогідно вищі ніж в УЗН — $(10,3 \pm 1,34)\%$, переважаючи останні більш ніж у чотири–п'ять разів ($P < 0,05$). Вміст клітин ВЯХ, наявність яких свідчить про зниження контролю генетичного гомеостазу організму з боку імунної системи щодо мутаційних процесів, у хворих на АП в середньому становив $(46,9 \pm 7,1)\%$ й був значно, але не вірогідно вищим за ці показники у хворих на ГРЗ — $(33,26 \pm 1,62)\%$ ($P > 0,05$). В УЗН цей показник становив, $(6,0 \pm 0,65)\%$ й був значно та вірогідно меншим за такий у групах осіб з АП й ГРЗ ($P < 0,05$). Середній вміст клітин з гіпосегментованим ядром, тобто молодих сегментоядерних нейтрофілів, у пулі нейтрофілів хворих на АП становив $(35,9 \pm 6,8)\%$. Найменший вміст цих клітин складав $\frac{1}{4}$ пулу нейтрофілів, а максимально сягав більше 40% пулу. У хворих на ГРЗ вміст нейтрофілів з гіпосегментованим ядром у середньому складав — $(19,88 \pm 3,87)\%$, а в УЗН — $(4,45 \pm 0,05)\%$, що було значно та вірогідно нижче за показники АП ($P < 0,05$). Вміст гіпосегментованих нейтрофілів у перші дні захворювання збільшувався при АП майже втричі, порівняно з ГРЗ й така ознака є предиктором диференційної діагностики між АП та ГРЗ. Вміст нейтрофілів з фрагментованим ядром, в середньому становив при АП, в середньому, $(12,8 \pm 4,6)\%$ й був значно нижчим за цей показник при ГРЗ — $(22,6 \pm 5,6)\%$, але зареєстровані відмінності не були вірогідними ($P > 0,05$). У контингенту УЗН вміст клітин з фрагментованим ядром у популяції нейтрофілів був значно та вірогідно нижчим ($P < 0,05$). Частка клітин з гіперсегментованим ядром у пулі нейтрофілів у хворих на АП, ГРЗ та УЗН практично не відрізнялась й становила $(3,9 \pm 1,65)\%$, $(4,43 \pm 1,1)\%$ та $(4,1 \pm 0,8)\%$ відповідно. Вміст клітин з токсогенною зернистістю, що віддзеркалює рівень токсико-запального процесу, в пулі нейтрофілів хворих на АП у середньому становив $(40,48 \pm 8,53)\%$ й був вищим, але не вірогідно за такий при ГРЗ — $(32,64 \pm 4,7)\%$. В обох випадках частка клітин з ТЗ була значно й вірогідно вищою при АП й ГРЗ, порівняно з показниками УЗН — $(9,5 \pm 0,91)\%$

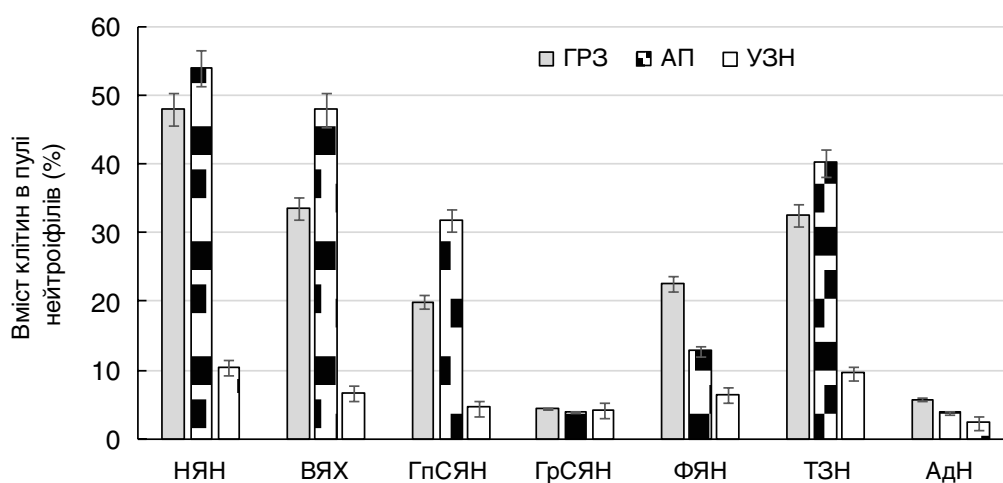


Рис. 1. Вміст клітин нейтрофілів з різними цитоморфологічними змінами (вміст атипичних клітин) у пулі нейтрофілів при атиповій пневмонії (АП), гострих респіраторних захворюваннях (ГРЗ) та в умовно здорового населення (УЗН): клітин з розривами цитоплазматичної мембрани і набуханням ядра (НЯН), з ворсинчастістю хроматину ядра (ВЯХ), гіпо- (ГпСЯН) — і гіперсегментованим (ГрСЯН) ядром, клітини з фрагментованим ядром (ФЯН), клітини з токсогенною зернистістю цитоплазми (ТЗН), вміст агрезій нейтрофілів (АгН)

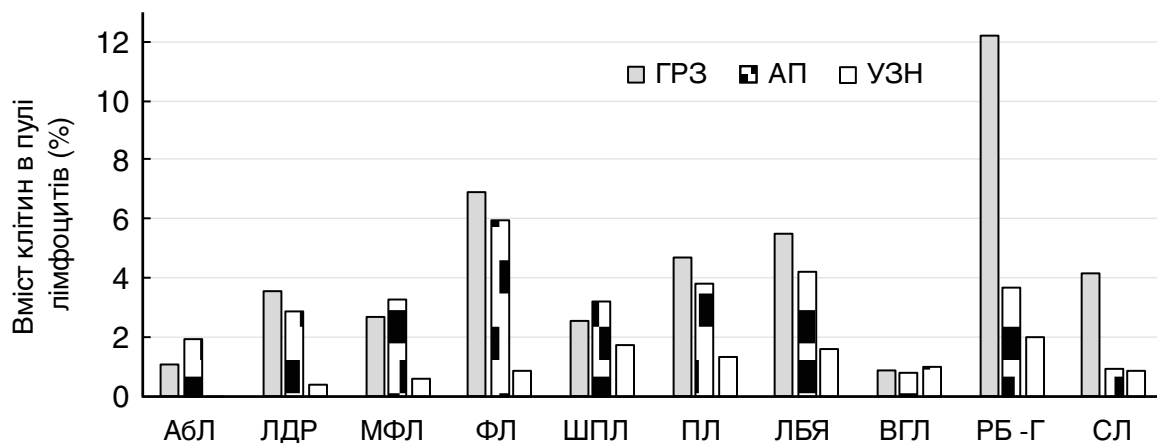


Рис. 2. Вміст клітин з різними цитоморфологічними змінами в популяції лімфоцитів при атиповій пневмонії (АП), гострих респіраторних захворюваннях (ГРЗ) та в умовно здорового населення УЗН — молоді та незрілі Т-лімфоцити: аберантні (АБЛ), у вигляді дзеркала з ручкою (ЛДР), молоді функціонально здатні лімфоцити (МФЛ); В-лімфоцити: фестончаті (ФЛ), широкоплазменні лімфоцити (ШПЛ), плазмоцити (ПЛ); попередники природних кілерів (ЛБЯ), великі гранульовані лімфоцити (ВГЛ); клітини у вигляді Боткіна-Гумпрехта (РБ-Г), деградовані лімфоцити у вигляді сухого листка (СЛ)

($P < 0,05$). Вміст адгезованих нейтрофілів, поява яких вважається ознакою запального процесу, у хворих на АП складав $(3,81 \pm 1,36)\%$ й був трохи нижчим за такий при ГРЗ — $(4,8 \pm 0,73)\%$ та перевищував показники УЗН — $(2,3 \pm 0,3)\%$. Але відмінності між цими показниками в досліджуваних групах були невірогідними ($P > 0,05$). Серед досліджуваних цитоморфологічних змін не всі були постійними в пулі нейтрофілів хворих на АП та ГРЗ. Але такі, як: НЯН, ВЯХ, ГСЯН та ТЗН були виявлені у 100% хворих на АП та ГРЗ. За даними статистичної обробки, цінність у якості предиктора АП при диференційній діагностиці з ГРЗ має збільшення в пулі нейтрофілів хворих на АП клітин з ГпСЯН, вміст яких у окремих хворих складав більше 1/3 пулу, і, мінімально зазвичай більше 20% — $(23 \pm 5,8)\%$.

За абсолютними показниками вмісту лімфоцитів, лейкограма периферичної крові хворих на АП та ГРЗ не мала відмінностей. Середні показники вмісту лімфоцитів у хворих на АП становили $(2,10 \pm 0,72)$ г/л, були трохи вищими за показники при ГРЗ — $(1,82 \pm 0,02)$ г/л і не мали відмінностей від показників УЗН — $(2,20 \pm 0,08)$ г/л.

Але NLR індекс (співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів) значно змінювався у хворих на АП та ГРЗ, зростаючи з показника 1,28 в УЗН до 2,5 при ГРЗ і 3,5 у хворих на АП. Тобто збільшення NLR індексу більше 2,5 є додатковим показником АП.

На рисунку 2 наведено дані щодо цитоморфологічних змін клітин у пулі лімфоцитів.

Як видно з даних, наведених на рисунку 2, частота виявлення й вираженість цитоморфологічних змін у пулі лімфоцитів, у хворих на АП були меншими, порівняно з ГРЗ, що особливо стосується клітин у процесі руйнації та деградації.

Вміст пулу незрілих Т-лімфоцитів у вигляді аберантних форм (АБЛ) не реєструвався в УЗН. Вміст АБЛ в популяції лімфоцитів хворих на АП становив $(1,90 \pm 1,52)\%$ і не мав вірогідних відмінностей порівняно з хворими на ГРЗ — $(1,01 \pm 0,46)\%$ ($P < 0,05$), але в обох групах був вірогідно вищим за норму $(0,02 \pm 0,001)\%$. Вміст незрілих монофункціональних Т-лімфоцитів у пулі клітин у вигляді дзеркала з ручкою (ДРЛ), у хворих на АП був вірогідно

$(14,2 \pm 4,9)\%$ вищим за показники УЗН — $(0,4 \pm 0,19)\%$, але значно нижчим за показники хворих на ГРЗ — $(30 \pm 1,5)\%$ ($P < 0,05$). Вміст МФЛ у хворих на АП, ГРЗ та УЗН становив, відповідно, $(3,3 \pm 1,4)\%$, $(2,7 \pm 1,34)\%$ та $(1,6 \pm 0,2)\%$. Ці показники не мали вірогідних відмінностей ($P > 0,05$). Середній вміст у пулі лімфоцитів, клітин, пов'язаних з В-ланкою імунної системи, таких як широкоплазменні лімфоцити (ШПЛ) у хворих на АП та ГРЗ становив, відповідно, $(3,23 \pm 1,3)\%$ та $(2,56 \pm 0,58)\%$, ($P > 0,05$) при показниках УЗН — $(1,7 \pm 0,5)\%$ і відсутності вірогідних відмінностей не мав вірогідних відмінностей ($P > 0,05$). Середній вміст фестончатих лімфоцитів у пулі цих клітин при АП та ГРЗ становив, відповідно, $(6,0 \pm 0,50)\%$ та $(6,98 \pm 0,97)\%$ практично не відрізнявся і порівняно з УЗН був значно та вірогідно більшим — $(0,84 \pm 0,22)\%$. Вміст плазмоцитів у пулі лімфоцитів у хворих на АП та ГРЗ в середньому становив, відповідно, $(3,75 \pm 1,47)\%$ та $(4,65 \pm 0,89)\%$ й не мав вірогідних відмінностей. В УЗН середній вміст плазмоцитів в пулі лімфоцитів — $(1,8 \pm 0,5)\%$ був значно та вірогідно нижчим ($P < 0,05$). Середній вміст лімфоцитів з бобоподібним ядром (БЯЛ), що є попередниками природних кілерів у пулі клітин був трохи меншим у хворих на АП — $(4,22 \pm 2,07)\%$, порівняно з хворими на ГРЗ — $(5,56 \pm 1,57)\%$ ($P > 0,05$) й значно переважав цей показник в УЗН — $(1,6 \pm 0,3)\%$. Вміст великих гранульованих лімфоцитів (ВГЛ), що асоціюються з природними кілерами в середньому становив при АП $(0,8 \pm 0,7)\%$, а при ГРЗ $(0,88 \pm 0,43)\%$ й майже не відрізнявся від показників УЗН — $0,96 \pm 0,22\%$ ($P > 0,05$).

Найбільші відмінності у хворих на АП та ГРЗ проявлялись у вмісті характерних для лімфоцитів клітин у стані розпаду — тіней Боткіна-Гумпрехта. Середній вміст цих клітинних розпадів лімфоцитів у хворих на АП становив $(3,69 \pm 1,52)\%$, був майже втричі меншим за такий при ГРЗ — $(12,27 \pm 4,57)\%$ ($P < 0,05$), і мало відрізнявся від показників УЗН — $(2,0 \pm 0,45)\%$, у яких вони виявлялись зрідка. Вміст деградуємих клітин у вигляді сухого листка при ГРЗ $(4,21 \pm 1,04)\%$ і був значно та вірогідно вищим за показники хворих на АП $(0,93 \pm 0,78)\%$ при та УЗН $(0,85 \pm 0,27)\%$ ($P < 0,05$). Проведені дослідження показали зміни вмісту окремих пулів лімфоцитів у їх загальній популяції при АП та ГРЗ.

Зокрема, при АП порівняно з ГРЗ виявлена тенденція до підвищення вмісту в популяції лімфоцитів пулу молодих клітин Т-лімфоцитів й вірогідне зниження вмісту клітин, асоційованих з В-лімфоцитами, та плазмочитів при їх значному й вірогідному підвищенні, порівняно з показниками УЗН. Ці зміни імунної системи віддзеркалюють відмінності патогенезу АП та ГРЗ на рівні імунної системи, але не можуть бути використані, як предиктори АП.

Аналіз комплексу цитоморфологічних змін у пулі лімфоцитів хворих на АП та ГРЗ дав можливість визначити наявну та приховану недостатність імунної системи.

На рисунках 3 та 4 наведено дані щодо частоти виявлення осіб з показниками імунної системи, що відповідають нормі та такі, що свідчать про загальну недостатність імунної системи та недостатність імунної системи I–III ступеню при визначенні звичайними методами (А) та з додатковим застосуванням цитоморфологічних досліджень (В) на 1–3 добу та на 7–9 добу захворювання.

При визначенні звичайним методом за показником абсолютного вмісту лімфоцитів (вміст лімфоцитів менше 1,6 Г в 1 л) наявна недостатність імунної системи (НІС) в перші три доби захворювання у хворих на АП становила $(66,15 \pm 0,72)\%$ й була вірогідно вищою за таку у хворих на ГРЗ $(34,50 \pm 0,57)\%$ ($P < 0,05$). Недостатність імунної системи I, II та III була зареєстрована, відповідно, у $(35,4 \pm 0,73)\%$, $(26,1 \pm 0,67)\%$, $(4,6 \pm 0,32)\%$ хворих на АП та у $(22,6 \pm 0,64)\%$, $(11,9 \pm 0,34)\%$, 0% хворих на ГРЗ. При визначенні прихованої недостатності імунної системи

за допомогою цитоморфологічних досліджень, її було додатково виявлено ще у $(33,85 \pm 0,72)\%$ хворих на АП та $(45,45 \pm 0,59)\%$ хворих на ГРЗ. Недостатність імунної системи I, II та III була зареєстрована при цитоморфологічному дослідженні, відповідно, у $(13,80 \pm 0,53)\%$, $(15,40 \pm 0,56)\%$, $(4,60 \pm 0,32)\%$ хворих на АП та у $(20,30 \pm 0,47)\%$, $(11,90 \pm 0,39)\%$, $(5,90 \pm 0,28)\%$ хворих на ГРЗ. Загалом (сумарна) недостатність імунної системи в перші три дні захворювання при АП становила 100,0, а при ГРЗ $(80,95 \pm 0,47)\%$. Частота виявлення осіб з недостатністю імунної системи I, II та III у хворих на АП становила $(49,2 \pm 0,77)\%$, $(41,5 \pm 0,76)\%$, $(9,2 \pm 0,44)\%$, а у хворих на ГРЗ – $(42,9 \pm 0,59)\%$, $(32,1 \pm 0,56)\%$, $(5,9 \pm 0,28)\%$. Визначення стану імунної системи у хворих на АП та ГРЗ на 7–9 день хвороби за допомогою звичайних методів показало, що у всіх обстежених вміст лімфоцитів у периферичній крові або відновився до 1,6 Г в 1 л, або був вищим, що віддзеркалювало відсутність імунної недостатності. Додаткове цитоморфологічне дослідження свідчило, що у $(32,3 \pm 0,72)\%$ хворих на АП і $(14,3 \pm 0,41)\%$ хворих на ГРЗ зберігалась недостатність імунної системи. Недостатність I та II ступеню реєструвалась, відповідно, у $(24,60 \pm 0,66)\%$ і $(7,80 \pm 0,41)\%$ хворих на АП та $(9,50 \pm 0,35)\%$ і $(4,80 \pm 0,25)\%$ хворих на ГРЗ. Недостатність III ступеню у хворих обох груп на цей період хвороби не була виявлена. Тобто у всіх хворих на АП, на відміну від хворих на ГРЗ, виявлялася недостатність імунної системи, яка зберігалась у третини хворих і на другому тижні хвороби.

Таким чином, аналіз проведених досліджень дозволив відібрати критерії щодо розробки способу диференціальної діагностики атипової пневмонії та гострих респіраторних захворювань за допомогою визначення вмісту та змін морфології окремих клітин у пулах нейтрофілів та лімфоцитів периферичної крові в перші дні захворювання. Такими критеріями виявилися: співвідношення абсолютного вмісту паличкоядерних нейтрофілів до сегментоядерних, як 1:4 й нижче; відносний вміст нейтрофілів 20% й більше з гіпосегментованим ядром у пулі сегментоядерних нейтрофілів; та недостатність імунної системи за показником зниження абсолютного вмісту (нижче 1,6 г/л) морфологічно незмінених лімфоцитів. Виконання способу не потребує дорогого та дефіцитного обладнання, реактивів, спеціального приміщення та спеціальної підготовки фахівців, є дешевим, так як є розрахунковим. Використання даного способу діагностики атипової пневмонії дозволяє провести діагностику в будь-якій лабораторії, підвищити виявлення випадків захворювання на атипові пневмонії на 30%, відповідно своєчасно призначати адекватне лікування хворим на атипову пневмонію, попередити ускладнення та хронізацію процесу.

Висновки

Діагноз атипової пневмонії у перші дні захворювання може бути підтверджений при зменшенні співвідношення абсолютного вмісту паличкоядерних нейтрофілів до сегментоядерних, як 1:4 й нижче, збільшенні відносного вмісту нейтрофілів з гіпосегментованим ядром до 20% й більше та зменшенні абсолютного вмісту морфологічно незмінених лімфоцитів нижче за 1,6 г/л.

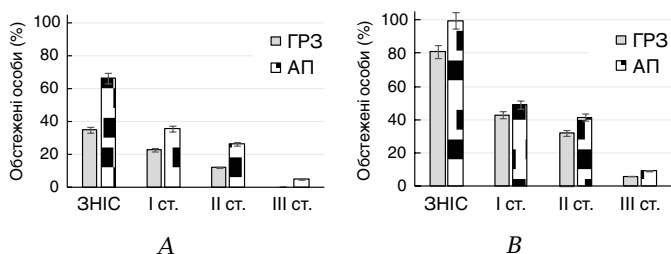


Рис. 3. Частота виявлення осіб з недостатністю імунної системи (НІС): загальною (ЗНІС), НІС: I, II, III ступеню у хворих на гострі респіраторні захворювання та атипову пневмонію у перші (1–3) дні захворювання при дослідженні імунологічними методами I рівня (А) та додатковим цитоморфологічним дослідженням (В)

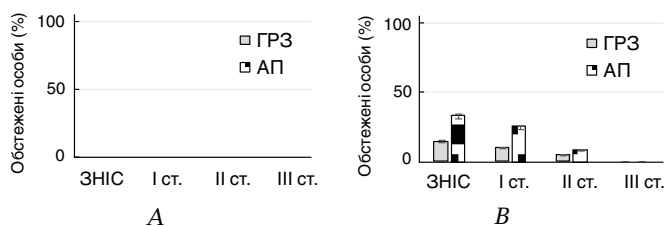


Рис. 4. Частота виявлення осіб з недостатністю імунної системи (НІС): загальною (ЗНІС), НІС: I, II, III ступеню у хворих на гострі респіраторні захворювання та атипову пневмонію через тижень та більше, (7–9) діб захворювання при дослідженні імунологічними методами I рівня (А) та додатковим цитоморфологічним дослідженням (В)

- Miyashita N. Atypical pneumonia: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Respir Investig.* 2022;60(1):56–67. DOI: 10.1016/j.resinv.2021.09.009.
- Collaborators G. L. Age-sex differences in the global burden of lower respiratory infections and risk factors, 1990–2019: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Infect. Dis.* 2022; 22: 1626–1647. DOI:https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00510-2.
- Garin N., Marti C., Lami A. S., Prendki V. Atypical Pathogens in Adult Community-Acquired Pneumonia and Implications for Empiric Antibiotic Treatment: A Narrative Review. *Microorganisms.* 2022; 12 (10): 2326–2338. DOI: https://doi.org/10.3390/microorganisms10122326.
- Klepikov I. Why is Pneumonia Becoming Increasingly Atypical *Med Clin Res.* 2024; 2 (9): 01–05. DOI:10.33140/MCR.09.02.0.
- Adamczyk P., Parkolap J., Kiryszewska-Jesionek A., Pastuszak-Lewandowska D. Diagnostics of atypical pulmonary infections. *Medical Studies/Studia Medyczne.* 2023;39 (1): 65–72. DOI:https://doi.org/10.5114/ms.2023.126297.
- Georgakopoulou V. E., Lempesis I. G., Tarantinos K., Sklapani P., Trakas N., Spandidos D. A. Atypical pneumonia (Review). *Exp Ther Med.* 2024; 28(5):424. DOI: 10.3892/etm.2024.12713.
- Yoo I. Y., Seok H. S., Kwon J. A., Lee J., Jo S., Kim S. Y. Et al. Evaluation of the BioFire® FilmArray® Pneumonia Panel with Conventional Bacterial Culture in Conjunction with Leukocyte Esterase Test. *Diagnostics (Basel).* 2023 May 25;13 (11):1847. DOI:10.3390/diagnostics13111847.
- Raksha-Sliusareva O. A., Trykhlil V. I., Sliusarev O. A., Tarasova I. A., Alekseenko V. V. Comparative analysis of immunity system indicators among patients with infectious diseases of the respiratory system. *Aktual'naâ Infektsiologiâ.* 2019;7(5):259–263. (in Ukrainian) DOI:10.22141/2312-413x.7.5.2019.183705.
- Гольдберг Е. Д. и соавт. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. – Томск, 1980. – 313 с
- Зак К. П. Большие гранулоциты лимфоциты в патологии [Текст] / К. П. Зак, Л. П. Киндзельский, А. К. Бутенко; Акад. наук Украины, Ин-т эндокрин. и обмена веществ. – Київ : Наук. думка, 1992. – 164 с. : рис. – Библиогр.: с. 134–160. – ISBN 5-14-003250-8: 4,30 p
- Глузман Д. Ф., Абраменко И. В., Скляренко Л. М., Писнячевская Г. В. Иммуноцитохимическая диагностика злокачественных экссудатов. Киев: Наук. думка, 1993. 11
- Михайловська Е. В. Клітинні реакції строми кровотворних органів при дії на організм іонізуючої та неіонізуючої радіації [Текст] : автореф. дис. д-ра біол. наук : 03.00.01 / Михайловська Елеонора Володимирівна ; Нац. акад. наук України, Ін-т експерим. патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького. – К., 1994. – 35 с.
- Талько В. В. Морфоцитохімічна характеристика імунотензних клітин периферичної крові осіб, що зазнали впливу іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС [Текст] : дис. д-ра мед. наук: 14.00.36 / Талько Вікторія Василівна; АМН України, Науковий центр радіаційної медицини. – К., 1993. – 323 с.
- Raksha-Sliusareva O. A., Serkyz Ya Yi, Yindik V. M., Lyipska A. Yi. Risks of remoted consequences in animals permanently living in Chernobyl zone.; Riziki vyiddalenikh naslyidky u tvarin, shcho postyjino znakhodilisya v zonyi ChAES.1996/12/31
- Ракша-Слюсарєва О. А., Ластков Д. О., Партаєв О. В., Асланова Е. А. Вплив іонізуючої радіації на гематоімунологічний стан гірників вугільних шахт (перші підсумки)Український радіологічний журнал 1999: 7 (3), 279–281.
- Kasrashvili H., Ksonz I., Hiulmamedov P., Sliusarev O., Raksha-Sliusareva O. Search for new criteria among the blood hemogram indices to assess the condition of patients with chronic wounds and efficacy of their treatment. *Georgian Medical New.* 2021;5(314):30–34. PMID: 34248024.
- Коваленко П. Г. Дослідження впливу комбінованого з техногенним природного іонізуючого опромінення на показники червоної крові. *Природничий Альманах.* 2022.20–27 DOI: 10.32999/ksu2524-0838/2022-32-2
- Raksha-Sliusareva O. A., Kovalenko P. G., Sliusarev O. A., Kots S. M., Boyeva S. S. Correction of the indicators of the immune system with the help of bee pollen in conditions of the continuous combined effect of low-intensity ionizing radiation of natural and man-made origin. *Nucl Phys. At. Energy* 2023, volume 24, issue 2, pages 138–147. https://doi.org/10.15407/jnpae2023.02.138
- Ткачук С. І., Трыкхліл В. І., Слюсарєв О. А., Ракша-Слюсарєва О. А. Examination of immune system state among mobilized militaries and contract servicemen with acute respiratory infections during ATO. *Journal of Infectious Diseases.* 2017;1(87):35–41. (in Ukrainian) DOI:10.11603/1681-2727.2017.1.7769.
- Shojaan H., Kalami N., Alamdari M. G., Alorizy S. M., Ghaedi A. E., Bazrgar A. et al. Diagnostic value of the Neutrophil Lymphocyte Ratio in discrimination between tuberculosis and bacterial community acquired pneumonia: A meta-analysis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2023; 23 (33):100395–407. DOI:https://doi.org/10.1016/j.jctube.2023.100395.
- Zawiah M., Khan H. A., Farha R. A., Usman A., Bitar A. N. Neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio, and platelet-lymphocyte ratio in stroke-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2023; 39(3):475–482. DOI: 10.1080/03007995.2023.2174327.
- Zhang G. M., Gu Y-Y. Diagnostic value of Procalcitonin, C-reactive protein-to-lymphocyte ratio (CLR), C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) for predicting patients with Bacteraemia in the intensive care unit. *J Crit Care.* 2024; 81:154538–154547. DOI: 10.1016/j.jcrc.2024.154538.
- Raksha-Sliusareva O. A., Trykhlil V. I., Sliusarev O. A., Tarasova I. A., Boyeva S. S. Peculiarities of cytomorphological changes in the population of neutrophils in the development of differential diagnostic criteria for atypical pneumonia. *Current Infectology.* 2020; 8 (5-6): 29–34 DOI: https://doi.org/10.22141/2312-413x.8.5-6.2020.217957.
- Raksha-Sliusareva O. A., Trichlib V. I., Sliusarev O. A., Zadorozhna V. I., Kovalenko P. G. Cytomorphological changes in the lymphocyte population as an additional differential diagnostic criterion of atypical pneumonia. *World of medicine and biology.* 2024;2(88):119–123 (in Ukrainian) DOI: 10.26724/2079-8334-2024-2-88-119-123.
- Lutsyk B. D., Lapovets L. Y., Lebed G. B., Akimova V. M., Mishunin I. F., authors; Lutsyk B. D., editor. *Klinichna laboratorna diahnozyka : navch. posib [a textbook: Clinical laboratory diagnostics].* Kyiv: Medysyna; 2018, 288 p. (in Ukrainian).
- Nahornaia N. V., Raksha-Sliusareva O. A., Dmytruk B. I. Cytomorphological indicators of blood as a reflection of the body's detoxification system in children with neurocirculatory dystonia. In: *Current issues of pharmaceutical and medical science and prevention. A collection of articles.* Zaporozhye: ZDMU. 1999;5:161–164 (in Russian).
- Raksha-Sliusareva O. A., Tarasova I. A., Sliusarev O. A., Chernyshova O. E., Zadorozhna V. I., Boyeva S. S. et al. Cytomorphological studies in monitoring the effectiveness of treatment of acute respiratory diseases complicated by obstructive syndrome. *World of medicine and biology.* 2022; 2 (80):125–129. DOI: https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-2-80-125-129.
- 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.
- 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. In: *Scientific research of the XXI century. Volume 1. collective monograph. Compiled by V. Shpak; Chairman of the Editorial Board S. Tabachnikov.* Sherman Oaks, Los Angeles: GS publishing service. 2021;162–166 p. (in Ukrainian). DOI : 10.51587/9781-7364-13302-2021-001.
- Raksha-Sliusareva O. A., Sliusarev O. A., Sliusarev M. O., Tarasova I. A., Samarin D. B., Yukhymenko O. O. Method for detecting hidden immune system deficiency (PNSI). *Newsletter. Supplement to the Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.* 2017;43: 46. (in Ukrainian). DOI: 10.13140/RG.2.2.18096.20488.

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.
ORCID: 0000-0003-2144-6792

Трихліб В. І. — д. мед. н., професор, професор кафедри військової терапії Української військово-медичної академії, м. Київ.
ORCID: 0000-0001-9250-4385

Слюсарєв О. А. — к. мед. н., доцент, завідувач кафедри мікробіології, вірусології, імунології та медичної біології Донецького національного університету, м. Лиман, Україна.
ORCID: 0000-0002-2968-9388

Задорожна В. І. — чл.-кор. НАМН України, доктор медичних наук, професор, директор ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України, м. Київ, Україна.
ORCID: 0000-0002-2746-2007

Тарасова І. А. — лікар загальної практики сімейної медицини КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 1 Святошинського району», м. Київ, Україна.

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,
ORCID: 0009-0008-0845-8493

Боева С. С. — к. мед. н., доцент Литовського університету наук здоров'я.
ORCID: 0000-0002-2691-1895

Кононова І. Г. — к. мед. н., вчений секретар ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», м. Київ, Україна.
ORCID: 0009-0000-9344-1435

Конфлікт інтересів: конфлікт інтересів авторів відсутній.

Information about the authors:

Raksha-Sliusareva O. A. — Cand. of Med. Sciences, Doctor of Biological Sciences, Full Professor, Professor at the Microbiology, Virology, Immunology and Medical biology Department of Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0003-2144-6792

Trykhlіb B. I. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Military Therapy of the Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv.
ORCID ID: 0000-0001-9250-4385

Sliusarev O. A. — Cand. of Med. Sciences, Docent, Head of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Medical biology of Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine.
ORCID: 0000-0002-2968-9388

Zadorozhna V. I. — corresponding member of NAS of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, head of SI "L. V. Hromashevskiy National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine.
ORCID: 0000-0002-2746-2007

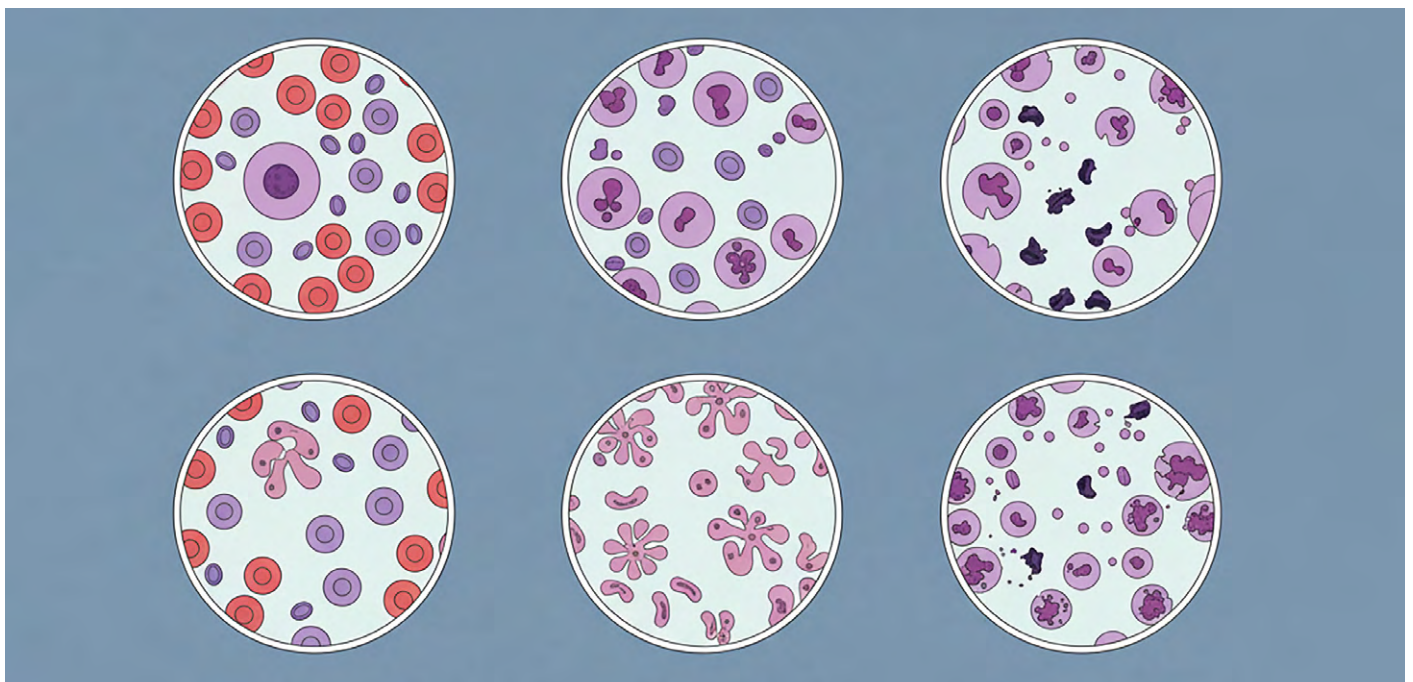
Tarasova I. A. — general practitioner of family medicine, KNP "Center for Primary Medical and Sanitary Care No. 1 of Svyatoshynskiy District", Kyiv, Ukraine.

Boieva S. S. — Cand. of Med. Sciences, Docent, Lithuanian University of Health and Science.
ORCID: 0000-0002-2691-1895

Marichev I. L. — Cand. of Med. 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.
ORCID: 0009-0008-0845-8493

Kononova I. H. — Cand. of Med. Sciences, learned secretary SI "L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine.
ORCID: 0009-0000-9344-1435

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



ЕПІДЕРМАЛЬНИЙ ФАКТОР РОСТУ ТА ЙОГО РЕЦЕПТОРИ: ЇХ РОЛЬ В ПРИЦІЛЬНІЙ ТЕРАПІЇ ДЕЯКИХ ПУХЛИН І ВІРУСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

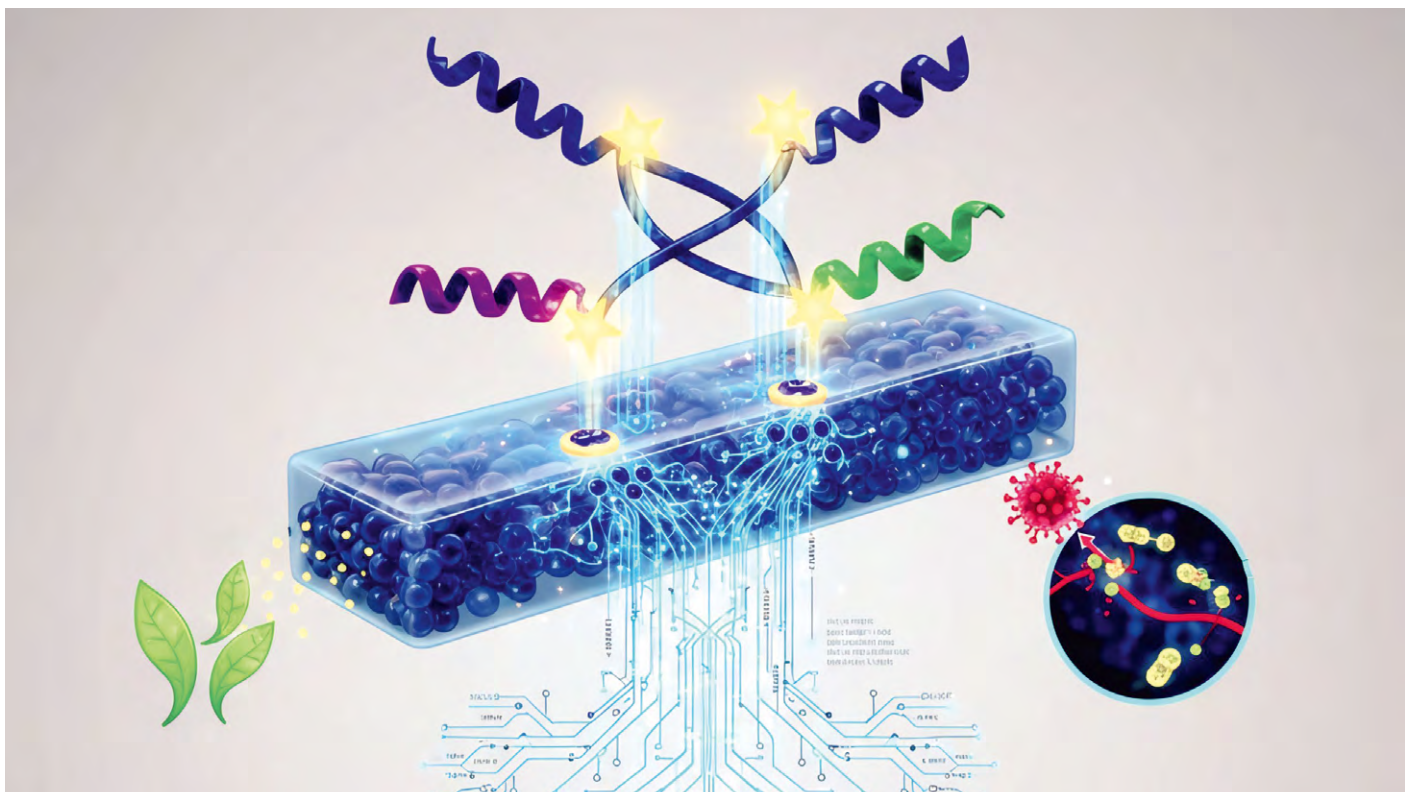
¹ТОВ «НВК «Екофарм», м. Київ, Україна

²Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л. В. Громашевського НАМН України», м. Київ, Україна

³Державний науково-контрольний інститут біотехнології і штамів мікроорганізмів,
м. Київ, Україна

Резюме. Епідермальний фактор росту (EGF) та його рецептори (HER/ErbB) мають ключове значення в регуляції клітинного росту, проліферації, виживання, ангіогенезу, а також у розвитку злоякісних пухлин і деяких вірусних інфекцій. У статті розглянуто структуру, механізми активації та сигнальні шляхи родини рецепторів HER-1, HER-2, HER-3 та HER-4, що беруть участь у формуванні гетеро- та гомодимерів з подальшим автофосфорилуванням. Значна увага приділена ролі HER-2 у карциномах молочної залози, яєчників, сечового міхура та шлунку, включно з клінічним використанням таргетної терапії (трастузумаб, лапатиніб, нератиніб, афатиніб, цетуксимаб тощо). Описано перспективи застосування інгібіторів тирозинкінази та моноклональних антитіл, а також складнощі подолання резистентності. Наведено нові підходи до комбінації EGFR-інгібіторів з таксанами та інгібіторами білків теплового шоку (наприклад, ганетеспіб). Окрему увагу приділено ролі EGFR у проникненні вірусів, зокрема HCV та HBV. Описано механізми залучення CD81 та інших ко-рецепторів до інтерналізації вірусу через EGFR-залежні шляхи. Також представлено дані про потенціал флавоноїдів (дельфінідин, кверцетин, EGCG) як інгібіторів тирозинкінасної активності рецепторів HER. Ці дані є важливими для розробки нових противірусних і протипухлинних стратегій, спрямованих на EGFR/ErbB-систему як терапевтичну мішень.

Ключові слова: епідермальний фактор росту, рецептори HER/ErbB, тирозинкінази, прицільна терапія, рак молочної залози, гепатит С, флавоноїди, EGFR-інгібітори, вірусне проникнення.



EPIDERMAL GROWTH FACTOR AND ITS RECEPTORS: THEIR ROLE IN TARGETED THERAPY OF TUMORS AND VIRAL DISEASES

¹LLC "Scientific and Production Company Ecopharm", Kyiv, Ukraine

²State Institution "L. V. Hromashevskyi Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

³State Scientific Control Institute of Biotechnology and Strains of Microorganisms, Kyiv, Ukraine

Summary. Epidermal growth factor (EGF) and its receptors (HER/ErbB family) are essential regulators of cellular proliferation, survival, angiogenesis, and differentiation. Their dysregulation is central to the pathogenesis of various cancers and viral infections. This review analyzes the structure, ligand-binding, and dimerization of HER-1, HER-2, HER-3, and HER-4, and their downstream signaling pathways such as MAPK, PI3K, and PKC. HER-2 is emphasized as a pivotal oncogenic driver in breast, ovarian, gastric, and bladder carcinomas, where targeted therapeutics including trastuzumab, lapatinib, neratinib, and afatinib are clinically used. Resistance mechanisms and the role of heat shock protein inhibitors (e.g., ganetespib) in enhancing therapy are discussed. Additionally, EGFR-mediated pathways are shown to facilitate entry of viruses like hepatitis C and B, by exploiting host receptor complexes involving CD81 and claudin-1. The review further explores natural polyphenols (delphinidin, quercetin, EGCG) as novel EGFR/ErbB2 tyrosine kinase inhibitors with anticancer and antiviral potential. These findings underscore the multifaceted role of the EGFR/ErbB system as a target for innovative therapeutic strategies in oncology and virology.

Keywords: epidermal growth factor, HER/ErbB receptors, tyrosine kinase inhibitors, targeted therapy, breast cancer, hepatitis C virus, flavonoids, EGFR inhibitors, virus entry.

З а сучасними уявленнями, фактори росту – один із різновидів цитокінів, які продукує організм, «природні речовини» поліпептидної природи з молекулярною масою 5–50 кДа; це поліфункціональні регулятори, що належать до класу цитокінів [1]. Визначення факторів росту постійно потребує чисельних виправлень і уточнень у зв'язку з виявленням все нових і нових властивостей та особливо через вплив цих факторів [2, 3]. Фактори росту активують процеси ділення, міграції, диференціювання клітин, біосинтез (експресію) білків і продукцію ферментів. Вони впливають також на запалення, проліферативні процеси і на загоєння ран [3]. Вплив факторів росту опосередковується через стимуляцію ангиогенезу і проліферацію клітин, що позначається на синтезі та розпаді позаклітинного матриксу; ці фактори впливають також і на позаклітинні реакції запалення, і на діяльність фібробластів.

Синтез факторів росту відбувається у неспеціалізованих клітинах, присутніх у всіх тканинах. Ці фактори можуть діяти як ендокринно (через кровотік), паракринно (шляхом дифузії), аутокринно (на клітин-виробники) та інтракринно (всередині клітини), здійснюючи регуляцію клітинних функцій [3].

Серед численних факторів росту епідермальний фактор росту (epidermal growth factor, EGF) належить

до найактивніших мітогенів. Він відіграє важливу роль в регуляції відновлення і обміну процесів, специфічно зв'язуючись з рецепторами на поверхні клітинних мембран, стимулює хемотаксис фібробластів і епітеліальних клітин, що прискорює загоєння ран; EGF бере участь в індукції регенерації печінки разом з іншими факторами росту, серед яких першорядна роль належить інсуліну і глюкагону. В поєднанні з інсуліном і дексаметазоном EGF стимулює проліферацію фібробластів і хондроцитів.

Родина рецепторів епідермального фактору росту людини (human epidermal growth factor receptor, EGFR) грає центральну роль у патогенезі певних недугів і відомих пухлин людини [3]. До цієї родини входить 4 структури – HER-1, HER-2, HER-3 та HER-4 (HER – human epidermal growth factor receptor), які називають також ErbB1, ErbB2, ErbB3 та ErbB4 (epidermal growth factor receptor, ErbB). Як встановлено в детальних дослідженнях, всі 4 рецептори HER містять позаклітинний домен, збагачений залишками цистеїну, до якого приєднується ліганд, трансмембранна ліпофільна ділянка і внутрішньоклітинна частина, яка володіє каталітичною активністю тирозинкінази. Рецептор епідермального фактора росту – це перший серед відкритих рецепторних тирозинкіназ.

Як виявилося, рецептори епідермального фактора росту розташовані на поверхні клітин у мономерному стані. Коли ж із внутрішньоклітинними структурами HER зв'язуються ліганди, то білки HER утворюють димери; при цьому відбувається трансфосфорилування тих білкових доменів, які знаходяться в середині клітини. Для HER-2 не знайдено лігандів, які б їх безпосередньо активували; HER-2 можуть знаходитися або в стані конститутивної активації, або активуватися при гетеродимеризації з іншими членами даної родини, наприклад, з HER-1 і HER-3. Утворення димерів або гетеродимерів веде до аутофосфорилування тирозинових залишків в цитоплазматичних доменах рецепторів і включає різні сигнальні шляхи, зокрема активовану мітогенами протеїнкіназу (мітогенактивована протеїнкіназа, mitogen-activated protein kinase, MAPK), фосфатидилинозитол-4,5-бісфосфат-3-кіназу (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, PI3K) і протеїнкіназу C (protein kinase C, PKC). Цей процес зі свого боку призводить до проліферації та виживання клітин, до їх диференціації, а потім до ангіогенезу та інвазії. Гетеродимери породжують сигнали значно більш високої інтенсивності порівняно з гомодимерами, а ті гетеродимери, які містять HER-2, особливо міцно зв'язуються з лігандами і передають більш потужний сигнал, так як HER-2 перебуває у відкритій конформації та завдяки цьому швидше приєднує молекулу-партнера. Утворення гетеродимера HER-2-HER-3 — це найсильніший сигнал регуляторного зниження інтенсивності процесу, особливо, коли це належить до PI3K/Akt, основного регулятора клітинного росту і виживання. Крім того, димеризація HER-2 підсилює і зміщення (порушення локалізації, mis-localization), і швидкий розпад білка p27^{Kip1}, інгібітора клітинного циклу, що призводить до швидкого ділення клітин. Фактор HER-2 може активуватися також і при утворенні комплексів з іншими мембранними білками, наприклад, з інсуліноподібним фактором росту 1 (insulin-like growth factor 1).

Прогностичні цінності гіперекспресії фактору HER-2 корелюють із результатами виживання і не залежать від лікування, вони використовуються для визначення груп хворих, які потребують додаткове системне лікування. В разі раку молочної залози немає єдиної думки про прогностичні цінності гіперекспресії фактору HER-2. Є відомості, що пухлини з ампліфікованим геном HER-2 слабо реагують на ендокринну терапію, але чутливі до хіміотерапії. Є вказівки на несприятливий вплив гіперекспресії HER-2 на безрецидивне виживання хворих із раком молочної залози без метастазів в регіональні лімфовузли. Дослідники [4] показують, що відсутність рецепторів стероїдних гормонів на клітинах злоякісних пухлин молочної залози і гіперекспресія HER-2 погіршують результати трьох — п'ятирічного безрецидивного виживання. Є припущення, що зниження ефективності хіміотерапії в разі надмірної експресії HER-2 може бути зумовлено зниженням індексу апоптозу [4, 5].

Отже, при зв'язуванні лігандів рецептори факторів росту утворюють гомо- або гетеродимери, запускаючи трансфосфорилування тирозинових залишків рецепторних субодиниць. Внутрішньоклітинні тирозинкінази родин Src (родина нерцепторних

протеїн-тирозинкіназ) і Abl (білок тирозинкінази, званий протоонкогеном Абельсона) теж здатні фосфорилувати тирозин рецепторів ErbB.

Досить великі дослідження стосуються ролі EGFR у виникненні пухлин людини. Експресія його підсилюється в пухлинних тканинах порівняно з нормальними, і тому кількість HER в пухлинах перевищує число цих структур в нормальних клітинах і тканинах. При цьому відомості про рецептори епідермального фактора росту, встановлені в пухлинах, мають ключове прогностичне значення, і зумовлюють, звичайно ж, тактику лікаря. Зокрема, пухлини молочної залози з гіперекспресією HER-1/EGFR належать до так званого базальноподібного фенотипу, який характеризується агресивним клінічним перебігом, частими метастазуваннями, стійкістю до гормон- і хіміотерапії [5]. Ко-експресія рецепторів EGFR/HER-1 і HER-2 пов'язана з найбільш несприятливим прогнозом.

У людини рецептор епідермального фактора росту (ErbB2 або HER-2) відіграє ключову роль в онкогенезі при виникненні близько 20% пухлин молочної залози. Ампліфікація цього гена, що розташована на хромосомі 17, призводить до багатократного збільшення кількості рецепторів на поверхні пухлинних клітин. Кількість копій гена може збільшуватися в 25–50 разів, і тоді кількість рецепторів на поверхні пухлинної клітини збільшується в 40–100 разів (тобто до 2 млн). Не маючи ліганду, цей рецептор димеризується частіше всього з HER-3 або ж з HER-1. При цьому зароджується сигнал, який каскадно передається в ядро пухлинної клітини, різко підсилює її проліферативну активність, що супроводжується більшою схильністю до метастазування, інвазивного росту, неоангіогенезу. Пухлинні клітини HER-2(+) частіше метастазують у вісцеральні органи, в головний мозок, і при наявності гормонопозитивності менш чутливі до гормонотерапії.

HER-2-позитивність зустрічається дуже часто і при протоковій карциномі *in situ*, при цьому роль гіперекспресії остаточно не встановлена. За різними даними до 60% внутрішньопроводових карцином мають гіперекспресію, але лише у 20–25% інвазивних карцином при раку молочної залози встановлюють гіперекспресію HER-2. Відмічають, що внутрішньопроводова карцинома *in situ* на стадіях II і III має високу частоту переходу в інвазивний протоковий рак і тенденцію до рецидивування. Гіперекспресію ErbB2 відмічають також при неоплазмах яєчників, шлунку і сечового міхура. При первинному раці сечового міхура [5, 6] висока експресія ErbB в 74–86% випадків корелює з глибокою інвазією, низьким ступенем диференціювання пухлини і з її високою проліферативною активністю.

На відміну від інших рецепторів родини HER, рецептор HER-3 (ErbB3) не має внутрішньоклітинного кіназного домена і не здатний тому ініціювати передачу сигналу без взаємодії з іншим HER-рецептором. Зі свого боку HER-3 в комплексі з HER-2 (при димеризації HER-2/HER-3) створює потужні мітогенні і апоптичні сигнали. Гіперекспресія HER-3 корелює з розвитком стійкості до трастузумабу (Herceptin®) та з несприятливим прогнозом [4, 7].

В разі гліобластоми (glioblastoma multiforme) фактор ErbB1 в міжклітинній зоні часто мутує, що викликає

конститутивну активність тирозинкінази. При деяких злоякісних новоутвореннях підсилюється також і синтез споріднених EGF факторів росту, що призводить до безперервної активації рецепторів ErbB.

Відомості про властивості та будовання факторів росту і їх прогностичного значення при лікуванні пухлин нашо́вхнули на думку, що одним із підходів при лікуванні можуть бути дії, направлені проти тирозинкіназної активності факторів росту, тобто застосування інгібіторів тирозинкінази (tyrosine kinase inhibitors, TKI, TKi). Було досліджено декілька таких сполук, і вони суттєво доповнили можливості інших, вже раніше застосовуваних протипухлинних сполук.

До них належать, наприклад, лапатиніб (lapatinib) (застосовується перорально) – подвійний інгібітор тирозинкінази, який перериває передачу сигналу від HER2 і від EGFR. В результаті клінічних досліджень було схвалено застосування лапатиніба у композиції з капецитабіном (capecitabine) в випадках раку молочної залози з метастазами, коли хворі спочатку отримували антрациклін (anthracycline), таксан (taxane) і моноклональне антитіло трастузумаб (Herceptin®). При такій схемі лікування одержані дані, які вказують на те, що наростання хвороби затримується, якщо застосовують лапатиніб у сполуці з капецитабіном. Ризик розвитку хвороби падає на 51%, і при цій сполуці терапія не супроводжується підсиленням несприятливих побічних явищ.

Відомі численні випадки застосування проти факторів росту і їх рецепторів гуманізованих (химерних, «людсько-мишачих») моноклональних антитіл (МКА) [8]. Завдяки доступності МКА з'явилися патенти, в яких пропонують використовувати противірусні та переважно протипухлинні вакцини, які складаються з антитіл проти EGFR; ці антитіла блокують передачу сигналу, що утворюється при зв'язуванні EGF з його рецептором. При цьому показано, що мова йде не про один тільки EGF, але і про інші ліганди EGFR (включаючи TGF- α , AR, BTC, EPR і HB-EGF).

Коли використовують моноклональні антитіла, наприклад, цетуксимаб (cetuximab, Erbitux®), їх приєднання до EGFR перешкоджає стимуляції рецептора ендогенними лігандами і призводить до затримання проліферації клітин, до підсилення апоптозу, а також пригнічення ангиогенезу, інвазивності та метастазування пухлин. Відбувається, як передбачалося, інтерналізація комплексу антиген-рецептор, що викликає регуляторне зниження експресії EGFR. З клінічного погляду особливо важливі лабораторні дані (одержані *in vitro* і на моделі голих мишей), які доводять, що цетуксимаб здатний знижувати стійкість первинних культур ракових клітин людини до хіміотерапії та до впливу іонізуючого опромінення. Отже, з'являється можливість завдати меншої шкоди пацієнту, застосовуючи потенційно небезпечні хіміопрепарати у нижчих дозах, а також суттєво зменшити необхідні дози опромінення [8, 9].

Але в значній кількості випадків (наприклад, при пухлинах сечового міхура) ад'ювантне застосування МКА проти EGFR (цетуксимаб) або інгібіторів тирозинази (гефитиніб, лапатиніб) розчаровує, не призводячи до очікуваної клінічної активності. Це стимулює пошук причин резистентності пухлин до цих видів терапії

та шляхів її подолання, пошук нових препаратів і схем комбінованого лікування, а також розробку спрямованої доставки до ракових клітин цитостатиків, фотосенсибілізаторів, діагностичних і терапевтичних радіонуклідів з використанням EGFR як терапевтичної мішені.

Зокрема, при лікуванні раку молочної залози на стадіях II–III у пацієнток старшого віку застосовують кон'югат антитіла трастузумабу з емтанзином (*ado-trastuzumab emtansine, Kadcyla®*), спрямований проти структур HER, експресованих на поверхні пухлинних клітин. Трастузумаб зв'язується з доменом IV позаклітинного сегмента рецептора HER-2. Передбачуваний механізм його дії включає пригнічення «зрізання» (shedding) HER-2-рецептора з клітинної поверхні, інгібування сигнального шляху PI3K-AKT, ослаблення внутрішньоклітинної передачі сигналу, ініціацію антитілозалежної клітинної цитотоксичності та гальмування ангиогенезу пухлини [9, 10].

Трастузумаб (Herceptin®) схвалили як частину протоколу при лікуванні з використанням хіміотерапевтичних сполук доxorубіцина (doxorubicin), циклофосаміда (cyclophosphamide) і паклітакселя (paclitaxel) для ад'ювантного лікування жінок з раком молочної залози при наявності метастазів в лімфовузлах і гіперекспресії HER-2. Цю схему було схвалено на підставі доказів значного подовження безрецидивного виживання (disease-free survival) у жінок, які отримували трастузумаб (Herceptin®), порівняно з контрольною групою. Проведені клінічні випробування (де брало участь понад 10 тис. хворих) однозначно доказують, що застосування трастузумабу дає поліпшення в середньому на 50% такого показника, як виживання без хвороби, і на 33% – поліпшення, при виживанні незалежно від схеми хіміотерапії та від послідовного застосування трастузумабу. При раку молочної залози з метастазами трастузумаб рекомендують використовувати як первинний засіб. При введенні на III фазі виявилось, що внесення трастузумабу збільшує медіану загального виживання на 1 рік порівняно із застосуванням однієї лише хіміотерапії [4, 9].

Трастузумаб (Herceptin®) рекомендують також для лікування хворих із раком шлунку і раком шлунково-кишкової локалізації при наявності метастазів в сполученні з цисплатином (cisplatin) і фторпиримідіном (fluoropyrimidine) в разі аденокарциноми, якщо хворих до цього не лікували від метастазної хвороби. Найкраще це проявляється у хворих з пухлинами HER-2/IHC3+ (імуногістохімічна надекспресія), а не при наявності пухлин IHC2+ (сумнівні імуногістохімічні результати).

Часто застосовують також ерлотиніб (erlotinib, Tarceva®), інгібітор тирозинкіназних рецепторів EGF, які відповідають за процес внутрішньоклітинного фосфорилування епідермального фактора росту, експресія якого спостерігається на поверхні і нормальних, і пухлинних клітин. Інгібування фосфотирозина цих рецепторів затримує ріст пухлинних клітин.

У клініках використовують також МКА пертузумаб (pertuzumab, Perjeta®), що блокує активацію рецептора HER-2, який перешкоджає димеризації. Пертузумаб порівняно з трастузумабом впливає на хід активації

на другому сайті зв'язування HER-2 з лігандом. В результаті клінічного випробування за програмою CLEOPATRA показано, що додавання пертузумабу до трастузумабу + доксетакселю (docetaxel) дає кращі результати при раку молочної залози з метастазами. Те ж стосується хворих, які приймають неоад'ювантну терапію при HER-2-позитивних пухлинах з місцевим прогресуванням, з запаленням або при ранішніх стадіях.

Ще один пероральний препарат, що викликає незворотну інгібіцію тирозинкінази у HER-2 і EGFR, – нератиніб (neratinib). Відкрите клінічне вивчення на II фазі при дослідженні дії нератиніба у випадку локально прогресуючого раку молочної залози (locally advanced breast cancer, LABC) показало, що в 75% випадків (із 36 хворих, яких не лікували трастузумабом) не спостерігалось прогресування захворювання протягом 16 тижнів; те ж стосується 51% хворих спочатку пролікованих.

В клініці при HER-2-позитивних прогресуючих пухлинах молочної залози зараз використовують також афатиніб (afatinib, Gilotrif®) – необоротний інгібітор, націлений на EGFR/HER-1, HER-2 і HER-4, причому на фазі III хворим дають вінорельбін (vinorelbine) + афатиніб або трастузумаб [9, 10]. Одночасно застосування іншого інгібітора, ерлотиніба, і моноклональних антитіл (наприклад, таких як бевацизумаб (bevacizumab, Avastin®)) поліпшує також результати лікування при немілоклітинному раку легенів (non-small cell lung cancer, NSCLC).

Іноді МКА кон'югують із цитотоксичними сполуками. Наприклад, препарат адо-трастузумаб емтанзин (ado-trastuzumab emtansine) складається з МКА трастузумаб, пришитого до протипухлинної сполуки емтанзину. Добре відомо, що в більшості випадків при лікуванні наростає стійкість до цього препарату. Використовуючи цей кон'югат, використовують новий підхід для подолання такої стійкості, підсилюючи за допомогою трастузумабу цитотоксичну активність DMI для клітин з підвищеною експресією HER-2. Це єдиний препарат для лікування HER-2-позитивних раків молочної залози з метастазами у хворих, яким вже давали трастузумаб і таксан, як у комбінації, так і окремо. Клінічні дослідження за програмою EMILIA показали користь такого підходу і меншу при цьому токсичність порівняно з лікуванням, коли застосовують лапатиніб (lapatinib, Tykerb®) у комбінації з капецитабіном (capecitabine, Xeloda®).

Отже, HER-2 може служити біомаркером для прогнозування наслідків раку молочної залози і раків шлунку/шлунково-стравохідної зони. Підходи, спрямовані проти HER-2, внесли багато нового в лікування пухлин з підсиленою експресією HER-2 і поліпшили клінічні результати. Але при цьому показано, що в багатьох випадках, коли мова йде про інші види раку, підвищена експресія HER-2 корелює з несприятливим прогнозом, а лікування, спрямоване на мішень HER-2, на зниження експресії цього фактору дало поки що незадовільні результати. Результати використання прицільної терапії спрямовані проти рецептора HER-2 у випадках раку молочної залози і раку шлунку та кишечника [9].

Клінічне застосування трастузумабу та інших інгібіторів, направлених проти HER-2, припускають

підсилити також шляхом додаткового застосування молекулярних шаперонів (molecular chaperons), які допомагають модулювати реакцію клітини на стрес. Як відомо, білок теплового шоку (heat shock protein) HSP90 регулює стабільність і функцію сканування багатьох клітинних білків, включаючи деякі рецепторні тирозинкінази (receptor tyrosine kinases, RTKS). Як вважають, інгібування викликає утворення відповідних конформацій цих білків, стимулюючи їх більш широке розповсюдження («убіквітірування», ubiquitination) і їх розпад під дією протеаз [6, 7, 8].

Рецептор HER-2 належить до найбільш чутливих мішеней HSP90 (clients of HSP90), а клітини раку молочної залози ампліфіковані HER-2 інгібуються гелданаміцином (geldanamycin), прототипним інгібітором HSP90. Досліджувалось багато таких інгібіторів 1-го покоління. Серед них клінічна активність відмічена для танеспіміцину (tanespimycin, 17-AAG) у сполученні з трастузумабом у випадку стійких до трастузумабу HER-2-пухлин. Описана також дія ганетеспіба (ganetespib) – синтетичної малої молекули 2-го покоління, яка приєднується до АТФ-карману, що розташована на N-кінці HSP90. Ганетеспіб за своєю структурою це родина інгібіторів, близьких до гелданаміцину, і при доклінічних дослідженнях проявляє свою активність, регуляторно знижуючи рівні білків-мішеней HSP90. При багатьох субтипах раку молочної залози ганетеспіб має протипухлинну активність, що перевищує активність танеспіміцину (tanespimycin). Окрім ганетеспібу, вивчається багато інших інгібіторів HSP90 2-го покоління – резорцинол (resorcinol), похідні пуринів тощо [10].

Інгібітори HSP90, зокрема танеспіміцин і ганетеспіб, потенційно підсилюють дію трастузумабу, знижуючи стійкість HER-2(+) пухлин до терапії [11].

Віруси також різними шляхами використовують сигнальний каскад EGF «в своїх корисних цілях». Вірус гепатиту С і вірус Епштейна-Барр при зараженні (invasion) активують експресію EGR. Вірус пташиного еритробластоза (avian erythroblastosis virus) кодує скорочену (truncated) конститутивно активну форму рецептора EGF, тоді як білок Е5 вірусу папіломи людини, очевидно, блокує якимось чином розпад активованих рецепторів, призводячи до того, що інтерналізований вже рецептор повертається на плазматичну мембрану [12].

Одна з важливих вірусних інфекцій, при лікуванні якої є спроби використати знання, відносно EGF і його рецепторів – це гепатит С, який викликається відповідним вірусним збудником (hepatitic C virus, HCV, ВГС), що належить до родини *Flaviviridae*. Природний перебіг гепатиту С відбувається різноманітно, і за останніми даними виходить, що ймовірність розвитку цирозу печінки через 20–30 років після моменту зараження коливається в межах 4–45%. Наступним етапом може бути виникнення гепатоцелюлярної карциноми (hepatocellular carcinoma, HCC) [12]. Вважають, що дуже важливим є пошук прогностичних факторів (предикторів) агресивності хвороби; формування фіброзу при хронічному гепатиті С прискорюють особливості вірусу (наприклад, генотип 3 HCV), а також ряд факторів хазяїна, як модифікованих, так і немодифікованих (вживання алкоголю, пригнічення імунних механізмів, змішана інфекція з ВІЛ або з

гепатитом В, чоловіча стать, раса (неєвропейська), більш пізніший вік зараження, ожиріння, інсулінорезистентність, синдром перевантаження залізом тощо). Але окремо взятий клінічний маркер або тест не володіє високою прогностичною цінністю для даного конкретного хворого. Тому ведучі дослідники вважають, що важливо вивчити вплив генетичного поліморфізму людської популяції на розвиток печінкового фіброзу, включно і поліморфізм факторів росту.

Завдяки численним дослідженням, які дали можливість розробити модельні системи для вивчення ВГС, а також завдяки одержаним знанням, що стосуються будови ВГС і різноманітних функцій його структурних і неструктурних білків, з'явилась неоцінена можливість проводити саме такі експерименти, в яких перевіряється вплив на ВГС різних препаратів і окремих речовин як в організмі, так і в умовах *in vitro*. На сьогодні є великі досягнення безінтерференової терапії ВГС, що належить до генотипів 1a, 1b та 3 (при можливості вилікування 95–99%), але ці досягнення для більшості людей не мають цінності через низьку доступність дуже дорогого лікування. Тому необхідно продовжити пошуки інших терапевтичних підходів, виходячи з нових знань, отриманих в експериментальних умовах.

Входження ВГС в клітину представляє собою перший етап зараження і реплікації, відразу ж є важливою мішенню для противірусної терапії [13]. Одержання багатьох типів інфекційних псевдочастинок HCV (HCV pseudoparticles, HCVpps) і одержання вірусних частинок в клітинних культурах (так звані cell culture-derived HCV=HCVccs), а також вдаль зараження вірусом малих тварин допомагає ідентифікувати фактори хазяїна, які беруть участь у входженні HCV в клітину. Цей етап вірусного циклу представляє собою високо впорядкований процес, в якому приймають участь декілька молекул, що знаходяться на поверхні клітини. Проникнення вірусу в клітину (virus entry) являє собою процес, що відбувається через погоджену взаємодію між поверхневими глікопротеїнами E1 і E2, та чотирма клітинними факторами входження; це CD81 (кластери диференціації, рецепторів клітини-хазяїна для входу вірусу, рецепторів), скавенджер-рецептор В типу 1 (scavenger receptor B type I, SR-BI), окклюдин (occludin, OCLD) і клаудин (claudin, CLDN1).

Глікопротеїн E2 зв'язується з CD81 та з SR-BI, а антитіла, які приєднуються до висококонсервативних послідовностей E2 (412–423), володіють високою здатністю до нейтралізації безлічі генотипів ВГС. Однозначно доказано пряме прикріплення частинки HCV до клітинного рецептору CD81 [13, 18]. Воно викликає активацію EGFR, і встановлено, що процес цей відбувається без участі CLDN1. Коли CD81 приєднується до EGFR, відбувається інтерналізація утвореного комплексу, яка залежить від EGFR. Інгібітори EGFR-кінази блокують інфекцію HCV завдяки інтерналізації EGFR, а не внаслідок регуляторного пригнічення каскаду всіх наступних сигнальних реакцій. Всі автори підтверджують, що рецептор CD81 інтерналізується разом з EGFR. Здається, інтерналізація йде через ліпідні структури клітини (її так звані «ліпідні плоти», lipid rafts) [13, 18].

Дуже цікаві результати одержані в досліді з інгібітором ерлотинібом, коли *in vitro* вивчали значення того моменту

(time of addition experiment), в який треба активувати рецептор. Виявилось, що активація рецептора повинна відбуватися до того, як відбудеться ендоцитоз, опосередкований клатрином (clathrin-mediated endocytosis). Цікаво, що зв'язування частинок HCVpp з гепатоцитами викликає активацію рецепторів при температурі +4 °C, тобто при тій температурі, при якій ендоцитоз проходити не повинен. Хоча показано, що ерлотиніб успішно гальмує входження в клітину частинок HCVpp типу Con1/C3 і Jc1, виявилось, що він менш ефективний при дослідженні на інших частинках HCVpp. Дослідники продовжують цікавитися різницями між HCVpp і HCVcc, і з'являється все більше даних про те, що ці частинки неоднаковим чином входять в клітину. При цьому в обох випадках не однакова субклітинна локалізація складання частинок і структурного глікопротеїна, який зв'язаний з віріоном. Крім того, HCVcc порівняно з HCVpp виявилось чутливим до інгібіторів ще одного фактора, який бере участь у входженні HCV в клітину – до інгібіторів фактора захоплення холестерину (Niemann-Pick C1-like 1, NPC1L1, cholesterol uptake factor) [13, 14].

При докладному вивченні HCV-інфекції з'ясувалося також, що після зараження в розвиток інфекційного процесу включаються і деякі інші фактори; можливо, ці фактори не ті самі в різних умовах і при зараженні різних клітин, а також при внесенні в культури різних видів частинок HCVpp і HCVcc. Наприклад, в заражених гепатоцитах порівняно з незараженими в 23 рази зростає експресія м-РНК, кодуєючої нетрин-1 (netrin-1); це зі свого боку веде до збільшення вірусного навантаження на клітину – зростання числа вірусних геномів, а разом із зростанням вірусного навантаження, що особливо важливо, підвищується також і інфекційність новоутворених віріонів. Оскільки із даних загальної вірусології давно вже відома роль поверхневих глікопротеїнів в інфікованих клітинах (а також їх роль у виході новоутворених віріонів із клітини), то цілком імовірно, що під дією нетрину-1 відбувається суттєво важливе структурування молекул, що знаходяться на клітинній поверхні. Проникання HCV в ще не заражені клітини відбувається при блокуванні інтерналізації EGFR, а кількість цього ко-фактора на клітинній поверхні додатково збільшується. Показано, що нетрин-1 при цьому, звичайно ж, активується (тобто фосфорилується).

Інгібування PKC веде до помірного пригнічення проникнення вірусу в клітину; це погоджується з даними про те, що активація PKC, опосередкована форболовим ефіром (phorbol ester), підсилює входження HCVpp. Входження HCVcc не гальмувалося під дією фарнезил-тіосаліцилової кислоти (салирасиба) (farnesyl thiosalicylic acid, salirasib), антагоніста Ras, який зараз перевіряють в клінічних випробуваннях у випадках раку підшлункової залози і немілоклітинного раку легенів (non-small-cell lung cancer). Хоч показано, що ерлотиніб або EGFR-специфічні siPHK призводять приблизно до двократного зниження злиття клітин (cell-cell fusion assay), мова не йде про повне заторможення проникнення вірусу під дією ерлотиніба. Таким чином, EGFR може бути важливим для проникнення вірусу в клітину не лише при злитті ендосом.

Показано, що інтерналізація EGFR є ключовою для проникнення вірусу гепатиту С (ВГС) у клітину. Ліганди рецептора, такі як EGF і TGF- α , індуюють інтерналізацію EGFR, що прискорює початкові етапи проникнення HCVcc (з 0 до 30 хв після інфікування). При цьому EGF виявляє вищу ефективність, імовірно через свою значно вищу (приблизно в 20 разів) афінність до EGFR порівняно з TGF- α .

Ліганди EGFR викликають переміщення CD81 та EGFR з плазматичної мембрани до внутрішньоклітинних везикул. Інтерналізацію CD81 можуть також викликати інші фактори, такі як церамід і сам вірус. Це дозволяє припустити, що EGFR-залежний ендоцитоз пов'язаний з механізмом захоплення CD81 [14, 18].

Конфокальна мікроскопія показала ко-локалізацію CD81 і EGFR після зв'язування ВГС з клітиною. Проте самі ліганди EGFR не є критичними для інфікування, оскільки антитіла (LAI, цетуксимаб і D1.5), що блокують зв'язування EGFR з лігандами, не впливають на ефективність проникнення HCVpp чи HCVcc. Навпаки, обробка цими антитілами стимулює ендоцитоз EGFR і сприяє входженню HCVcc у клітину, що свідчить про те, що інтерналізація рецептора може відбуватись і без активації кінрази EGFR [15, 16]. Результати різних досліджень дещо розходяться: зокрема, Лупбергер виявив інгібуючий ефект LAI на інфікування, тоді як Діао з колегами цього не спостерігали. Однак саме дослідження Діао підтверджують, що CD81 є критичним для EGFR-опосередкованої відповіді, спричиненої ВГС. Це видно з кількох фактів: антитіло AP33, яке блокує зв'язування білка E2 ВГС з CD81, також блокує активацію EGFR; придушення експресії CD81 знижує EGFR-активацію, хоча рівень самого EGFR не змінюється; стимуляція клітин TGF- α або перехресне зв'язування CD81 також активують інтерналізацію комплексу CD81-EGFR [17, 18].

CD81 опосередковано активує EGFR, сприяючи проникненню HCV у клітину [18]. ВГС еволюційно пристосувався використовувати EGFR-опосередковану інтерналізацію для пришвидшення проникнення у клітину. Після початкової взаємодії з рецептором ліпопротеїнів низької щільності (LDL-R), GAGs та SR-B1, вірус передається до CD81, який у комплексі з CLDN1 активує EGFR і спричиняє інтерналізацію всієї структури. Є припущення, що перехресне зв'язування CD81 може сприяти димеризації EGFR без участі лігандів, ініціюючи захоплення вірусу. Крім того, SR-B1-опосередковане захоплення HDL також залучає EGFR-активацію, підкреслюючи центральну роль цього рецептора в процесі інфекції. Таким чином, ВГС використовує природні сигнальні та ендоцитозні механізми клітин для власного розповсюдження [18].

Дослідження на трансгенних мишах показали, що коровий білок HCV відіграє ключову роль у гепатоканцерогенезі [12, 18]. *In vitro* це сприяло проліферації клітин гепатоми людини шляхом активації шляху MAPK/ERK (mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinase) через регуляцію транскрипції TGF- α за допомогою ядерного фактора «підсилювача легкого ланцюга каппа» активованих В-клітин (NF- κ B) [19]. Цікаво, що зв'язування частинок HCV з гепатоцитами людини викликало активацію

EGFR. Вважається, що проникнення ВГС залежить від утворення ко-рецепторного комплексу між CD81 і клаудином-1 на мембрані клітини-господаря. *In vitro* було показано, що ліганди EGFR, які підвищують швидкість проникнення HCV, індуюють інтерналізацію та ко-локалізацію EGFR із CD81, але не з клаудином-1. Показано, що інгібітори EGFR-кінрази є успішними інгібіторами HCV-інфекції, запобігаючи ендоцитозу EGFR, тоді як інгібування зв'язування ліганду EGFR або сигнальних шляхів EGFR не впливає на проникнення HCV [18, 20]. Механічно було показано, що EGFR регулює проникнення HCV, активуючи сигнальний шлях EGFR/Shc/Grb2/вірусного гомолога онкогену саркоми щура Харві (HRas). Крім того, EGFR Ras/MEK/ERK призвело до активації MAPK-взаємодіючої серин/треонін-кінрази 1 (MKNK1), яка була ідентифікована як фактор-хазяїн у проникненні ВГС [14, 20]. Цікаво, що неструктурний білок NS5A HCV послаблював передачу сигналів EGFR шляхом зміни профілю транспортування EGFR і був здатний блокувати деградацію EGFR [15, 21]. Слід зазначити, що також було продемонстровано, що жовчні кислоти відіграють роль в активації EGFR під час вірусної інфекції. Жовчні кислоти сприяли реплікації HCV через активацію сигналів EGFR і ERK в інфікованих клітинах, тоді як інгібування EGFR і ERK (extracellular signal-regulated kinase) могло послабити реплікацію вірусу. Крім того, було показано, що IFN- α пригнічує проникнення HCV шляхом погіршення опосередкованої EGFR взаємодії CD81-claudin-1 [22, 23]. В інфікованих клітинах ерлотиніб синергізує з IFN- α , щоб порушити реплікацію HCV [24, 25]. Ці дослідження підкреслюють важливу роль EGFR під час проникнення HCV у клітину-мішень і припускають, що інгібітори EGFR успішно стримують проникнення вірусу та реплікацію вірусу.

Було багато різних спроб змодельовати рак печінки людини у мишей шляхом експресії компонентів HBV. Вважається, що ген і білок HBV x беруть участь у патогенезі гепатоцелюлярної карциноми, спричиненої HBV, але основні механізми неясні. Хоча ген HBV x часто інтегрується в клітинну ДНК під час гепатоканцерогенезу, протеїн HBV x сприяє прогресуванню клітинного циклу, інактивує негативні регулятори росту та пригнічує гени-супресори пухлини [26, 29]. У клітинах гепатоми людини експерименти з трансфекції з використанням векторів експресії HBV x продемонстрували, що продукт гена x здатний індукувати надмірну експресію EGFR [27]. Крім того, було показано, що ділянка енхансера-x сприяє злоякісним змінам клітин печінки у носіїв HBV через активацію специфічних генів, таких як EGFR [26, 28]. До того ж, було показано, що трансгенні миші, які експресують білок HBV x, мають більшу ймовірність розвитку індукованого канцерогеном ГЦК [30]. У нещодавньому дослідженні HBV-кодований протеїн опосередковано знижував експресію EGFR у клітинах НСС через мікроРНК-7, що призвело до зниження швидкості росту цих клітин. Відновлення експресії EGFR дозволило відновити швидкість росту [30].

Під час захворювання надмірна експресія TGF- α , здається, пов'язана з регенерацією в гепатоцитах гепатитів, пошкоджених поверхневим антигеном гепатиту В (HBsAg). Тривала експресія TGF- α може спричинити дисплазію і, нарешті, гепатоканцерогенез

[31, 32]. У новій мишачій моделі гепатиту В було виявлено, що EGFR посилено регулюється на внутрішньопечінкових регуляторних Т-клітинах (Treg), що зробило їх більш імуносупресивними та більш потужними у стримуванні противірусної активності, опосередкованої CD8⁺ Т-клітинами, що призвело до більш високого навантаження HBV на гепатоцити [33]. Крім того, AP значно посилювався в печінці, інфікованій HBV. *In vitro* AR сприяв імуносупресивній активності EGFR-позитивних Tregs шляхом пригнічення виробництва противірусних компонентів у CD8⁺ Т-клітинах [20]. Таким чином, передбачається, що система EGFR сприяє імунній толерантності та ампліфікації вірусу після інфікування HBV.

Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) є другою провідною причиною смерті від раку в усьому світі, тоді як у більш розвинених країнах вона є шостою причиною смерті від раку. ГЦК менш поширений у жінок, ніж у чоловіків [34]. Крім інфікування вірусами гепатиту В (HBV) і гепатиту С (HCV), інші фактори ризику раку печінки в західних країнах включають ожиріння, діабет II типу, цироз печінки, пов'язаний із вживанням алкоголю, і неалкогольну хворобу печінки, включаючи НАСГ [36–39].

EGFR надмірно експресується в тканині печінки людини та ГЦК [40, 41]. Надмірна експресія EGFR спостерігається у 68% випадків ГЦК людини, що корелює з агресивними пухлинами, метастазами та поганою виживаністю пацієнтів [42–44]. Надекспресія лігандів EGFR TGF- α , EGF, HB-EGF, AR і BTC, а також ADAM17 теж спостерігалася в клітинах і тканинах пухлин печінки людини [40, 41, 45]. Цікаво, що функціональний поліморфізм гена EGF був пов'язаний з підвищеним ризиком ГЦК у пацієнтів з цирозом печінки. Цікаво, що, оскільки ГЦК частіше зустрічається у чоловіків, ніж у жінок, частота надекспресії EGFR у чоловіків може бути пов'язана з підкласом ГЦК із полісомією хромосоми 7 [46].

Вищу щільність мікросудин спостерігали у зразках пацієнтів з ГЦК з EGFR-позитивними пухлинними ендотеліальними клітинами. Експресія EGFR в ендотеліальних клітинах пухлини корелювала з експресією BTC в клітинах пухлини, що свідчить про паракринну передачу сигналів [45]. Інше дослідження може показати, що при ГЦК та хронічних захворюваннях печінки EGFR переважно локалізується в синусоїдальних ендотеліальних клітинах [47]. Однак немає звітів про експресію EGFR в ендотеліальних клітинах здорової печінки.

Важливо, що з'явилася інформація про те, що деякі флавоноїди є інгібіторами тирозинкіназної активності – нові EGFR інгібітори. В роботах останніх років [48–50] повідомляється, що поліфеноли різних структурних класів впливають на активність EGFR [51]. Проте деякі з цих досліджень проводилися в безклітинних системах [49–51]. При дослідженні було розглянуто питання, чи ці інгібуючі ефекти мають відношення до інтактних клітин, чи є ефект специфічним для мішені. Ефективне інгібування рецепторного фосфорилування призводить до пригнічення подальшого MAPK-каскаду. Таким чином, було досліджено, чи відбивається вплив на рецептор, зниженням активності RTK. Було виявлено, що дельфінідин ефективно пригнічує фосфорилування EGFR у клітинах

HT29 і A431, показуючи, що потужні інгібуючі властивості не обмежуються ізолюваним препаратом рецептора. Крім того, дельфінідин був ідентифікований як потужний інгібітор рецептора ErbB2, що зменшує фосфорилування рецептора ErbB2 у клітинах A431 у тому ж діапазоні концентрацій, що й для EGFR. Рецептор ErbB2 діє переважно як партнер EGF-стимульованого EGFR, що призводить до утворення активного гетеродимера ErbB2 EGFR [50]. Стосовно статусу фосфорилування дельфінідин не розрізняв EGFR і рецептор ErbB2, що вказує на відсутність специфічності. Однак, щоб вплинути на статус фосфорилування обох рецепторів, дельфінідин може або діяти як подвійний інгібітор, націлюючись на кожен з рецепторів, або впливати насамперед на EGFR, що призводить до пригнічення фосфорилування рецептора ErbB2 шляхом інгібування послідовності кросфосфорилування [52]. Дослідження активності рецептора ErbB2 зі специфічним інгібітором EGFR AG1478 та інгібітором ErbB2 AG879 окремо та в комбінації показали, що в застосованих клітинних лініях дійсно присутній гетеродимер EGFR-ErbB2. В сигнальному каскаді дельфінідин істотно пригнічував активність ERK1/2 без переваги однієї ізоформи ERK. Порівняно з впливом на EGFR, дельфінідин був менш потужним щодо пригнічення активності ERK1/2. Отже, окрім впливу на EGFR, слід враховувати додаткові потенційно компенсуючі клітинні ефекти дельфінідину. Діапазон концентрацій, що призводить до значного зниження фосфорилування ERK1/2, відповідає попереднім висновкам про пригнічення фосфорилування подальшого фактора транскрипції Ets-подібної кінази 1 (ELK-1) дельфінідин, виміряним в аналізі репортерного гена [51]. На відміну від дельфінідину, його метоксирований аналог мальвідин не виявляв інгібуючої дії на аутофосфорилування EGFR та/або рецептора ErbB2 в інтактних клітинах. Ці результати узгоджуються з попередніми дослідженнями впливу мальвідину на активність PTK EGFR у безклітинній тестовій системі, показуючи, що в межах класу антоціанідинів сусідні гідроксильні групи є необхідною умовою для потужного інгібування EGFR [50, 51]. Однак, незважаючи на те, що мальвідин не впливав на розташовані вище RTK, раніше було показано потужне пригнічення активності кіназ ERK1/2 [52]. Таким чином, спокусливо припустити, що ефективне пригнічення фосфорилування ERK1/2 мальвідин є результатом інтерференції з перехресними сигнальними шляхами, такими як, наприклад, шлях 39,59-циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Раніше повідомлялося про флавонол кверцетин як інгібітор активності PTK EGFR [48, 50]. З флавоноїдів, кверцетин продемонстрував найпотужніші інгібуючі властивості щодо статусу фосфорилування EGFR у клітинах HT29. Було виявлено, що потужне інгібування фосфорилування EGFR кверцетином пов'язане з ефективним пригніченням активності подальших MAP-кіназ ERK1/2. Ці дані вказують на те, що в клітинах HT29 кверцетин вдається знижувати активність сигнального каскаду EGFR-MAPK, але, очевидно, з втратою його ефективності. Дослідники спостерігали лише незначний вплив на активність EGFR у клітинах A431 до 200 мкМ [48], що свідчить про специфічність клітинного типу. Однак у підході репортерного гена в клітинах A431 повідомлялося

про зниження фосфорилування фактора транскрипції ELK-1 під час обробки кверцетином [50]. Цікаво, що в клітинах A431 кверцетин також має лише незначні інгібуючі властивості щодо активності рецептора ErbB2.

Результати в клітинах A431 вказують на те, що кверцетин впливає на альтернативні вихідні сигнальні елементи, відповідальні за пригнічення активності ERK1/2, вимірної як фосфорилування ELK-1. Катехін зеленого чаю EGCG неодноразово описувався як потужний інгібітор активності EGFR в ізольованих тест-системах, а також в інтактних клітинах [51]. Обробка клітин A431 EGCG зменшує залежне від концентрації автофосфорилування EGFR (70–80% інгібування при 200 мкМ, [51, 52]). У клітинах A431 фосфорилування рецептора ErbB2 також значно пригнічувалося EGCG, хоча й менш ефективно порівняно з дельфінідіном. Поліфеноли представляють широкий спектр сполук у нашому раціоні та зустрічаються в основному як глікозиди. Схоже, що біодоступність різних поліфенолів сильно відрізняється, і найпоширеніші поліфеноли в нашому раціоні не обов'язково мають найкращий профіль біодоступності. Глікозиди дельфінідину виявляються в низьких концентраціях як неметаболізовані форми в плазмі, тоді як лише невеликі кількості метаболітів і не можна визначити аглікон дельфінідину [52]. Через незадовільні загальні показники відновлення, які все ще характерні для досліджень біодоступності антоціанів, не можна виключити, що системна біодоступність може бути недооцінена [51, 52]. Але, навіть якщо взяти до уваги деяку недооцінку рівнів у плазмі, видається малоімовірним, що системні концентрації дельфінідину будуть досягнуті, достатні для ефективного інгібування EGFR та рецептора ErbB2.

Отже, численні дослідження властивостей пухлин та пухлинних маркерів у лабораторних і клінічних умовах, а також накопичення знань про їхню взаємодію, привели дослідників до висновку, що інформація про ці маркери може бути корисною для прогнозування перебігу та результатів пухлинного процесу. Індивідуалізація лікування повинна складатися з оцінки ролі маркерів. Лабораторні дослідження можуть відігравати важливу роль у розробці нових протипухлинних та противірусних препаратів, здатних підвищити ефективність терапії. Водночас наведені дані демонструють, наскільки складним є цей процес: науковці стикаються з численними перешкодами, зокрема через високу здатність вірусу до адаптації та несподівані супровідні механізми, що виникають у конкретних біологічних системах взаємодії вірусу з клітиною.

Література

- Carpenter G. Epidermal growth factor: biology and receptor metabolism. *J Cell Sci Suppl.* 1985;3:1–9. doi: 10.1242/jcs.1985.supplement.3.1. PMID: 3011818.
- Dassonville O., Bozec A., Fischel J. L., Milano G. EGFR targeting therapies: monoclonal antibodies versus tyrosine kinase inhibitors. Similarities and differences. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007 Apr;62(1):53–61. doi: 10.1016/j.critrevonc.2006.12.008. Epub 2007 Feb 26. PMID: 17324578.
- Carpenter G., Wahl M. I. The Epidermal Growth Factor Family. In: Sporn M.B., Roberts A.B. (eds) *Peptide Growth Factors and Their Receptors I. Handbook of Experimental Pharmacology*, vol 95 (1), p. 69–171. Springer, Berlin, Heidelberg; 1990. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-642-49295-2_4
- Singh J. C., Mamtani A., Barrio A., Morrow M., Sugarman S., Jones L. W., Yu A. F., Argolo D., Smyth L. M., Modi S., Schweber S., Boafu C., Patil S., Norton L., Baselga J., Hudis C. A., Dang C. Pathologic Complete Response with Neoadjuvant Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel with Trastuzumab and Pertuzumab in Patients with HER2-Positive Early Stage Breast Cancer: A Single Center Experience. *Oncologist.* 2017 Feb;22(2):139–143. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0268. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28167568; PMCID: PMC5330708.
- Li M., Wang Y., Li M., Wu X., Setrerrahmane S., Xu H. Integrins as attractive targets for cancer therapeutics. *Acta Pharm Sin B.* 2021 Sep;11(9):2726–2737. doi: 10.1016/j.apsb.2021.01.004. Epub 2021 Apr 10. PMID: 34589393; PMCID: PMC8463276.
- Le Du F., Diéras V., Curigliano G. The role of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of HER2+ metastatic breast cancer. *Eur J Cancer.* 2021 Sep;154:175–189. doi: 10.1016/j.ejca.2021.06.026. Epub 2021 Jul 16. Erratum in: *Eur J Cancer.* 2021 Nov;158:255. doi: 10.1016/j.ejca.2021.09.020. PMID: 34280871.
- Moradpour Z., Barghi L. Novel Approaches for Efficient Delivery of Tyrosine Kinase Inhibitors. *J Pharm Pharm Sci.* 2019;22(1):37–48. doi: 10.18433/jpps29891. PMID: 30636671.
- Dassonville O., Bozec A., Fischel J. L., Milano G. EGFR targeting therapies: monoclonal antibodies versus tyrosine kinase inhibitors. Similarities and differences. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007 Apr;62(1):53–61. doi: 10.1016/j.critrevonc.2006.12.008. Epub 2007 Feb 26. PMID: 17324578.
- Dowling G. P., Daly G. R., Keelan S., Boland F., Toomey S., Hill A. D. K., Hennessy B. T. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Breast Cancer.* 2023 Dec;23(8):847–855.e2. doi: 10.1016/j.clbc.2023.09.005. Epub 2023 Sep 11. PMID: 37775347.
- Cruz da Silva E., Dontenwill M., Choulier L., Lehmann M. Role of Integrins in Resistance to Therapies Targeting Growth Factor Receptors in Cancer. *Cancers (Basel).* 2019 May 17;11(5):692. doi: 10.3390/cancers11050692. PMID: 31109009; PMCID: PMC6562376.
- Liang Y., Zhang T., Zhang J. Natural tyrosine kinase inhibitors acting on the epidermal growth factor receptor: Their relevance for cancer therapy. *Pharmacol Res.* 2020 Nov;161:105164. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105164. Epub 2020 Aug 23. PMID: 32846211.
- Badawy A. A., El-Hindawi A., Hammam O., Moussa M., Gabal S.
- Said N. Impact of epidermal growth factor receptor and transforming growth factor- α on hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis. *APMIS.* 2015 Oct;123(10):823–31. doi: 10.1111/apm.12431. Epub 2015 Aug 17. PMID: 26279457.
- Zona L., Lupberger J., Sidahmed-Adrar N., Thumann C., Harris H. J., Barnes A., Florentin J., Tawar R. G., Xiao F., Turek M., Durand S. C., Duong F. H., Heim M. H., Cosset F. L., Hirsch I., Samuel D., Brino L., Zeisel M. B., Le Naour F., McKeating J. A., Baumert T. F. HRas signal transduction promotes hepatitis C virus cell entry by triggering assembly of the host tetraspanin receptor complex. *Cell Host Microbe.* 2013 Mar 13;13(3):302–13. doi: 10.1016/j.chom.2013.02.006. PMID: 23498955.
- Kim S., Ishida H., Yamane D., Yi M., Swinney D. C., Fong S., Lemon S. M. Contrasting roles of mitogen-activated protein kinases in cellular entry and replication of hepatitis C virus: MKNK1 facilitates cell entry. *J Virol.* 2013 Apr;87(8):4214–24. doi: 10.1128/JVI.00954-12. Epub 2013 Jan 30. PMID: 23365451; PMCID: PMC3624358.
- Mankouri J., Griffin S., Harris M. The hepatitis C virus non-structural protein NS5A alters the trafficking profile of the epidermal growth factor receptor. *Traffic.* 2008 Sep;9(9):1497–509. doi: 10.1111/j.1600-0854.2008.00779.x. Epub 2008 Jun 9. PMID: 18547392.
- Igloi Z., Kazlauskas A., Saksela K., Macdonald A., Mankouri J., Harris M. Hepatitis C virus NS5A protein blocks epidermal growth factor receptor degradation via a proline motif- dependent interaction. *J Gen Virol.* 2015 Aug;96(8):2133–2144. doi: 10.1099/vir.0.000145. Epub 2015 Apr 13. PMID: 25872741; PMCID: PMC4681064.
- Lupberger J., Zeisel M. B., Xiao F., Thumann C., Fofana I., Zona L., Davis C., Mee C. J., Turek M., Gorge S., Royer C., Fischer B., Zahid M. N., Lavillette D., Fresquet J., Cosset F. L., Rothenberg S. M., Pietschmann T., Patel A. H., Pessaux P., Doffoël M., Raffelsberger W., Poch O., McKeating J. A., Brino L., Baumert T. F. EGFR and EphA2 are host factors for hepatitis C virus entry and possible targets for antiviral therapy. *Nat Med.* 2011 May;17(5):589–95. doi: 10.1038/nm.2341. Epub 2011 Apr 24. PMID: 21516087; PMCID: PMC3938446.
- Diao J., Pantua H., Ngu H., Komuves L., Diehl L., Schaefer G., Kapadia S. B. Hepatitis C virus induces epidermal growth factor receptor activation via CD81 binding for viral internalization and entry. *J Virol.* 2012 Oct;86(20):10935–49. doi: 10.1128/JVI.00750-12. Epub 2012 Aug 1. PMID: 22855500; PMCID: PMC3457153.

20. Shehata F., Abdel Monem N., Sakr M., Kasem S., Balbaa M. Epidermal growth factor, its receptor and transforming growth factor- β 1 in the diagnosis of HCV-induced hepatocellular carcinoma. *Med Oncol*. 2013;30(3):673. doi: 10.1007/s12032-013-0673-x. Epub 2013 Aug 3. PMID: 23912699.
21. Pei R., Chen H., Lu L., Zhu W., Beckebaum S., Cicinnati V., Lu M., Chen X. Hepatitis C virus infection induces the expression of amphiregulin, a factor related to the activation of cellular survival pathways and required for efficient viral assembly. *J Gen Virol*. 2011 Oct;92(Pt 10):2237–2248. doi: 10.1099/vir.0.032581-O. Epub 2011 Jun 8. PMID: 21653755.
22. Tanaka N., Moriwa K., Kiyosawa K., Koike K., Gonzalez F. J., Aoyama T. PPARalpha activation is essential for HCV core protein-induced hepatic steatosis and hepatocellular carcinoma in mice. *J Clin Invest*. 2008 Feb;118(2):683–94. doi: 10.1172/JCI33594. PMID: 18188449; PMCID: PMC2176192.
23. Mahmoudvand S., Shokri S., Taherkhani R., Farshadpour F. Hepatitis C virus core protein modulates several signaling pathways involved in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2019 Jan 7;25(1):42–58. doi: 10.3748/wjg.v25.i1.42. PMID: 30643357; PMCID: PMC6328967.
24. Meyer K., Kwon Y. C., Liu S., Hagedorn C. H., Ray R. B., Ray R. Interferon- α inducible protein 6 impairs EGFR activation by CD81 and inhibits hepatitis C virus infection. *Sci Rep*. 2015 Mar 11;5:9012. doi: 10.1038/srep09012. PMID: 25757571; PMCID: PMC4355636.
25. Baghdadi I., Abu Ella K., El Shaaraway A., Elshayeb E., El-Rebey H. S., El Hoseny M., Naguib M., Nada A. Genetic Polymorphism of Epidermal Growth Factor Gene as a Predictor of Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis C Cirrhotic Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020 Jul 1;21(7):2047–2053. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.7.2047. PMID: 32711431; PMCID: PMC7573408.
26. Winkler E. S., Shrihari S., Hykes B. L. Jr., Handley S. A., Andhey P. S., Huang Y. S., Swain A., Droit L., Chebrolu K. K., Mack M., Vanlandingham D. L., Thackray L. B., Cella M., Colonna M., Artyomov M. N., Stappenbeck T. S., Diamond M. S. The Intestinal Microbiome Restricts Alphavirus Infection and Dissemination through a Bile Acid-Type I IFN Signaling Axis. *Cell*. 2020 Aug 20;182(4):901–918.e18. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.029. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32668198; PMCID: PMC7483520.
27. Kew M. C. Hepatitis B virus x protein in the pathogenesis of hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jan;26 Suppl 1:144–52. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06546.x. PMID: 21199526.
28. Wei Y., Neuveut C., Tiollais P., Buendia MA. Molecular biology of the hepatitis B virus and role of the X gene. *Pathol Biol (Paris)*. 2010 Aug;58(4):267–72. doi: 10.1016/j.patbio.2010.03.005. Epub 2010 May 18. PMID: 20483545.
29. Mathew S., Abdel-Hafiz H., Raza A., Fatima K., Qadri I. Host nucleotide polymorphism in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2016 Apr 8;8(10):485–98. doi: 10.4254/wjh.v8.i10.485. PMID: 27057306; PMCID: PMC4820640.
30. Yu D. Y. Relevance of reactive oxygen species in liver disease observed in transgenic mice expressing the hepatitis B virus X protein. *Lab Anim Res*. 2020 Feb 26;36:6. doi: 10.1186/s42826-020-00037-1. PMID: 32206612; PMCID: PMC7081669.
31. Chen Y. J., Chien P. H., Chen W. S., Chien Y. F., Hsu Y. Y., Wang L. Y., Chen J. Y., Lin C. W., Huang T. C., Yu Y. L., Huang W. C. Hepatitis B Virus-Encoded X Protein Downregulates EGFR Expression via Inducing MicroRNA-7 in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:682380. doi: 10.1155/2013/682380. Epub 2013 Jun 11. PMID: 23840262; PMCID: PMC3693120.
32. Altinel K., Hashimoto K., Wei Y., Neuveut C., Gupta I., Suzuki A. M., Dos Santos A., Moreau P., Xia T., Kojima S., Kato S., Takikawa Y., Hidaka I., Shimizu M., Matsuura T., Tsubota A., Ikeda H., Nagoshi S., Suzuki H., Michel M. L., Samuel D., Buendia M. A., Faivre J., Carninci P. Single-Nucleotide Resolution Mapping of Hepatitis B Virus Promoters in Infected Human Livers and Hepatocellular Carcinoma. *J Virol*. 2016 Nov 14;90(23):10811–10822. doi: 10.1128/JVI.01625-16. PMID: 27681123; PMCID: PMC5110153.
33. Tantiwetueangdet A., Panvichian R., Sornmayura P., Sueangoen N., Leelaudomlapi S. Reduced HBV cccDNA and HBsAg in HBV-associated hepatocellular carcinoma tissues. *Med Oncol*. 2018 Aug 16;35(10):127. doi: 10.1007/s12032-018-1191-7. PMID: 30116916; PMCID: PMC6097024.
34. Dai K., Huang L., Chen J., Yang L., Gong Z. Amphiregulin promotes the immunosuppressive activity of intrahepatic CD4⁺ regulatory T cells to impair CD8⁺ T-cell immunity against hepatitis B virus infection. *Immunology*. 2015 Mar;144(3):506–517. doi: 10.1111/imm.12400. PMID: 25298208; PMCID: PMC4557687.
35. Divella R., Daniele A., Gadaleta C., Tufaro A., Venneri M. T., Paradiso A., Quaranta M. Circulating transforming growth factor- β and epidermal growth factor receptor as related to virus infection in liver carcinogenesis. *Anticancer Res*. 2012 Jan;32(1):141–5. PMID: 22213299.
36. Lupberger J., Duong F. H., Fofana I., Zona L., Xiao F., Thumann C., Durand S. C., Pessaux P., Zeisel M. B., Heim M. H., Baumert T. F. Epidermal growth factor receptor signaling impairs the antiviral activity of interferon- α . *Hepatology*. 2013 Oct;58(4):1225–35. doi: 10.1002/hep.26404. Epub 2013 Sep 5. PMID: 23519785.
37. Li W., Liang H., Wang W., Liu J., Liu X., Lao S., Liang W., He J. Global cancer statistics for adolescents and young adults: population based study. *J Hematol Oncol*. 2024 Oct 21;17(1):99. doi: 10.1186/s13045-024-01623-9. PMID: 39434099; PMCID: PMC11492650.
38. McGlynn K. A., Petrick J. L., El-Serag H. B. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2021 Jan;73 Suppl 1(Suppl 1):4–13. doi: 10.1002/hep.31288. Epub 2020 Nov 24. PMID: 32319693; PMCID: PMC7577946.
39. Forner A., Reig M., Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1301–1314. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2. Epub 2018 Jan 5. PMID: 29307467.
40. Casper C., Fitzmaurice C. Infection-related cancers: prioritising an important and eliminable contributor to the global cancer burden. *Lancet Glob Health*. 2016 Sep;4(9):e580–1. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30169-3. Epub 2016 Jul 25. PMID: 27470175.
41. Bertuccio P., Turati F., Carioli G., Rodriguez T., La Vecchia C., Malvezzi M., Negri E. Global trends and predictions in hepatocellular carcinoma mortality. *J Hepatol*. 2017 Aug;67(2):302–309. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.011. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28336466.
42. Qiao Q., Zhang J., Wang W., Li Q. Over expression of transforming growth factor- α and epidermal growth factor receptor in human hepatic cirrhosis tissues. *Hepatogastroenterology*. 2008 Jan-Feb;55(81):169–72. PMID: 18507100.
43. Sanders J. M., Wampole M. E., Thakur M. L., Wickstrom E. Molecular determinants of epidermal growth factor binding: a molecular dynamics study. *PLoS One*. 2013;8(1):e54136. doi: 10.1371/journal.pone.0054136. Epub 2013 Jan 24. PMID: 23382875; PMCID: PMC3554757.
44. Pannain V. L., Morais J. R., Damasceno-Ribeiro O., Avancini-Alves V. Transforming growth factor α immunoreactivity. A study in hepatocellular carcinoma and in non-neoplastic liver tissue. *Ann Hepatol*. 2012 Jul-Aug;11(4):495–9. PMID: 22700631.
45. Shi J. H., Guo W. Z., Jin Y., Zhang H. P., Pang C., Li J., Line P. D., Zhang S. J. Recognition of HER2 expression in hepatocellular carcinoma and its significance in postoperative tumor recurrence. *Cancer Med*. 2019 Mar;8(3):1269–1278. doi: 10.1002/cam4.2006. Epub 2019 Feb 4. Erratum in: *Cancer Med*. 2021 Jan;10(1):435. doi: 10.1002/cam4.3567. PMID: 30714677; PMCID: PMC6434216.
46. Kim Y. I., Kim H. S., Park J. W. Higher Ratio of Serum Alpha-Fetoprotein Could Predict Outcomes in Patients with Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma and Normal Alanine Aminotransferase. *PLoS One*. 2016 Jun 15;11(6):e0157299. doi: 10.1371/journal.pone.0157299. PMID: 27304617; PMCID: PMC4909194.
47. Keng V. W., Sia D., Sarver A. L., Tschida B. R., Fan D., Alsinet C., Solé M., Lee W. L., Kuka T. P., Moriarty B. S., Villanueva A., Duguey A. J., Riordan J. D., Bell J. B., Silverstein K. A., Llovet J. M., Largaespada D. A. Sex bias occurrence of hepatocellular carcinoma in Poly7 molecular subclass is associated with EGFR. *Hepatology*. 2013 Jan;57(1):120–30. doi: 10.1002/hep.26004. Epub 2012 Oct 19. PMID: 22899566; PMCID: PMC3511635.
48. Rohr-Udilova N., Klinglmüller F., Seif M., Hayden H., Bilban M., Pinter M., Stolze K., Sieghart W., Peck-Radosavljevic M., Trauner M. Oxidative stress mediates an increased formation of vascular endothelial growth factor in human hepatocarcinoma cells exposed to erlotinib. *Oncotarget*. 2017 Jul 6;8(34):57109–57120. doi: 10.18632/oncotarget.19055. PMID: 28915658; PMCID: PMC5593629.
49. Fridrich D., Teller N., Esselen M., Pahlke G., Marko D. Comparison of delphinidin, quercetin and (-)-epigallocatechin-3-gallate as inhibitors of the EGFR and the ErbB2 receptor phosphorylation. *Mol Nutr Food Res*. 2008 Jul;52(7):815–22. doi: 10.1002/mnfr.200800026. PMID: 18618485.
50. Wang L., Song J., Liu A., Xiao B., Li S., Wen Z., Lu Y., Du G. Research Progress of the Antiviral Bioactivities of Natural Flavonoids. *Nat Prod Bioprospect*. 2020 Oct;10(5):271–283. doi: 10.1007/s13659-020-00257-x. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32948973; PMCID: PMC7500501.

51. Neamtu A. A., Maghiar T. A., Alaya A., Olah N. K., Turcus V., Pelea D., Totolici B. D., Neamtu C., Maghiar A. M., Mathe E. A Comprehensive View on the Quercetin Impact on Colorectal Cancer. *Molecules*. 2022 Mar 14;27(6):1873. doi: 10.3390/molecules27061873. PMID: 35335239; PMCID: PMC8953922.
52. Lambert J. D., Elias R. J. The antioxidant and pro-oxidant activities of green tea polyphenols: a role in cancer prevention. *Arch Biochem Biophys*. 2010 Sep 1;501(1):65–72. doi: 10.1016/j.abb.2010.06.013. Epub 2010 Jun 15. PMID: 20558130; PMCID: PMC2946098.
53. Jeong H., Phan A. N. H., Choi J. W. Anti-cancer Effects of Polyphenolic Compounds in Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor-resistant Non-small Cell Lung Cancer. *Pharmacogn Mag*. 2017 Oct-Dec;13(52):595–599. doi: 10.4103/pm.pm_535_16. Epub 2017 Nov 13. PMID: 29200719; PMCID: PMC5701397.

Відомості про авторів:

Жеребцова Е. М. — к. б. н., науковий співробітник ТОВ «НБК «Екофарм».
ORCID: 0009-0006-1445-2958

Трохимчук Т. Ю. — к. б. н., с. н. с. ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».
ORCID: 0009-0008-8208-0855

Архипова М. А. — к. б. н., с. н. с. ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».
ORCID: 0000-0001-5860-2870
E-mail: aniramovna@gmail.com

Дерябін О. М. — завідувач лабораторії Державний науково-контрольний інститут біотехнології і штамів мікроорганізмів.
ORCID: 0000-0001-5702-0190

Старосила Д. Б. — к. б. н., с. н. с. ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», завідувачка лабораторії ТОВ «НБК «Екофарм».
ORCID: 0000-0003-0210-2361

Григор'єва С. М. — к. мед. н., с. н. с. ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».
ORCID: 0009-0003-7560-6429

Васильченко О. В. — к. х. н., н. с. ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».
ORCID: 0000-0002-8631-6203

Рибалко С. Л. — д. мед. н., професор, завідувачка лабораторії ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».
ORCID: 0000-0002-1913-1380

Information about the authors:

Zherebtsova E. M. — PhD (Biology), Researcher, RPC "Ecopharm"
ORCID: 0009-0006-1445-2958

Trokhymchuk T. Yu. — PhD (Biology), Senior Researcher, L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases.
ORCID: 0009-0008-8208-0855

Arkhypova M. A. — PhD (Biology), Senior Researcher, L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases.
ORCID: 0000-0001-5860-2870

Deriabin O. M. — Head of Laboratory, State Scientific Control Institute of Biotechnology and Strains of Microorganisms.
ORCID: 0000-0001-5702-0190

Starosyla D. B. — PhD (Biology), Senior Researcher, L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, Head of Laboratory RPC "Ecopharm".
ORCID: 0000-0003-0210-2361

Hryhoriiieva S. M. — PhD (Medicine), Senior Researcher, L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases.
ORCID: 0009-0003-7560-6429

Vasylichenko O. V. — PhD (Chemistry), Researcher, L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases.
ORCID: 0000-0002-8631-6203

Rybalko S. L. — DSc (Medicine), Professor, Head of Laboratory, L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases.
ORCID: 0000-0002-1913-1380

Внесок у статтю:

Жеребцова Е. М. — написання основного тексту.

Трохимчук Т. Ю. — редагування тексту, обговорення результатів.

Архипова М. А. — ідея, аналіз джерел, координація підготовки.

Дерябін О. М. — генетична експертиза, науковий перегляд.

Старосила Д. Б. — концептуальний аналіз, міжнародний контекст, переклад.

Григор'єва С. М. — клінічний аналіз, рецензування огляду.

Васильченко О. В. — біохімічна експертиза, аналіз механізмів дії.

Рибалко С. Л. — наукове керівництво, концепція, редагування.

Authors' contributions:

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

Trokhymchuk T. Yu. — text editing, result discussion.

Arkhypova M. A. — conceptualization, literature analysis, coordination of preparation.

Deriabin O. M. — genetic expertise, scientific review.

Starosyla D. B. — conceptual analysis, international context, English translation.

Hryhoriiieva S. M. — clinical analysis, review of virology section.

Vasylichenko O. V. — biochemical expertise, mechanism analysis.

Rybalko S. L. — scientific supervision, concept, final editing.

ПРОТЕФЛАЗІД (СУПОЗИТОРІЇ) — ЕФЕКТИВНИЙ ДОСВІД ОХОРОНИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, УКРАЇНА

²Одеський національний медичний університет, Одеса, УКРАЇНА

³Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, УКРАЇНА

⁴Запорізька медична академія післядипломної освіти, Запоріжжя, УКРАЇНА

⁵Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Тернопіль, УКРАЇНА

⁶Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, УКРАЇНА

⁷ТОВ «НВК «Екофарм», Київ, УКРАЇНА

⁸Івано-Франківський медичний університет, Івано-Франківськ, УКРАЇНА

⁹ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», Київ, УКРАЇНА

¹⁰Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, УКРАЇНА

¹¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, УКРАЇНА

¹²КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини», Київ, УКРАЇНА

¹³Національний інститут раку, Київ, Україна

Резюме. У статті наведено систематизований огляд літератури та наукових публікацій за 10 років, що минули після реєстрації лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) в Україні. Проаналізовано сучасні дані щодо ефективності й безпечності застосування препарату у жінок репродуктивного віку з патологією шийки матки, зумовленою папіломавірусною інфекцією (ВПЛ). Представлено результати доклінічних і клінічних досліджень, які доводять пряму протівірусну дію препарату на ДНК-вмісні віруси, зокрема ВПЛ, а також його імуномодуючий та апоптозмодуючий ефекти. Визначено, що комплексне застосування ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі та супозиторії) дозволяє досягти високої частоти ерадикації вірусу, регресії диспластичних змін епітелію шийки матки, зниження частоти рецидивів і попередження розвитку неопластичних процесів. Особливо відзначено ефективність поєднання місцевої (супозиторії) та системної (краплі) терапії у пацієнток з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією I–II ступеня. Окремо розглянуто безпечність застосування препарату під час вагітності та перспективність його використання для органозберігаючої терапії у жінок дітородного віку. Узагальнені дані підтверджують доцільність впровадження лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) у клінічну практику як ефективного й безпечного засобу лікування і профілактики ВПЛ-інфекції та її ускладнень у жінок.

Ключові слова: жінки репродуктивного віку, ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі та супозиторії), ВПЛ, ПВІ, CIN I, CIN II, cervical cancer, профілактика, лікування.

V. V. Kaminsky¹, V. M. Zaporozhan², V. O. Benyuk³,
N. M. Voloshyna⁴, S. M. Heryak⁵, N. A. Godlevska⁶,
O. Y. Hrynevych^{3,7}, I. T. Kyshakevych⁸, A. G. Kornatska⁹,
V. G. Marichereda², V. O. Potapov¹⁰, V. I. Pirogova¹¹,
O. O. Revenko⁹, V. V. Sumenko¹², L. V. Suslikova¹²,
A. A. Sukhanova¹, V. S. Svintitskyi¹³, I. A. Usevych³,
M. N. Shalko¹

PROTEFLAZID (SUPPOSITORIES) — EFFECTIVE EXPERIENCE IN WOMEN'S REPRODUCTIVE HEALTH

¹Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, UKRAINE

²Odessa National Medical University, Odesa, UKRAINE

³Bogomolets National Medical University, Kyiv, UKRAINE

⁴Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education, Zaporizhzhia, UKRAINE

⁵Ternopil National Medical University named after I. Ya. Horbachevskyi, Ternopil, UKRAINE

⁶Vinnitsia National Medical University named after M. I. Pirogov, Vinnitsia, UKRAINE

⁷LLC "SPC "Ecopharm", Kyiv, UKRAINE

⁸Ivano-Frankivsk Medical University, Ivano-Frankivsk, UKRAINE

⁹SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, UKRAINE

¹⁰Dnipro State Medical University, Dnipro, UKRAINE

¹¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, UKRAINE

¹²Kyiv City Center for Reproductive and Perinatal Medicine, Kyiv, UKRAINE

¹³National Cancer Institute, Kyiv, UKRAINE

Resume. The article provides a systematic review of literature and scientific publications for 10 years that have passed since the registration of the drug PROTEFLAZID® (suppositories) in Ukraine. Modern data on the efficacy and safety of the drug in women of reproductive age with cervical pathology caused by papillomavirus infection (HPV) have been analyzed. The results of preclinical and clinical studies are presented, which prove the direct antiviral effect of the drug on DNA-containing viruses, in particular HPV, as well as its immunomodulatory and apoptosis-modulating effects. It has been determined that the complex use of PROTEFLAZID® (drops and suppositories) allows to achieve a high frequency of virus eradication, regression of dysplastic changes in the cervical epithelium, reducing the frequency of relapses and preventing the development of neoplastic processes. The effectiveness of a combination of local (suppositories) and systemic (drops) therapy in patients with cervical intraepithelial neoplasia of I–II degrees was especially noted. The safety of the drug during pregnancy and the prospects for its use for organ-preserving therapy in women of childbearing age are considered separately. The generalized data confirm the feasibility of introducing the drug PROTEFLAZID® (suppositories) into clinical practice as an effective and safe means of treatment and prevention of HPV infection and its complications in women. Key words: women of reproductive age, PROTEFLAZID® (drops and suppositories), HPV, PVI, CIN I, CIN II, cervical cancer, prevention, treatment. of relapses and preventing the development of neoplastic processes. The effectiveness of a combination of local (suppositories) and systemic (drops) therapy in patients with cervical intraepithelial neoplasia of I–II degrees was especially noted. The safety of the drug during pregnancy and the prospects for its use for organ-preserving therapy in women of childbearing age are considered separately. The generalized data confirm the feasibility of introducing the drug PROTEFLAZID® (suppositories) into clinical practice as an effective and safe means of treatment and prevention of HPV infection and its complications in women.

Key words: women of reproductive age, PROTEFLAZID® (drops and suppositories), HPV, PVI, CIN I, CIN II, cervical cancer, prevention, treatment.

Вступ

Актуальність теми. Патологічні процеси шийки матки (ШМ) набувають особливої ваги як у клінічній практиці лікаря акушера-гінеколога, так і в аспекті громадського здоров'я загалом. Їхня частота надзвичайно висока і не має тенденції до зниження. Своєчасне виявлення та адекватне лікування як фонових процесів, так і передракових захворювань ШМ дозволяє попередити виникнення раку (РШМ). Саме тому проблема ранньої діагностики та лікування патологічних станів ШМ щодо репродуктивного здоров'я пацієнток має особливе значення, оскільки відсутність симптомів наявності даного захворювання зумовлює його прогресування. Особливо у сучасному емансипованому світі, коли чоловіки часто поступаються жінці місцем у забезпеченні сім'ї та вихованні дітей [1].

Чисельні дослідження морфологів, онкологів, гінекологів та імунологів свідчать, що до факторів ризику розвитку РШМ належать такі ДНК-вмісні віруси, як віруси папіломи людини (ВПЛ), які є для цієї патології етіотропним фактором.

Неінтегрована форма інфекції характеризується продукцією непошкоджених вірусних часток, і саме тоді папіломавірусна інфекція (ПВІ) буває безсимптомною та надзвичайно патогенною.

На сьогодні доведено, що вірусна інфекція може залишатися латентною протягом декількох років, при цьому її наявність підвищує ризик розвитку РШМ у середньому у 300 разів за персистенції штамів високого канцерогенного ризику. Питання стосовно ПВІ заслуговує особливої уваги, оскільки наявність вірусного чинника відносить хворих до групи підвищеного ризику з розвитку РШМ. За численними даними літератури, у 50–84% випадків інфекція ВПЛ та рак поєднуються [1].

ПВІ можна віднести до захворювань, які впливають на демографічний показник країни, позаяк ПВІ передається статевим шляхом. У разі вагітності у зв'язку зі змінами імунітету латентна ПВІ переходить в активний стан і прискорює пухлинну трансформацію епітелію шийки матки. Також можливе інфікування під час вагітності та пологів. Зазвичай, страждають молоді дівчата і чоловіки віком 20–30 років, які потрапляють до лікаря-онколога у запущеному стані, позаяк перехід у злоякісну форму відбувається повільно й практично непомітно для хворого.

Особливого значення ця проблема набула в період сучасної демографічної кризи, як в нашій країні, так і за кордоном, оскільки здатність жінок вагітніти залежить від здорового стану статевих шляхів і, особливо, ШМ.

Мета роботи: проаналізувати матеріали наукових публікацій ефективності використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) при захворюваннях статевих органів у жінок репродуктивного віку, спричинених вірусами папіломи людини.

Матеріали та методи.

У роботі використано наукові публікації з клінічних досліджень за останнє десятиріччя, систематичний аналіз.

Результати дослідження та їх обговорення.

В 2014 році Науково-технічна рада ДЕЦ МОЗ України прийняла позитивне рішення щодо можливості початку клінічного випробовування препарату ПРОТЕФЛАЗІД®

(супозиторії) у пацієнток з дисплазією епітелію шийки матки, зумовленою папіломавірусною інфекцією.

В 2015 році, з урахуванням відповідних доклінічних досліджень та після успішного проведення зазначеного вище клінічного дослідження, в Україні зареєстровано лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії; Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб №UA/4220/02/01; Рішення про реєстрацію нової лікарської форми лікарського засобу затверджене наказом МОЗ України від 27.07.2015 №468), виробництва ТОВ «НБК «Екофарм» (Київ, Україна), який на сьогодні є єдиним противірусним засобом, що має доказовий механізм дії при папіломавірусній інфекції статевих шляхів у жінок.

Україна стала першою країною у світі, вченим якої вдалося створити препарат з прямим впливом на вірус папіломи людини (ВПЛ), включаючи онкогенні типи, та довести його ефективність та безпеку при лікуванні пацієнток з дисплазією шийки матки (ДСМ) у клінічних випробуваннях. Таким чином, вдалося зупинити цю передракову патологію і, як наслідок, запобігти розвитку раку шийки матки (cervical cancer) – однієї з найпоширеніших і небезпечних злоякісних пухлин жіночого організму. Про унікальність цього препарату для етіотропної терапії папіломавірусної інфекції йшлося на прес-конференції, що відбулася 24 червня 2015 року в інформаційному агентстві «УНІАН» [2].

Доклінічні дослідження механізму дії діючої речовини лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® при папіломавірусах людини проведені в ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» (Київ, Україна) під керівництвом д. мед. н. С. Л. Рибалко. Результати досліджень опубліковано в 2018 році в науковому виданні «Доповіді Національної академії наук України» [3]. Трансфіковані клітини, які стабільно підтримуються шляхом періодичного додавання неінфікованих клітин МТ–4, використали як нову модель репродукції ВПЛ високого канцерогенного ризику *in vitro*, що дало можливість дослідити вплив різних чинників на продуктивну інфекцію ВПЛ. Попередньо, в доклінічних дослідженнях, показано, що ПРОТЕФЛАЗІД® зменшує вірусне навантаження і нормалізує показники мітотичної активності трансфікованих ДНК папіломавірусів клітин, шляхом інгібування експресії папіломавірусних білків L1 та E7 з одночасним збільшенням експресії клітинних білків, що є продуктами генів-супресорів пухлинного росту. ПРОТЕФЛАЗІД® пригнічує реплікацію вірусної ДНК, нормалізує мітотичну активність трансфікованих ДНК папіломавірусів клітин і підвищує експресію білків-супресорів пухлинного росту (p53, Rb). Терапевтичний ефект флавоноїдів, які входять до складу препарату ПРОТЕФЛАЗІД®, досягається завдяки поєднанню антипроліферативної, проапоптичної та безпосередньої антивірусної дії, що свідчить про полімішеневий механізм його дії [3].

Яскравим підтвердженням ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) при ПВІ у жінок стали виконані колективами авторів під керівництвом академіка В. В. Камінського систематичний літературний науковий огляд [4] та метааналіз [5] досліджень, присвячених проблемі лікування папіломавірусної інфекції статевих шляхів у жінок з використанням лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії).



Архівне фото з пресконференції в інформаційному агентстві «УНІАН» (24.06.2015 року) [2]

Грунтовний аналіз літературних джерел, присвячених результатам доклінічного вивчення, свідчив про наявність у діючій речовині лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД® прямої противірусної дії стосовно ДНК-вмісних вірусів папіломи людини. У наукових статтях, інструкції до препарату та клінічних рекомендаціях зазначено, що ПРОТЕФЛАЗІД® інгібує ДНК-полімеразу ВПЛ (ключовий фермент для копіювання генетичного матеріалу вірусу). Внаслідок блокування ферменту вірус втрачає можливість повноцінно розмножуватись у клітинах-мішенях, знижується вірусне навантаження в організмі хворої людини та зменшується ймовірність розвитку вірус-асоційованих патологій (наприклад, дисплазії шийки матки). Водночас ПРОТЕФЛАЗІД® є індуктором синтезу альфа- і гама-інтерферонів, що відіграє важливу роль у непрямому противірусному ефекті препарату [4].

Систематичний аналіз літературних джерел, присвячених результатам клінічного застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®, підтвердив наявність прямої противірусної дії препарату щодо ВПЛ, що, зі свого боку, відповідає результатам доклінічного етапу досліджень і доводить ефективність застосування лікарського засобу при захворюваннях, спричинених ВПЛ у жінок (зокрема й під час вагітності) та чоловіків репродуктивного віку. Високий клінічний ефект отримали при використанні терапії лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) у понад 1 500 пацієнтів. Інформація базується на результатах незалежних клінічних спостережень із збігом спрямованості одержаних позитивних наслідків проведеного лікування.

Резюмуючи, автори підкреслили, результати клінічних досліджень свідчать, що діюча речовина лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® має поліфармакологічну дію, а саме: противірусну, імунокоригуючу, антиоксидантну та апоптозмодуючу, що сприяє досягненню стійкого терапевтичного ефекту, ерадикації ВПЛ, усунення дисбіотичного стану мікрофлори піхви, відновлення нормального біотопу статевих шляхів, зменшенню

частоти рецидивів та інфікування ВПЛ, а також нормалізації стану епітелію шийки матки, зменшенню проліферативної активності новоутворень, що дозволяє застосовувати органозберігаюче лікування у репродуктивної частини населення, як запоруку майбутнього батьківства [4].

Проведений метааналіз багаторічних клінічних спостережень оцінки клінічного комплексного використання лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі та супозиторії) при лікуванні папіломавірусної інфекції (за результатами використання більш як у 1 000 хворих) [5] підтвердив високу клінічну значимість лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі та супозиторії) при одночасному пероральному (краплі) та інтравагінальному (супозиторії) використанні у лікуванні уrogenітальних захворювань та патології шийки матки, зумовлених ПВІ. Результати метааналізу засвідчили: ймовірність частоти рецидивів кондиломатозних проявів у основній групі пацієнтів (використовували для лікування лікарський засіб з діючою речовиною ПРОТЕФЛАЗІД®) в 5,5 раза нижче, ніж у контрольній (не використовували для лікування ПРОТЕФЛАЗІД®); ймовірність частоти виявлення ВПЛ (за допомогою методу ПЛР) в основній групі в 6,7 раза нижча, ніж у контрольній; ймовірність частоти зникнення (істотного зменшення) реплікації ВПЛ, визначеної за допомогою методу ПЛР, в основній групі в 4,7 раза вища, ніж у контрольній. Лікарські засоби з діючою речовиною ПРОТЕФЛАЗІД® активують елімінацію ВПЛ з організму, що попереджає рецидиви захворювання та нівелює ризик виникнення вірусіндукованих неопластичних процесів. Автори метааналізу рекомендують лікарські засоби ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі та супозиторії) як ефективні противірусні засоби для лікування патології шийки матки та уrogenітальних захворювань, зумовлених ПВІ, як препарати етіопатогенетичної терапії у гострий період, в період реконвалесценції та за умов персистенції ВПЛ [5].

У дослідженні, присвяченому порівняльній оцінці результативності різних схем використання діючої

речовини препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у терапії цервікальних інтраепітеліальних неоплазій (CIN) легкого та помірного ступенів, асоційованих з генітальною папіломавірусною інфекцією, колективом авторів встановлено, що лікування препаратами з діючою речовиною ПРОТЕФЛАЗІД® CIN I та CIN II, асоційованих з ПВІ, є етіологічно і патогенетично обґрунтованим, урахувуючи пряму противірусну дію препарату на ВПЛ і механізми впливу на трансформацію клітин, уражених вірусом [6]. Системне застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі, per os) при лікуванні неоплазії легкого та помірного ступенів призводить до покращення стану епітелію шийки матки у 60% випадків та ерадикації ВПЛ у 73,3% пацієнток. Місцеве застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) при CIN I–II нормалізує цитологічну картину або призводить до переходу CIN II у CIN I у 63,3% жінок. Одночасне місцеве та системне застосування препаратів ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 3 міс. у терапії CIN I та CIN II, асоційованих з ПВІ, було більш показовим, оскільки сприяло повній регресії CIN I та переходу CIN II у CIN I у 83,3% хворих ВПЛ після лікування у 90,0% пацієнток. Очевидно, що зазначена схема одночасного місцевого та системного використання двох лікарських форм ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі, per os) та ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії, вагінально) забезпечує найвищу терапевтичну ефективність [6].

Автори рекомендують лікарські засоби ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) та ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) для впровадження в практику як безпечні та ефективні препарати для лікування хворих з CIN I та CIN II, зумовлених ПВІ, у формі монотерапії, а особливо у схемі одночасного системного та місцевого застосування лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі+супозиторії), що забезпечує найвищу терапевтичну ефективність. Представлена схема одночасного застосування двох лікарських форм лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі та супозиторії) є перспективною у лікуванні ПВІ та CIN I–II у жінок репродуктивного віку, оскільки дозволяє виключити пошкодження шийки матки, ранні та пізні ускладнення після використання деструктивних методів лікування і зберегти репродуктивну функцію жінок [6].

У дослідженні впливу лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) на місцевий імунітет при захворюваннях, спричинених папіломавірусами людини, герпес вірусами або змішаними сечостатевими інфекціями, колектив авторів [7] показав, що ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) при лікуванні захворювань, які передаються статевим шляхом, значно покращує такі показники місцевого імунітету, як sIgA, лізоцим і C₃ компонент комплементу у цервікальному слизі. Визначене підвищення місцевого протиінфекційного захисту було стійким і зберігалось протягом тривалого часу після лікування, що надало можливість забезпечити ефективну профілактику рецидиву мікст-інфекцій і ризику виникнення суперінфекції при наявності антибіотикорезистентності у збудників, яка сьогодні є проблемою у всьому світі [7].

У науковому дослідженні Н. А. Годлевської та А. В. Старовер [8] було вивчено клінічну ефективність вагінальних супозиторіїв ПРОТЕФЛАЗІД® при місцевому використанні для лікування цервікальних інтраепітеліальних неоплазій легкого та помірного

ступенів, зумовлених вірусом папіломи людини, встановлено, що при трицикловій монотерапії (по 14 дів протягом 3 міс.) спостерігається позитивний вплив на стан шийки матки за результатами ПАП-тесту на основі рідинної цитології – зменшення виявлення LSIS з 80% до 8%, нормалізація у 82% випадків; стан кольпоскопічної картини – нормальна картина після лікування спостерігається у 82% жінок; зникнення маркерів проліферації p16 та Ki-67 у всіх випадках; достовірне зменшення вірусного навантаження у 1,8 раза; морфологічно підтверджений регрес CIN у 96% випадків. Також відзначено позитивний вплив супозиторіїв на мікробіоценоз піхви, що проявлялось зниженням кількості лейкоцитів у полі зору у 2,16 раза, збільшенням частоти виявлення лактобацил у 5,6 раза. Засвідчено, що даний спосіб лікування добре переносився пацієнтками, зручний, проводився амбулаторно, безболісний та практично не мав побічних ефектів [8].

У клінічній роботі, присвяченій вивченню способів зниження діагностичної та лікувальної агресії у пацієнток репродуктивного віку із ВПЛ-інфекцією, Н. М. Волошиною та Е. Д. Званцевою [9] встановлено, що після лікування лікарськими засобами ПРОТЕФЛАЗІД® системно (краплі) та місцево (супозиторії) протягом 3 місяців регрес CIN відзначений у 93% пацієнток. У всіх випадках зафіксовано зниження вірусного навантаження на понад 2 Lg ВПЛ/10⁵, що є маркером ефективності противірусної терапії. Через 6 місяців після лікування у 84% пацієнток, а через 9 місяців – у 88% спостерігалася повна елімінація ВПЛ або зниження вірусного навантаження до клінічно незначимих значень – менше 3 Lg. Терапію пацієнтки переносили добре, незначний свербіж у піхві в перші дні введення супозиторіїв не потребував відміни препарату. В результаті проведеного терапевтичного лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® 93% жінок не потребували деструктивних методів терапії, що важливо з урахуванням їх майбутніх репродуктивних планів.

На підставі одержаних даних, автори рекомендують схему лікування, яка включає одночасне сумісне застосування препаратів ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) та ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) як ефективний і безпечний спосіб лікування пацієнток з цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями (CIN) легкого та середнього ступенів тяжкості (CIN I та CIN II), асоційованих з ВПЛ. Використана схема лікування дає можливість практичному лікарю знизити необґрунтовану лікарську та інвазивну агресію при лікуванні пацієнток з ВПЛ-асоційованими захворюваннями. Успішне лікування CIN – запорука запобігання раку шийки матки у жінок репродуктивного віку [9].

У Національному консенсусі щодо ведення пацієнток з цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями, зумовленими папіломавірусною інфекцією [1] провідні акушер-гінекологи нашої держави зазначили, що один із найбільш перспективних напрямів у лікуванні та профілактиці папіломавірусної інфекції є застосування противірусних препаратів з прямою противірусною дією на ВПЛ (з діючою речовиною ПРОТЕФЛАЗІД®), які водночас є імуномодуляторами, активізують апоптоз та здійснюють антипроліферативну дію на інфіковану клітину. Слід підкреслити, що завдяки здатності безпосередньо впливати на активність

вірусоспецифічних ферментів ДНК- та РНК-полімераз, лікарські засоби ПРОТЕФЛАЗІД® краплі та супозиторії чинять виражений прямий віростатичний ефект на віруси ДНК- та РНК-груп, включаючи папіломавірус людини [1].

Одночасне комплексне системне та місцеве застосування лікарських засобів з діючою речовиною ПРОТЕФЛАЗІД® необхідно використовувати для успішного лікування CIN I та CIN II без хірургічного втручання. З метою проведення протирецидивної терапії та сприяння відновленню та зміцненню імунної системи, що особливо важливо у боротьбі з ВПЛ, необхідно призначати препарати, які мають пряму противірусну дію на ВПЛ – ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі та супозиторії).

Важливим моментом є лікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії під час вагітності. Проте лікування жінок під час вагітності має певні труднощі через неможливість використання багатьох лікарських засобів, які заборонено чи не рекомендовано до застосування у вагітних. Натомість препарати, які одночасно поєднують пряму противірусну дію та імуномодулюючу активність і дозволені до застосування у період гестації – лікарські засоби ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі та супозиторії), можуть не лише підвищити ефективність лікування тих чи інших захворювань, спричинених вірусами, але і завдяки цьому знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень вагітності у таких жінок [10, 12].

Надзвичайно цікавим і обнадійливим для подальшого розвитку є наукове дослідження професора В. О. Потапова стосовно результатів клінічної і молекулярно-гістологічної оцінки ефективності лікарського засобу з діючою речовиною ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні папіломавірусної інфекції у жінок CIN [11]. Результати клінічного і молекулярно-морфологічного досліджень довели, що одночасне застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) і ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) протягом 3-х місяців у ВПЛ-інфікованих жінок без ознак морфологічного ушкодження шийки матки сприяло ерадикації ВПЛ в 86,7% випадках, а у жінок з CIN I, викликаних ВПЛ – в 73,3% випадках, і крім цього, лікування сприяло регресу дисплазії шийки матки у 76,7% жінок. Терапія ВПЛ-інфекції з застосуванням лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у жінок з CIN I веде до стійкого регресу диспластичного ураження епітелію шийки матки, оскільки протягом 24 місяців спостереження після лікування у досліджених жінок всі ПАП-тести і ВПЛ-тести були негативними [11]. Отримані результати яскраво свідчать про необхідність проведення противірусного лікування у жінок на початковому етапі ВПЛ-інфікування, яке в цитологічних препаратах проявляється койлоцитозом, тобто до того моменту, коли ВПЛ можуть викликати CIN I або ще важчі диспластичні ураження шийки матки. Таке лікування можна віднести до первинної профілактики раку шийки матки, оскільки доведено, що жінки за відсутності ВПЛ інфекції мають вкрай низький ризик розвитку цервікального раку.

Лікарські засоби ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі та супозиторії) на сьогодні є єдиними зі встановленою ефективністю лікарськими препаратами терапії ВПЛ-інфекції, які фахові спеціалісти використовують і рекомендують застосовувати для ерадикації папіломавірусів у жінок, як з CIN, так і при позитивному ВПЛ-тесті за нормального ПАП-тесту [11, 12].



Враховуючи вагоме значення досліджень у сфері профілактики та лікування папіломавірусної інфекції та захворювань статевих шляхів, зумовлених ПВЛ, у жінок, з метою охорони їх репродуктивного здоров'я, Європейська комісія нагородила Проєкт компанії ТОВ «НБК «Екофарм» **«Innovative direct action antiHPV agent for cervical cancer prevention»** в лютому 2019 року сертифікатом Європейської комісії «SEAL OF EXCELLENCE» («Відмінний знак»).

«Відмінний знак» – це знак якості, яким нагороджують за проєктні пропозиції, подані на фінансування в межах програми «Горизонт 2020», яка є Рамковою програмою ЄС з досліджень та інновацій. Європейська комісія керує однією з найбільш повних систем оцінювання у світі, використовуючи міжнародні групи незалежних експертів та відображає пропозиції щодо трьох визначених показників проєктів: відмінність, якість та ефективність впровадження.

Висновки

Лікування ПВІ та CIN I і CIN II, зумовлених ВПЛ, необхідно здійснювати шляхом використання комплексного системного та місцевого призначення лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) та ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) задля запобігання травматичного хірургічного втручання і збереження репродуктивної функції жінок дітородного віку.

З метою проведення протирецидивної терапії та сприяння відновленню і зміцненню імунної системи у жінок дітородного віку, що особливо важливо у боротьбі з ВПЛ, необхідно курсово призначати препарати з прямою противірусною дією на ВПЛ – ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі, системне призначення) та ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії, інтравагінально).

Лікарські засоби ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі та супозиторії) на сьогодні є єдиними і найбільш ефективними лікарськими засобами терапії ВПЛ-інфекції, які фахові спеціалісти успішно використовують і рекомендують застосовувати для ерадикації папіломавірусів у жінок, як з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією, так і при позитивному ВПЛ-тесті.

Література

1. Запорожан В. М., Камінський В. В., Свінцицький В. С., Бенюк В. О., Волошина Н. М., Гончаренко В. М., Кишакевич І. Т., Ковальчук І. В., Корнацька А. Г., Марічереда В. Г., Нагорна В. Ф., Потапов В. А., Пирогова В. І., Ревенько О. А., Суменко В. В., Суслікова Л. В., Чайка К. В., Шалько М. Н., Щербина М. О.: Національний консенсус

- щодо ведення пацієнток з цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями, зумовленими папіломавірусною інфекцією. *Здоров'я жінки*, 2017; 7 (123):16–24.
- Малей М.: Знайдено ефективний засіб для лікування пацієнток з дисплазією шийки матки на тлі папіломавірусної інфекції. *Медичні аспекти здоров'я жінки*, 2015; 5 (91):59–61.
 - Співак М. Я., Рибалко С. Л., Старосила Д. Б., Завелевич М. П., Олексієнко І. П., Дядюн С. Т., Руденко А. В., Атаманюк В. П.: Оцінка впливу флавоноїдомісного препарату Протефлазид на моделі папіломавірусної інфекції *in vitro*. *Доповіді Національної академії наук України*, 2018;10:103–111.
 - Камінський В. В., Шалько М. М., Воробйова Л. І., Ромащенко О. В., Гриневич О. Й.: ПРОТЕФЛАЗИД®: специфічна активність у доклінічних дослідженнях, ефективність та безпека застосування у клінічній практиці при захворюваннях, спричинених вірусом папіломи людини (систематичний огляд). *Здоров'я жінки*, 2015; 3(99):122–132.
 - Камінський В. В., Шалько М. Н., Михайлов В. С., Леснікова М. В., Ященко Л. А., Гриневич О. Й., Броун Т. А.: Оцінка ефективності препарату ПРОТЕФЛАЗИД® при лікуванні папіломавірусної інфекції: метааналіз результатів багаторічних клінічних досліджень. *Медичні аспекти здоров'я жінки*, 2015; 6(92):5–14.
 - Камінський В. В., Суханова А. А., Шалько М. Н., Суменко В. В., Лавренюк Ю. В.: Порівняльна оцінка результативності різних схем застосування природних флавоноїдів препарату ПРОТЕФЛАЗИД® у терапії цервікальних інтраепітеліальних неоплазій (CIN) легкого та помірного ступеня, асоційованих з генітальною папіломавірусною інфекцією. *Здоров'я жінки*, 2019;1 (137) : 48–54.
 - Kaminsky V, Chernyshov V, Grynevych O, Vasil Benyuk, Kornatskaya A., Shalko M., Usevich I., Revenko O., Shepetko M., Solomakha L.: Proteflazid® and local immunity in diseases caused by human papillomavirus, herpesvirus and mixed urogenital infections. *Polski Merkuriusz Lekarski*, 2017; XLII (249):51–56.
 - Годлевська Н. А., Старовер А. В.: Клінічна ефективність місцевого застосування вагінальних супозиторіїв ПРОТЕФЛАЗИД® у лікуванні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого та помірного ступенів, зумовленої вірусом папіломи людини. *Здоров'я жінки*, 2017; 2(118) : 55–60.
 - Волошина Н. М., Званцева Е. Д.: Шляхи зниження діагностичної та лікувальної агресії у пацієнток з ВПЛ-інфекцією у репродуктивному віці. *Здоров'я жінки*, 2017; 9(125):51–58.
 - Heryak S., Petrenko N., Dobrianska V.: Prevention of perinatal complications in pregnant women with chronic papillomavirus infection. *Polski Merkuriusz Lekarski*, 2020; XLVIII (285): 157–161.
 - Потапов В. О.: Результати клінічної і молекулярно-гістологічної оцінки ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД® в лікуванні папіломавірусної інфекції у жінок з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією. В кн.: Гриневич О. Й. (ред.): ПРОТЕФЛАЗИД®: клінічний досвід. – Київ, 2024. 259–269
 - Бенюк В., Геряк С., Гончаренко В., Гриневич О., Годлевська Н., Пирогова В., Ревенько О., Суханова А., Шалько М. (2024). Ефективний досвід лікування захворювань, спричинених вірусами папіломи людини, у жінок репродуктивного віку. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (8), 61–68. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2024.320087>

Відомості про авторів:

Камінський В. В. — д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, УКРАЇНА.
тел.+38 044 411 92 33; e-mail: kagir@ukr.net

Запорожан В. М. — д. мед. н., професор, академік НАМН України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, заслужений винахідник України, ректор Одеського національного медичного університету, м. Одеса, УКРАЇНА.

Бенюк В. О. — д. мед. н., професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця 01601, м. Київ, бул. Т. Шевченка, 13;
тел. +38 044 405 60 33; beniuokdoc@gmail.com
ORCID:0000-0002-5984-3307

Волошина Н. М. — к. мед. н., доцент, Запорізька медична академія післядипломної освіти, Запоріжжя, УКРАЇНА.

Геряк С. М. — д. мед. н., професор, магістр ділового адміністрування, завідувачка кафедри акушерства та гінекології №2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського;
e-mail: heryak@tdmu.edu.ua
ORCID:0000-0002-7894-1009

Годлевська Н. А. — к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, м. Вінниця, УКРАЇНА.

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

Кишакевич І. Т. — д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського медичного університету, співзасновниця школи «Мистецтво Гістероскопії», гінеколог лікувально-діагностичного центру «Мед-атлант»;

Information about the authors:

Kaminskyi V. V. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Rector of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Zaporozhan V. M. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Laureate of the State Prize of Ukraine in Science and Technology, Honored Inventor of Ukraine, Rector of Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine.

Beniuk V. O. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
ORCID: 0000-0002-5984-3307

Voloshyna N. M. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education, Zaporizhzhia, Ukraine.

Heryak S. M. — Doctor of Medical Sciences, Professor, MBA, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine.
ORCID: 0000-0002-7894-1009

Hadlevska N. A. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Vinnytsia, Ukraine.

Hrynevych O. Y. — Doctor of Medical Sciences, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Laureate of the Cabinet of Ministers of Ukraine Award, Deputy General Director of R&D Company "Ecofarm" LLC, Associate Professor of the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
ORCID: 0000-0001-6542-8102

Kyshakevych I. T. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical

e-mail: iryna.ky@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7555-0694

Корнацька А. Г. — д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділення Реабілітації репродуктивної функції жінок, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ, вул. П. Майбороди 8; тел. +38 050 923 80 77; e-mail: alla.kornatska@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6638-6426

Марічереда В. Г. — д. мед. н., професор, проректор з науково-педагогічної роботи, Одеський національний медичний університет, м. Одеса, УКРАЇНА.

Потапов В. О. — д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства і гінекології Дніпровського державного медичного університету, заслужений діяч науки і техніки України;
ORCID: 0000-0001-7498-7416

Пирогова В. І. — д. мед. н., професор, завідувачка кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України;
ORCID: 0000-0002-1205-6365

Ревенько О. О. — д. мед. н., завідувач відділу Реабілітації репродуктивної функції жінок, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ, вул. П. Майбороди 8; тел. +38 067 730 97 90; e-mail: revoleg71@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5784-3477

Суменко В. В. — к. мед. н., Клініка репродуктивних технологій Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; Київ, 04210, просп. В. Івасюка 16; тел. +38 044 411 92 33; e-mail: kagir@ukr.net
ORCID: 0000-0001-6992-4197

Суслікова Л. В. — д. мед. н., професор, завідувачка кафедри репродуктивної та перинатальної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; Київ, 04210, просп. В. Івасюка 16; тел. +38 044 411 92 33; e-mail: kagir@ukr.net
ORCID: 0000-0002-0302-9699

Свінцицький В. С. — д. мед. н., професор, заслужений лікар України, завідувач науково-клінічного відділу новоутворень жіночої репродуктивної системи ДНП «Національний інститут раку», Голова всеукраїнської асоціації гінекологів онкологів; тел.: +38 050 387 44 33; e-mail: vsvintsitski@ukr.net
ORCID: 0000-0001-7722-465X

Суханова А. А. — д. мед. н., професор, кафедра репродуктивної та пренатальної медицини НУОЗ України імені П. Л. Шупика;

Усевич І. О. — к. мед. н., доцент, доцент ЗВО кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця 01601, м. Київ, бул. Т. Шевченка, 13; тел. +38 044 405 02 51; e-mail: 7870587@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5200-8184

Шалько М. Н. — к. мед. н., заслужений лікар України, заступник директора з організаційно-методичної роботи КНП «Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини»; доцент кафедри репродуктивної та перинатальної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, 04210, просп. В. Івасюка 16; тел. +38 044 411 87 26; e-mail: shalko2012@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0302-9699

University; Co-founder of the "Art of Hysteroscopy" School; Gynecologist, "Med-Atlant" Diagnostic and Treatment Center, Ivano-Frankivsk, Ukraine.
ORCID: 0000-0002-7555-0694

Kornatska A. H. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher, Department of Rehabilitation of Women's Reproductive Function, State Institution "All-Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine.
ORCID: 0000-0001-6638-6426

Marichereda V. H. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-Rector for Academic and Pedagogical Work, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine.

Potapov V. O. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; Honored Worker of Science and Technology of Ukraine.
ORCID: 0000-0001-7498-7416

Pyroghova V. I. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.
ORCID: 0000-0002-1205-6365

Revenko O. O. — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Rehabilitation of Women's Reproductive Function, State Institution "All-Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine.
ORCID: 0000-0002-5784-3477

Sumenko V. V. — Candidate of Medical Sciences, Clinic of Reproductive Technologies, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.
ORCID: 0000-0001-6992-4197

Suslikova L. V. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Reproductive and Perinatal Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.
ORCID: 0000-0002-0302-9699

Svintsitskyi V. S. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Clinical and Research Department of Neoplasms of the Female Reproductive System, National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine; President of the Ukrainian Association of Gynecologic Oncologists.
ORCID: 0000-0001-7722-465X

Sukhanova A. A. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Reproductive and Prenatal Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Usevych I. O. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
ORCID: 0000-0001-5200-8184

Shalko M. N. — Candidate of Medical Sciences, Honored Doctor of Ukraine, Deputy Director for Organizational and Methodological Work, Kyiv City Center of Reproductive and Perinatal Medicine; Associate Professor, Department of Reproductive and Perinatal Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.
ORCID: 0000-0002-0302-9699

КРОКИ ІСТОРІЇ: ЛАБОРАТОРІЯ МОЛЕКУЛЯРНОЇ ВІРУСОЛОГІЇ В ДУ «ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ ім. Л. В. ГРОМАШЕВСЬКОГО НАМН УКРАЇНИ» — ВІД ОНКОЛОГІЇ ДО СНІДУ

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

Історія лабораторії молекулярної вірусології пов'язана з далеким минулим, коли були закладені традиції наукового пошуку. Це були нелегкі роки відбудови народного господарства в повоєнній Україні, коли нашим Інститутом, на той час — Київським науково-дослідним інститутом епідеміології, мікробіології та паразитології МОЗ УРСР (далі Інститут) керував відомий учений, «сподвижник», ентузіаст і чудовий господар, кандидат медичних наук Сергій Миколайович Терехов. Дбаючи про розвиток епідеміології, мікробіології та дотичних напрямів науки в Києві та з метою зміцнення наукового іміджу Інституту, розвитку нових напрямів наукового пошуку, на початку 50-х років минулого століття директор інституту залучив до колективу інституту видатних вчених — Л. В. Громашевського, М. М. Сиротиніна, С. Н. Ручковського та інших. Серед них був і академік Олександр Дмитрович Тимофієвський¹ — один із прихильників вчення про вірусну етіологію пухлин, який працював на той час завідувачем відділу експлантації тканин Інституту фізіології АН УРСР.

Це був період, коли в науці панувала доктрина Т. Д. Лисенка, і всі, хто мали інші погляди на природу спадковості, підпадали під нищівну критику. О. Д. Тимофієвський, разом зі своєю дружиною С. В. Беневоленською, заснував вітчизняну школу експериментальної онкології та впровадив нову модель дослідження — метод культури клітин *in vitro*, за що був звинувачений в причетності до «антинаукового, загниваючого вчення Вірхова». С. М. Терехов, незважаючи на таку репутацію, запросив академіка О. Д. Тимофієвського до Інституту для розвитку нового напрямку наукових розробок щодо природи пухлин, і у 1953 р. була створена **лабораторія етіології злоякісних пухлин**, до складу котрої увійшли науковці, які до цього працювали під керівництвом академіка О. Д. Тимофієвського в Інституті фізіології АН УРСР — Р. Б. Грагерова, Н. Й. Надгорна, О. К. Ашмарина (рис. 1).

З Харкова були запрошені молоді вчені, які працювали в галузі експериментальної онкології (М. П. Мазуренко, Д. Г. Затула, М. К. Топчій). Розташовувалась лабораторія на другому поверсі правого крила «Історичного корпусу» Інституту.

Головною науковою проблемою лабораторії стала теорія вірусної природи пухлин відомого онколога Л. О. Зільбера, яка вже тоді набула світового значення. Колектив лабораторії вивчав процеси взаємодії чутливих клітин з класичними онкогенними вірусами тварин, що сприяло подальшому розвитку вітчизняної онковірусології. Моделлями слугували віруси саркоми Рауса (саркома курчат), поліоми (карцинома мишей), лейкозу (мишей). Були захищені перші кандидатські дисертації (Н. Й. Надгорна, М. К. Топчій, Г. П. Гандзій).



Рис. 1. Колектив лабораторії етіології злоякісних пухлин. На фотографії, зробленій в 1958 р., в центрі — акад. О. Д. Тимофієвський, зліва від нього наукові співробітники М. Ф. Чала, М. П. Мазуренко, О. М. Лебегєва та М. К. Топчій; справа — О. В. Ашмарина, Р. Б. Грагерова та Н. Й. Надгорна

¹ О. Д. Тимофієвський (1887–1985 рр.), закінчив Томський університет, відомий патофізіолог і онколог, працював у Томську, Харкові, Києві, Москві, академік АМН СРСР. Засновник методу культури тканин у вітчизняній медицині. Вперше отримав довготривалі культури пухлин людини; описав малігнізацію тканин внаслідок дії канцерогенних сполук та онкогенних вірусів. За монографію «Експлантація опухолей человека» удостоєний Державної премії СРСР (1948).

У 1956 р. академіка О. Д. Тимофіївського запросили до Інституту онкології АМН СРСР, і він переїхав до Москви, але ще впродовж кількох років не полишав наукове керівництво лабораторією в Інституті. Його приїзди були справжнім науковим святом для співробітників лабораторії, оскільки це були міні-конференції з представленням новітніх досягнень в галузі експериментальної онковірусології.

У подальшому (1956–1961 рр.) лабораторію очолював к. мед. н. Микола Петрович Мазуренко², якого зацікавила роль неонкогенних вірусів у розвитку злоякісних пухлин. Об'єктом вивчення М. П. Мазуренка та його співробітників став лейкоз мишей. На той час Інститут мав потужний віварій, де утримувались лінійні (інбредні) породи мишей, чутливі та нечутливі до онкогенних та інфекційних вірусів. Микола Петрович розробив оригінальну модель індукції лейкозу гемоцитобластозу-ретикulyозу мишей після введення вірусу осповакцини, якою впродовж багатьох років щеплювали людей від «чорної» віспи. Було доведено, що класичний інфекційний вірус може індукувати онкогенез унаслідок активації латентно існуючого у мишей вірусу лейкозу. Хвороба розвивалась лише у випадку інфікування тварин у перші 24 години життя, тобто у стані новонародженості. Це було відкриттям великого світового значення в галузі онковірусології. Була доведена вірусна природа лейкозу і встановлено, що так звані «інфекційні віруси» можуть індукувати розвиток пухлин. Над проблемою працювали науковці лабораторії – Н. Й. Надгорна, Г. П. Гандзій, Р. Б. Грагерова, М. К. Топчій, до яких у 1960 р. приєдналась випускниця Київського медичного інституту ім. О. О. Богомольця А. М. Щербінська, яка теж долучилась до справи онковірусології.

М. П. Мазуренко описав феномен індукції лейкозу та властивості вірусу гемоцитобластозу-ретикulyозу мишей в монографії «Роль вірусів в етіології лейкозів» (1964), за яку був удостоєний премії АМН СРСР ім. Д. І. Івановського. Це був перший онкогенний вірус, відкритий в колишньому Радянському Союзі, – незаперечне підтвердження вірусної природи пухлин та лейкозу тварин. За відкриття збудника лейкозу і його електронно-мікроскопічний опис М. П. Мазуренко, Н. Й. Надгорна, Г. П. Гандзій отримали диплом СРСР на відкриття, ці наукові здобутки лабораторії стали гордістю Інституту.

У 1961 р. М. П. Мазуренка запросили до Інституту онкології АМН СРСР (м. Москва), де він отримав звання професора, став завідувачем відділу, проте зв'язків з лабораторією в Києві не поривав.



Рис. 2. Доктор медичних наук Аркадій Федорович Фролов (фото 1975 р.)

Короткий час після від'їзду М. П. Мазуренка до Москви лабораторією вірусної етіології пухлин керувала к. мед. н. Р. Б. Грагерова, а після неї в 1963 р. посаду завідувача зайняв к. мед. н. Аркадій Федорович Фролов³ (рис. 2). За час свого керівництва А. Ф. Фролов згуртував колектив лабораторії навколо нової проблеми, а саме: ролі інфекційних вірусів у канцерогенезі. Предметом досліджень було обрано вірус грипу, який зазвичай викликав у людини гостру респіраторну інфекцію. Шляхом застосування оригінальних методів дослідження *in vitro* та *in vivo* було доведено, що вірус грипу може тривалий час зберігатись (персистувати) в інфікованих клітинах і спричиняти їх проліферацію. В умовах організму вірус здатен брати участь у розвитку хронічних захворювань, зокрема неопластичного (пухлинного) процесу, наприклад, спричиняти розвиток раку легенів у піддослідних тварин. Вивчаючи вплив вірусу грипу на розвиток пухлин, індукованих хімічними канцерогенами, А. Ф. Фролов довів його участь в процесах канцерогенезу – феномен вірусного ко-канцерогенезу. Вперше вірус грипу виступав не збудником гострого респіраторного захворювання, а індуктором процесу, що прискорював розвиток аденокарциноми легенів у мишей. Досліди на тваринах були підтверджені зіставленням статистики епідемій грипу та раку легенів у людей: виявилось, що через рік після епідемії грипу відзначається підйом показників смертності від раку легенів, і така тенденція достовірно зберігалася впродовж кількох грипозних епідемій

2 М. П. Мазуренко (1919–1984 рр.) закінчив Військово-медичну академію ім. С. М. Кірова в Ленінграді; в 1948–1953 рр. керував лабораторією біотерапії пухлин у Харківському рентгено-радіологічному інституті, де захистив кандидатську дисертацію; з 1953 р. працював у Київському науково-дослідному інституті епідеміології, мікробіології та паразитології, а з 1961 р. – у Московському інституті онкології. Відкрив вірус лейкозу мишей, названий на його честь вірусом лейкозу Мазуренка. Вивчав феномен вірусо-вірусного канцерогенезу, за що був удостоєний премії АМН СРСР ім. Д. І. Івановського та почесного звання «Заслужений діяч науки РСФСР», нагороджений вищою нагородою АН Чехословаччини – золотою медаллю Пуркіньє «За видатні заслуги перед наукою і людством».

3 А. Ф. Фролов (1931–2013 рр.) – член-кореспондент НАН та НАМН України, РАМН, д. мед. н., професор, Заслужений діяч науки і техніки України, лауреат премії ім. О. В. Палладіна. Закінчив Київський медичний інститут ім. О. О. Богомольця. З 1962 р. працював у Київському НДІ епідеміології, мікробіології та паразитології МОЗ УРСР старшим науковим співробітником, керівником лабораторії етіології злоякісних пухлин. У 1971–1972 рр. – начальник управління науково-дослідних інститутів і координації науково-дослідних робіт МОЗ УРСР, з 1974 р. – директор Київського НДІ інфекційних хвороб, а з 1981 р. – Київського НДІ епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського. Протягом 1992–2002 рр. очолював кафедру епідеміології Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика. З 2002 по 2010 рр. – керівник лабораторії загальної вірусології ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України». Один з провідних вчених в галузі епідеміології, вірусології, інфектології. А. Ф. Фроловим створена наукова школа вірусологів з проблем персистенції вірусів, місця цього феномену та його значення у біосфері планети. З ім'ям А. Ф. Фролова пов'язаний початок активної науково-практичної роботи з вивчення ВІЛ-інфекції та боротьби зі СНІДом в Україні.



Рис. 3. Кандидат медичних наук
Алла Михайлівна Щербінська (фото 1981 р.)

(А. Ф. Фролов, А. М. Щербінська, С. Т. Дядюн, І. О. Мочалін та інші). Наслідком цих досліджень став успішний захист А. Ф. Фроловим докторської дисертації «Роль деяких інфекційних вірусів у процесах канцерогенезу» (1971 р.), її результати були опубліковані у монографії «Віруси і канцерогенез» (1975 р.).

В 60–70 роках минулого століття лабораторія етіології пухлин стала осередком творчого натхнення: в колектив прийшли молоді співробітники – А. М. Щербінська, М. Й. Мілонь, С. Т. Дядюн, Я. І. Моргунова, Є. Д. Молюк, трохи згодом до них долучилась І. В. Дзюблик. Лабораторія стала базою для дипломної практики випускників біологічного факультету Київського університету ім. Т. Г. Шевченка.

Дослідницька робота в лабораторії відзначалась актуальністю і новизною: відкриття в галузі вірусології відразу ставали предметом наукового пошуку. Зокрема, у 1957 р. був відкритий вірус поліомієліту мишей, і характеристика вірусного канцерогенезу стала предметом кандидатської дисертації А. М. Щербінської (рис. 3), яка була захищена в 1970 р. Відкриття інтерферону призвело до широкого вивчення процесу інтерфероноутворення в клітинах, інфікованих інфекційними вірусами, насамперед вірусом грипу (наукові роботи А. Ф. Фролова, С. Т. Дядюн, І. В. Дзюблик, І. О. Мочаліна, Є. М. Белякової та інших).

У 1974 р. А. Ф. Фролова було призначено директором Київського НДІ інфекційних хвороб, де він також очолював **лабораторію патогенезу вірусних інфекцій**, спрямовуючи дослідницьку роботу на розкриття механізмів, що сприяють або перешкоджають переходу гострого інфекційного процесу у хронічний, розробку проблеми персистенції вірусів. Більша частина співробітників лабораторії етіології пухлин Київського НДІ епідеміології, мікробіології та паразитології перейшла разом зі своїм керівником до Київського НДІ інфекційних хвороб і продовжила дослідження механізмів впливу вірусу грипу на різні клітинні процеси, що призводять до сталої персистенції. Колектив лабораторії поповнився молодими співробітниками – С. Л. Рибалко, І. Л. Маричев, І. Л. Степанов, С. В. Гаврилов, Н. П. Ченцова, О. А. Ракша, Л. С. Радолицькою.

У 1981 р. відбулось об'єднання Київського НДІ епідеміології, мікробіології та паразитології з Київським НДІ інфекційних хвороб, директором об'єднаного

Київського інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського став А. Ф. Фролов, а лабораторія отримала назву – **лабораторія загальної вірусології**.

Спектр наукових інтересів лабораторії завжди був надзвичайно широким. Він охоплював найбільш актуальні, нагальні проблеми, які ставив перед вірусологами час. Були визначені провідні механізми персистенції вірусів, насамперед вірусу грипу, в організмі та популяції людини, що стало підґрунтям вчення про персистенцію збудників та значення цього феномену в інфекційному та епідемічному процесах.

В дослідженні патогенетичних механізмів грипу та вірусних гепатитів було встановлено значення інтерферону, інфекційних комплексів «антиген+антитіло», вплив імуномодуляторів на перебіг вірусних інфекцій та скориговані деякі принципи терапії зазначених захворювань (кандидатські дисертації С. Т. Дядюн, І. В. Дзюблик, О. А. Ракші, І. Л. Маричева, Н. П. Ченцової). Особлива увага була привернута до вивчення дефектних форм вірусу грипу, так званого феномену фон Магнуса (докторська дисертація А. М. Щербінської «Роль дефектных интерферирующих частиц во взаимодействии вируса гриппа и организма», 1985 р.), властивостей нейрамінідази вірусу грипу – явища антигенної мімікрії (докторська дисертація С. Л. Рибалко «Вирусно-бактериальные ассоциации и персистенция вируса гриппа», 1988 р.). На рисунку 4 – колектив лабораторії у 1986 р.

Тепер, через багато років з часу, що зафіксував на світлі творчий момент обговорення науковим колективом проблем персистенції, з гордістю можна констатувати чого досягли науковці лабораторії – учні видатного учителя, д. мед. н. чл.-кор. НАМН та НАН України, РАМН, Заслуженого діяча науки і техніки України, лауреата премії О. В. Палладіна НАН України, професора А. Ф. Фролова:

- А. М. Щербінська – д. мед. н., професор, Заслужений діяч науки і техніки України, за організацію боротьби зі СНІДом в Україні нагороджена орденом Княгині Ольги III ступеню;
- І. В. Дзюблик – д. мед. н., професор, впродовж багатьох років керувала кафедрою вірусології

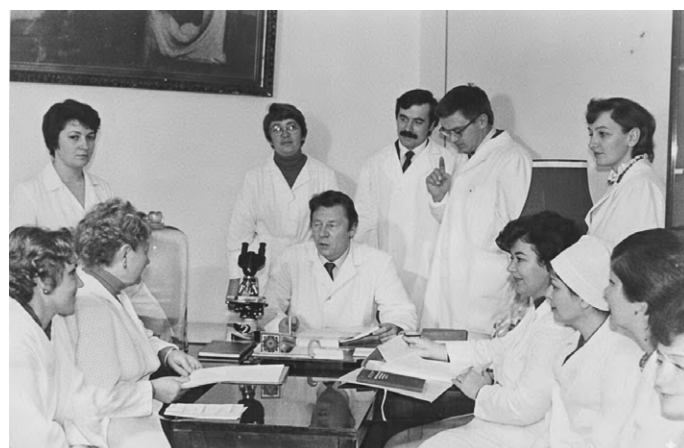


Рис. 4. Колектив лабораторії загальної вірусології, 1986 р.
Зліва на право (в нижньому ряду): Т. Ф. Нагорнова, Л. С. Радолицька, А. Ф. Фролов, А. М. Щербінська, С. Л. Рибалко, Н. П. Ченцова, О. А. Ракша; за ними (в верхньому ряду): С. Т. Дядюн, І. Л. Маричев, С. В. Гаврилов, І. В. Дзюблик

Національної академії післядипломної освіти ім. Л. Шупика, (натепер – Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика);

- С. Л. Рибалко – д. мед. н., професор, відомий вчений в галузі розробки антивірусних препаратів, завідувач лабораторії експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій ДУ «ІЕХ НАМНУ»;
- І. Л. Маричев – к. мед. н., завідувач лабораторії вакцинокерованих інфекцій і вакцинопрофілактики Центру епідеміологічного нагляду ДУ «ІЕХ НАМНУ», знаний науковець з питань імунологічних механізмів інфекційного процесу та імунопрофілактики;
- О. А. Ракша-Слюсарєва – д. біол. н., професор кафедри медичної біології, мікробіології, вірусології та імунології Донецького національного медичного університету МОЗ України, має великий досвід роботи в галузі імунології.

Як основоположник вчення про персистенцію вірусів А. Ф. Фролов зі своїми учнями (А. М. Щербінська, С. Л. Рибалко, С. В. Антоненко, С. Т. Дядюн, Н. Й. Надгорна, О. А. Ракша-Слюсарєва, Т. Ф. Нагорнова, Н. П. Ченцова, І. Л. Маричев, І. О. Мочалін) доклали зусиль до вивчення молекулярно-біологічних та імунологічних механізмів формування персистенції, патогенетичних та фенотипових особливостей персистуючих вірусів, активації експресії вірусів грипу, герпесу. Сформульовані А. Ф. Фроловим фундаментальні поняття щодо персистенції збудників, як однієї з ланок механізмів еволюції вірусів, епідемічного та інфекційного процесів вірусних інфекцій, згодом були поширені на закономірності та механізми персистенції, як біологічного феномену, притаманного взаємовідносинам підсистем паразита та хазяїна у біосфері. Результати багаторічних досліджень, присвячених розробці теоретичних основ персистенції вірусів (грипу, кіру, герпесу, сказу) в організмі та методів їх активації, були узагальнені в монографії А. Ф. Фролова «Персистенція вірусів. (Клініко-епідеміологічні аспекти та механізми)» (1995 р.).

У 1987 р. Україна стикнулася з новою інфекційною хворобою – ВІЛ-інфекцією/СНІДом, яка вже заповонила світ. Інститут став першим науковим і практичним закладом України, що розпочав тестування крові на антитіла до ВІЛ. На базі лабораторії загальної вірусології була створена група, яка оволоділа новим на той час методом діагностики (імуноферментний аналіз – ІФА) і виявила перших ВІЛ-інфікованих серед іноземних студентів, які навчались у ВУЗах країни, та громадян України. Так були закладені основи майбутньої системи скринінгу хворих на ВІЛ-інфекцію, який здійснювався в лабораторії з подальшим підтвердженням позитивних результатів в Інституті епідеміології та мікробіології ім. М. Ф. Гамалії АМН СРСР (Москва). Вже через рік підтвердження

методом імунного блотінгу було започатковано в Києві, і з цього часу лабораторія загальної вірусології стала базою для навчання фахівців лабораторій діагностики ВІЛ-інфекції обласних закладів охорони здоров'я, які почали створювати на початку 90-х років для боротьби зі СНІДом, так званих центрів профілактики і боротьби зі СНІДом в країні. Перший такий центр – Республіканський центр профілактики і боротьби зі СНІДом МОЗ УРСР був створений на базі Інституту в лабораторії загальної вірусології, його очолив проф. А. Ф. Фролов, а з 1992 р. директором центру стала проф. А. М. Щербінська.

Частина співробітників лабораторії, яка проводила скринінгові дослідження на специфічні маркери ВІЛ, увійшла до складу референс-лабораторії центру СНІДу, а потім – лабораторії діагностичних досліджень (Н. П. Ченцова, О. В. Максименко, О. М. Кислих, Т. П. Нагорнова та інші, 1988–1998 рр.). Впродовж перших років епідемії всі скринінгові дослідження, що проводились в країні, здійснювались саме в цій лабораторії. До прикладу, лише за період 1987–1991 рр. на наявність антитіл до ВІЛ було обстежено понад 19 млн осіб і було виявлено 83 інфікованих.

Науковці лабораторії постійно залучались МОЗ України до розробки перших законодавчих та нормативних актів в сфері боротьби зі СНІДом, насамперед першого Закону України «Про запобігання захворюванню на СНІД і соціальний захист населення», прийнятого Верховною Радою України вже в перші місяці незалежності країни, 12 грудня 1991 р. Розроблені перші науково обґрунтовані організаційні заходи для боротьби з новою для нашої країни хворобою – ВІЛ-інфекцією/СНІДом.

У 1991 р. співробітниками лабораторії загальної вірусології вперше в Україні було розпочато вивчення молекулярно-біологічних властивостей популяції ВІЛ, що циркулює в Україні, особливостей ВІЛ-інфекції та ролі певних чинників (ко-факторів) в її проявах. Проводилось визначення причин, що впливають на систему захисту клітин-мішеней на різних стадіях ВІЛ-інфекції, що зумовлюють особливості перебігу ВІЛ-інфекції/СНІДу (А. Ф. Фролов, С. В. Антоненко, О. В. Барбашева, А. М. Щербінська, С. Л. Рибалко, С. Т. Дядюн, Н. Й. Надгорна, О. В. Гринь, О. М. Кравченко). У 1992–2002 рр. наукове керівництво лабораторії здійснювала проф. А. М. Щербінська⁴.

На початку 90-х років минулого століття під керівництвом А. М. Щербінської формувалась служба СНІДу в країні. Широка співпраця з закладами практичної охорони здоров'я країни дозволила проводити глибокий епідеміологічний аналіз поширення ВІЛ і вивчати його молекулярно-біологічні властивості.

Надзвичайно плідною була співпраця з закордонними партнерами, які долучились до проблеми СНІДу в Україні, насамперед з вірусологічним центром Американського

4 А. М. Щербінська (23.02.1937 р. н.) – д. мед. н., професор, Заслужений діяч науки і техніки України. Закінчила в 1959 р. Київський медичний інститут ім. О. О. Богомольця. Наукову діяльність розпочала в 1960 р. в Київському НДІ епідеміології, мікробіології та паразитології МОЗ УРСР, в 1970 р. захистила кандидатську, а в 1985 р. – докторську дисертації, з 1992 р. – професор, у 1992–1997 рр. очолювала Київський НДІ епідеміології, мікробіології та паразитології МОЗ України, у 1992–2009 рр. – директор Українського центру профілактики і боротьби зі СНІДом МОЗ України, за Указом Президента України призначена заст. Голови Комітету боротьби зі СНІДом при Президенті України (1993–1997 рр.). Брала участь у створенні Закону України «Про запобігання захворюванню на СНІД та соціальний захист населення» (1991 р.) та його нових редакцій (1998, 2001, 2010 і наступні роки), багатьох нормативних актів з проблеми ВІЛ/СНІДу в Україні. Як офіційний представник України брала безпосередню участь в роботі Спеціальних сесій Генеральної Асамблеї ООН у 2001, 2006 і 2008 рр., в багатьох міжнародних форумах з проблем ВІЛ/СНІДу. Нагороджена орденом Княгині Ольги III ступеню за внесок у справу боротьби зі СНІДом в Україні.

військово-медичного об'єднання (NAMRU-3) (м. Каїр, Єгипет), де було започатковано низку досліджень щодо генотипування субтипів ВІЛ-1, які циркулювали в різних регіонах України, формування їх рекомбінантних форм, що є невід'ємною складовою характеристики епідемії ВІЛ-інфекції (А. М. Щербінська, М. Г. Люльчук, С. В. Антоненко, О. М. Кравченко, Н. С. Пукиш).

Вперше в Україні науковцями лабораторії вивчено частоту активації збудників вірусних ко-інфекцій (герпесвірусів, вірусів гепатитів В і С) у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД залежно від стадії хвороби, шляху інфікування ВІЛ та прийому АРВ-препаратів. Надано теоретичне узагальнення для вирішення актуальної задачі вірусології щодо встановлення зв'язку між активністю збудників зазначених захворювань вірусної етіології та рівнем реплікативної активності ВІЛ у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД. Отримані результати покладено в основу дисертаційних робіт науковців лабораторії, виконаних під керівництвом проф. А. М. Щербінської – М. Г. Люльчук, Н. О. Бабій, Н. С. Пукиш та фахівців практичної охорони здоров'я – Г. М. Коломієць (м. Донецьк), Т. Г. Герасименко (м. Одеса), Н. Й. Потокій (м. Ужгород) та інших.

З початком нового тисячоліття епідемія ВІЛ-інфекції/СНІДу в Україні набрала прискорення, що призвело до росту захворюваності та початку масштабної антиретровірусної терапії (АРТ) хворих. Постала проблема лабораторного супроводу, вірусологічного моніторингу лікування і впровадження нових методів дослідження. Фахівці лабораторії пройшли спеціальне навчання в лабораторіях Великої Британії, Нідерландів, Польщі та Росії та оволоділи сучасними молекулярно-генетичними методами: визначення рівня РНК ВІЛ-1 в крові хворого, провірусної ДНК, наявності мутацій резистентності до АРВ-препаратів, започаткували школу навчання для фахівців лабораторій обласних центрів СНІДу країни. Наукові роботи лабораторії відзначені дипломами Президії Академії медичних наук України як кращі НДР, а науковий співробітник лабораторії Н. О. Бабій була визнана стипендіатом Кабінету Міністрів у 2007–2009 рр. Науковці лабораторії брали участь в багатьох міжнародних конференціях з питань боротьби з грипом, СНІДом, гепатитами В і С, іншими інфекційними хворобами, де виступали з доповідями.

У 2009 р. лабораторія загальної вірусології була перейменована і стала **відділом ВІЛ та ВІЛ-асоційованих інфекцій**, керівником її була призначена д. мед. н. С. І. Доан – заступник директора з наукової роботи Інституту. Спрямованість наукових досліджень з приходом нового керівника не змінилась, лабораторія продовжувала працювати над виконанням завдань, покладених на неї науковим супроводом Загальнодержавної програми забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2009–2013 роки. Втім, у 2012 р. керівником відділу ВІЛ та ВІЛ-асоційованих інфекцій знову стала проф. А. М. Щербінська, продовжилась плідна співпраця з

Українським центром профілактики та боротьби зі СНІДом, в подальшому – ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України». Основною технологією наукових розробок стали молекулярно-генетичні та епідеміологічні дослідження ВІЛ, що стало підґрунтям для створення таких документів як «Стратегія моніторингу за розвитком резистентності ВІЛ до АРВ препаратів» (М. Г. Люльчук, 2015 р.) та «Удосконалення системи діагностики ВІЛ-інфекції у дітей раннього віку» (Н. О. Бабій, 2014 р.). Спільно з консультантом Американського Мікробіологічного Товариства підготовлено СОП ЛМ 002 «Визначення абсолютної кількості лімфоцитів у зразках крові на приладі PIMA» (Г. Л. Мухіна, А. М. Щербінська, І. В. Андріанова, 2016 р.).

У зв'язку з пріоритетністю молекулярно-генетичних досліджень та структурною реорганізацією Інституту в 2015 р. відділ ВІЛ та ВІЛ-асоційованих інфекцій було названо **лабораторією молекулярної вірусології, а з 2023 року – лабораторією молекулярної вірусології та медичної мікробіології з музеєм патогенних для людини мікроорганізмів**.

Пріоритетом дослідницької роботи лабораторії залишається розвиток вірусологічного та епідеміологічного напрямів у вивченні ВІЛ-інфекції та СНІДу, а також розвиток молекулярно-біологічного напрямку у вивченні властивостей вірусів, резистентності організму до вірусних інфекцій, вірусологічного моніторингу ефективності лікування ВІЛ-інфекції/СНІДу. Новим кроком в роботі лабораторії стало впровадження філогенетичних та філогеографічних методів досліджень, що в 2017–2019 рр. проводились у співпраці з фахівцями Оксфордського (Велика Британія) та Каліфорнійського (США) університетів. Результати багаторічних досліджень відображені в докторській дисертації М. Г. Люльчук – «Моніторинг резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів в системі епіднагляду за ВІЛ-інфекцією в Україні» (2021 р.). Результати багаторічної наукової діяльності знайшли відображення в циклі інноваційних робіт «Фундаментальні і практичні основи визначення резистентності вірусу імунodefіциту людини до антиретровірусних препаратів та удосконалення системи епіднагляду за ВІЛ-інфекцією», за який колективом авторів Інституту (М. Г. Люльчук, А. М. Щербінська, В. І. Задорожна) у 2021 р. було отримано Премію Кабінету Міністрів України.

В 2022 р. лабораторію очолила доктор медичних наук М. Г. Люльчук⁵, основною метою її наукового пошуку було уповільнити, а з рештою призупинити поширення резистентних форм ВІЛ в Україні та зменшити смертність від зумовлених СНІДом хвороб.

У переддень 130 роковини Інституту (1896–2026 рр.) лабораторія гідно продовжує науковий пошук шляхів подолання епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу в умовах важкої соціальної кризи – війни. З часу заснування лабораторії минуло майже 70 років. Змінилися покоління вчених, незмінним залишився предмет дослідження – вірус, що впливає на інфекційний та епідемічний процеси, а також на здоров'я людини.

5 Люльчук Марія Геннадіївна (20.05 1969 р. н.) закінчила у 1992 р. Київський медичний інститут ім. О. О. Богомольця, отримала направлення на наукову роботу, понад 30 років працює в лабораторії, захистила в 2005 р. кандидатську дисертацію, а в 2021 р. – докторську дисертацію. З 2021 р. – заступник директора ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» з наукової роботи.

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 зазначати 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 англійське резюме з ключовими словами. Обсяг резюме статті (summary) разом із ключовими словами становить не менше 1800 друкованих знаків без пробілів (250–300 слів). Резюме мають відображати основний зміст статті, бути чітко структурованими, для всіх статей, крім оглядових, містити обов'язкові розділи: мета дослідження; матеріали та методи дослідження; результати дослідження; висновки. Ключові слова – від 5 до 10 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті, її унікальність та значимість у певному сегменті медичної науки. Англійське резюме має бути з назвою статті, прізвищами та ініціалами авторів, назвою установ, де вона виконана.
9. Бібліографія повинна містити роботи за останні 10 років. Список літератури наводиться за стандартом National Library of Medicine (NLM). Звертаємо увагу, що у бібліографічних 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 автором 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}

ЗРУЧНО
ЗАСТОСОВУВАТИ

ЛИШЕ ДВІЧІ НА ДОБУ

З ПЕРШОГО ДНЯ ЖИТТЯ

НАУКОВО
ОПИСАНИЙ МЕХАНІЗМ

КЛІНІЧНО
ПІДТВЕРДЖЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ

ЗМЕНШУЄ
ІНТОКСИКАЦІЮ^{3,4}

ПРИСКОРЮЄ
ОДУЖАННЯ^{3,4}

ПОЛЕГШУЄ ПЕРЕБІГ³



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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Флавоноїди, які входять до складу лікарського засобу, мають здатність пригнічувати реплікацію ДНК- та РНК-вірусів як *in vitro*, так і *in vivo*. При проведенні доклінічних та клінічних досліджень виявлено інгібуючу активність препарату щодо вірусів грипу та гострих респіраторних інфекцій, вірусів герпесу. Доведено, що механізм прямої противірусної дії полягає в інгібванні синтезу вірусспецифічних ферментів – ДНК- та РНК-полімераз, тимідинкінази, зворотної транскриптази, **3CL-протеази**, нейрамінідази та індукції синтезу ендогенного інтерферону.

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

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

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

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

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

Склад: 1 мл сиропу містить: 0,02 мл рідкого екстракту Протефлазид, отриманого із суміші трав (1:1) Щучки 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 сульфід (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 °C на 3-10-й день терапії препаратом, головний біль. У разі виникнення будь-яких небажаних реакцій необхідно звертатися за консультацією до лікаря.

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

1. Рыбалко С.Л. Изучение механизмов действия биологически активных веществ лечебной субстанции Протефлазида, 2010 г. 2. Рыбалко С.Л. О доклиническом изучении новых (лечебных) форм Протефлазида на моделях вируса гриппа, 2006 г.
3. Знаменская Т.К., Воробьева О.В. Современные аспекты профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у детей // Современная педиатрия 6(86)/2017.
4. Токарчук Н.И. Использование Имунотропа для профилактики и лечения гриппа и ГРВИ у детей под 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 рубриктору доступ до медичного архіву пацієнта лікар має постійно та швидко.



Забезпечена система відеозв'язку для прийому пацієнтів онлайн має функцію постійної та безстрокової архівації записів результатів консультацій. За необхідності лікар і пацієнт мають можливість переглядати онлайн-консультації, що відбулись.

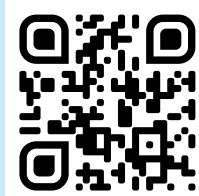


Голосовий набір тексту: лікар може надиктовувати діагноз, висновок консультації, рекомендації щодо лікування, – програма може надати готовий текст. Рутинна підготовка документації відійшла у минуле!

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



**Повнофункціональний
мобільний додаток**



<https://myheal.com.ua>