

ISSN 2312-413X (print)
ISSN 2312-4148 (online)

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Актуальна[®] Інфектологія

www.mif-ua.com

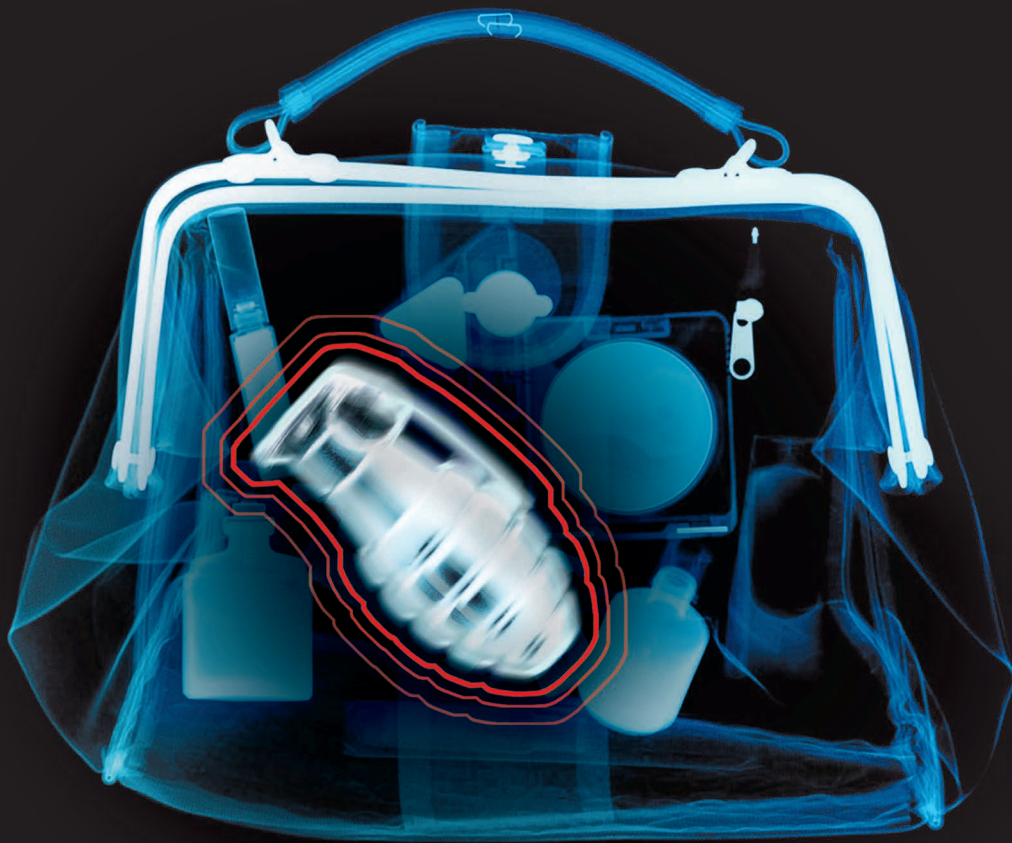
Том 9, № 1, 2021

АКТУАЛЬНА ІНФЕКТОЛОГІЯ

Том 9, № 1, 2021

ПРОПЕС[®]

ЗНЕШКОДЖУЄ ЗАГРОЗУ. ЗБЕРІГАЄ ЖИТТЯ



- ідентифікує антигени атипичних клітин і формує потужну антиген-специфічну протипухлинну імунну відповідь
- дає початок активації протиінфекційного клітинного і гуморального імунітету
- знищує патогени, рекрутує макрофаги і активує фагоцитоз, зупиняє реплікацію вірусів



ПРОПЕС[®] – препарат для цілеспрямованої і раціональної терапії злоякісних новоутворень, передракових станів, хронічних інфекцій та вторинних імунodefіцитів. Регуляторні пептиди Пропесу – α -дефенсини і β -дефенсини – взаємодіють з неімуногенними фрагментами антигенів атипичних клітин, перетворюючи їх на імуногенні. В результаті пухлина стає вразливою для імунної системи. Дефенсини знищують інфекційні патогени і одночасно індукують проліферацію імунокомпетентних клітин – CD4 і CD8. У разі будь-якої небезпеки імунна система вчасно отримує здатність організувати потужну антиген-специфічну протидію у відповідь.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.immunologs.com.ua

IGP
pharm



Актуальна[®] Інфектологія

Actual Infectology

Aktual'naâ Infektologiâ

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Засновано у листопаді 2013 року

Періодичність виходу: 6 разів на рік

Том 9, № 1, 2021

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



mif.ua.com



journals.urau.ua

Актуальна® Інфектологія

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 9, № 1, 2021

ISSN 2312-413X (print)

ISSN 2312-4148 (online)

Передплатний індекс: 86149



Видавець Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією Купрінено Н.В.

Електронні адреси для звертань:

Із питань передплати:

info@mif-ua.com,
тел. +38 (044) 223-27-42
+38 (067) 325-10-26

*Із питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби:*

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

Українською та англійською мовами

*Свідцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової
інформації КВ № 20544—10344ПР. Видано Державною реєстра-
ційною службою України 08.02.2014 р.*

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 11,63
Тираж 10 000 прим. Зам. 2021-ai-37.

Адреса редакції:

Україна, 04107, м. Київ, а/с 74
Тел./факс: +38 (044) 223-27-42

E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції журналу «Актуальна інфектологія»)

www.mif-ua.com

http://ai.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.

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

Свідцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ПРАТ «Поліграфсервіс»

вул. Червоні ряди, 14, м. Харків, 61012

Головний редактор
Крамарьов
Сергій Олександрович

Заступники головного редактора

Волосовець О.П. (Київ)

Надрага О.Б. (Львів)

Шостакович-Корецька Л.Р. (Дніпро)

Редакційна рада

Зінчук О.М. (Львів)

Козько В.М. (Харків)

Маврутенков В.В. (Дніпро)

Мороз Л.В. (Вінниця)

Пипа Л.В. (Вінниця)

Романова О.М. (Мінськ, Білорусь)

Трихліб В.І. (Київ)

Циркунов В.М. (Гродно, Білорусь)

Чернишова Л.І. (Київ)

Редакційна колегія

Бекіш В.Я. (Вітебськ, Білорусь)

Березенко В.С. (Київ)

Бодня Е.І. (Харків)

Виговська О.В. (Київ)

Голубовська О.А. (Київ)

Дикий Б.М. (Івано-Франківськ)

Дуда О.К. (Київ)

Євтушенко В.В. (Київ)

Колоскова О.К. (Чернівці)

Малий В.П. (Харків)

Марушко Ю.В. (Київ)

Матейко Г.Б. (Івано-Франківськ)

Незгода І.І. (Вінниця)

Рябоконь О.В. (Запоріжжя)

Харченко Ю.П. (Одеса)

Ходак Л.А. (Харків)

Відповідальний секретар

Заславська Ганна Олександрівна

+38 (095) 893-74-15

E-mail: mo4alova@list.ru

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Мочалова Г.О., 2021
© Заславський О.Ю., 2021

Актуальна® Інфектологія

Aktual'naâ Infektologiâ

Actual Infectology

Specialized Reviewed Practical Scientific Journal

Volume 9, № 1, 2021

ISSN 2312-413X (print)

ISSN 2312-4148 (online)

Subscription index: 86149 (in Ukraine)



Publisher Zaslavsky O.Yu.

Managing Editor Kuprinenko N.V.

Correspondence e-mails:

Subscription department:

info@mif-ua.com,
Tel. +38 (044) 223-27-42
+38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug

Promotion Department:

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 20544—10344ІП. Issued by State Registration Service of Ukraine 08/02/2014

Folio 60×84/8. Printer's sheet 11,63
Circulation 10 000. Order 2021-ai-37.

Editorial office address:

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

Tel./fax: +38 (044) 223-27-42

E-mail: medredactor@i.ua

(Subject: Actual Infectology Journal)

www.mif-ua.com

http://ai.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

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

Publishing entity certificate ДК № 2128 dated 13/05/2005

Print: Poligrafservice PJSC,
Chervoni Riady st., 14, Kharkiv, 61012

Editor-in-Chief
Kramarov Sergiy

Deputy Chief Editors

O.P. Volosovets (Kyiv)

O.B. Nadraha (Lviv)

L.R. Shostakovich-Koretskaya (Dnipro)

Editorial Council

O.M. Zinchuk (Lviv)

V.M. Kozko (Kharkiv)

V.V. Mavrutenkov (Dnipro)

L.V. Moroz (Vinnytsia)

L.V. Pyra (Vinnytsia)

O.M. Romanova (Minsk, Belarus)

V.I. Trykhlil (Kyiv)

V.M. Tsykunov (Grodno, Belarus)

L.I. Chernyshova (Kyiv)

Editorial Board

V.Ya. Bekish (Vitebsk, Belarus)

V.S. Berezenko (Kyiv)

E.I. Bodnia (Kharkiv)

O.V. Vyhovska (Kyiv)

O.A. Holubovska (Kyiv)

B.M. Dykyi (Ivano-Frankivsk)

O.K. Duda (Kyiv)

V.V. Yevtushenko (Kyiv)

O.K. Koloskova (Chernivtsi)

V.P. Malyi (Kharkiv)

Yu.V. Marushko (Kyiv)

H.B. Mateiko (Ivano-Frankivsk)

I.I. Nezgod (Vinnytsia)

O.V. Riabokon (Zaporizhzhia)

Yu.P. Kharchenko (Odesa)

L.A. Khodak (Kharkiv)

Executive Editor

Zaslavska Hanna

+38 (095) 893-74-15

E-mail: mo4alova@list.ru

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Mochalova H.O., 2021

© Zaslavsky O.Yu., 2021

Зміст

Лекція

Антонова Л.А., Маковская И.Ф.,
Крупинина Т.М.
История борьбы с бешенством
в Украине со времен Пастера
до наших дней 11

Крамарьов С.О., Євтушенко В.В.
Можливості використання
назальних форм інтерферону
в профілактиці та лікуванні
гострих респіраторних інфекцій 22

На допомогу практикуючому
лікаря

Кисельова Г.Л., Воронова К.В., Ісаєв В.М.
Діагностична значимість
виявлення нейтралізуючих антитіл
до SARS-CoV-2 31

Оригінальні дослідження

Сорокман Т.В., Молдован П.М.,
Попелюк Н.О., Парфьонова І.В.
Епідеміологічні аспекти
інфікування *Helicobacter pylori*
в дітей 35

Зінчук О.М., Петрух А.В.,
Гринчишин Н.І., Шваєвська К.К.
Особливості гуморальної імунної
відповіді при коронавірусній хворобі
(COVID-19) 40

Синяченко О.В., Єрмолаєва М.В.,
Гавілей Д.О., Лівенцова К.В., Верзілов С.М.
Клініко-патогенетичне значення
ясенної мікробіоти
при ревматоїдному артриті 44

Contents

Лекція

L.O. Antonova, I.F. Makovska,
T.M. Krupinina
The history of rabies control
in Ukraine from the time
of Pasteur to the present day 11

S.O. Kramarov, V.V. Yevtushenko
The use of intranasal
interferon for prevention
and treatment of acute
respiratory infections 22

To Help
Practitioner

H.L. Kyseliova, K.V. Voronova, V.M. Isaiev
Diagnostic significance
of detecting neutralizing
antibodies to SARS-CoV-2 31

Original Researches

T.V. Sorokman, P.M. Moldovan,
N.O. Popelyuk, I.V. Parfyonova
Epidemiological aspects
of *Helicobacter pylori*
infection in children 35

O.M. Zinchuk, A.V. Petrukh,
N.I. Hrynchyshyn, K.K. Shvaievskaya
Peculiarities of a humoral immune
response in coronavirus infection
(COVID-19) 40

O.V. Syniachenko, M.V. Iermolaieva,
D.O. Gaviley, K.V. Liventsova, S.M. Verzilov
Clinical and pathogenetic
significance of the gingival
microbiota in rheumatoid arthritis 44

Трихліб В.І., Лисенко Т.І., Єрошенко А.О.,
Мартинчик О.С., Беляєва К.П.,
Цюрак Н.Р., Шевельова Т.І., Попова С.С.,
Самойлова С.М., Чайка С.М.,
Голубенко О.С., Мороз А.В.

Динаміка клініко-лабораторних
показників у тяжкохворих та померлих
від нової коронавірусної інфекції
COVID-19 на фоні
лікування 8 мг дексаметазону 51

V.I. Trykhlіb, T.I. Lysenko, A.O. Yeroshenko,
O.S. Martynchuk, K.P. Bieliaieva,
N.R. Tsiurak, T.I. Shevelova, S.S. Popova,
S.M. Samoiloḃa, S.M. Chaika,
O.S. Holubenko, A.V. Moroz

Dynamics of clinical and laboratory
indicators in serious patients and deaths
with new coronavirus infection
of COVID-19 under treatment
of 8 mg dexamethasone 51

Матеріали конференції

Трихліб В.І.

Онлайн науково-практична
конференція з міжнародною участю
«Інфекційні захворювання органів
системи дихання. Клініка, діагностика,
лікування, профілактика» 62

V.I. Trykhlіb

Online research-to-practice conference
with international participation
“Infectious diseases of the respiratory
system. Clinical picture, diagnosis,
treatment, prevention” 62

**Тези третьої науково-практичної
конференції з міжнародною участю
«Інфекційні захворювання
мандрівників. Сучасні виклики
і стан проблеми в Україні»
(12–13 березня 2021 р., м. Одеса, Україна)**

Бабенко О.І., Гула О.В., Чубач М.І.
Динаміка показників причин
вертикальної трансмісії ВІЛ у дітей,
народжених від ВІЛ-інфікованих
матерів у м. Одесі 65

Байдалка І.Д.
Ураження слизової оболонки
ротової порожнини хворих
при інфекційних захворюваннях
подорожуючих 66

Білокобила С.О., Рябоконт О.В.,
Рябоконт Ю.Ю.
Взаємозв'язок серологічного
профілю дорослих хворих на кір
із розвитком ускладнень 66

Бодня І.П.
Фагоцитуючі клітини та їх роль
при протозоозах 67

Бодня К.І., Скорик Л.І., Потапова Л.М.
Вивчення стану ураженості комарів
мікрофіляріями *D. repens*
у Харківській області 68

**Proceedings of the Conference Abstracts
of the third research-to-practice conference
with international participation “Infectious
diseases of travelers. Current challenges
and the state of the problem in Ukraine”
(March 12–13, 2021, Odesa, Ukraine)**

O.I. Babenko, O.V. Hulla, M.I. Chubach
Dynamics of indicators of the causes
of vertical transmission of HIV
in children born to HIV-infected
mothers in Odesa 65

I.D. Baidalka
Lesions of the oral
mucosa in patients
with infectious diseases
of travelers 66

S.O. Bilokobyła, O.V. Riabokon,
Yu.Yu. Riabokon
Relationship between the serological
profile of adult patients with measles
and the development of complications 66

I.P. Bodnia
Phagocytic cells and their role
in protozoal infections 67

K.I. Bodnia, L.I. Skoryk, L.M. Potapova
Study of the state of mosquito
infestation by *D. repens* microfilariæ
in Kharkiv region 68

<i>Бочаров В.М.</i> Клінічний випадок гідатидозного ехінококозу печінки 69	<i>V.M. Bocharov</i> Clinical case of hydatid echinococcosis of the liver 69
<i>Будаєва І.В., Литвин К.Ю., Галущенко С.А., Якуніна О.М., Якімова С.В.</i> Особливості сучасного перебігу вітряної віспи 70	<i>I.V. Budaieva, K.Yu. Lytvyn, S.A. Halushchenko, O.M. Yakunina, S.V. Yakimova</i> Features of the modern course of chickenpox 70
<i>Верба Н.В.</i> Вплив комплексного лікування на показники перекисного окислення ліпідів та перебіг фібротичних процесів у печінці хворих на хронічний гепатит С 71	<i>N.V. Verba</i> The effect of comprehensive treatment on lipid peroxidation and the course of fibrotic processes in the liver of patients with chronic hepatitis C 71
<i>Виноград Н.О., Шуль У.А.</i> Москитні гарячки як актуальна проблема для України 72	<i>N.O. Vynohrad, U.A. Shul</i> Mosquito fevers as an urgent problem for Ukraine 72
<i>Воробйова Н.В., Усачова О.В.</i> Динамічні зміни метаболітів кишкової мікрофлори як показник стану мікробіоценозу кишечника в дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією 73	<i>N.V. Vorobiova, O.V. Usachova</i> Dynamic changes of intestinal microflora metabolites as an indicator of the state of intestinal microbiocenosis in young children with rotavirus infection 73
<i>Дуда О.К., Вега А.Р., Манжелеєва І.В., Коцюбайло Л.П., Бойко В.О., Печінка А.М.</i> Місце амброксолу в лікуванні пацієнтів із COVID-19 74	<i>O.K. Duda, A.R. Veba, I.V. Manzhelieieva, L.P. Kotsiubailo, V.O. Boiko, A.M. Pechinka</i> The place of ambroxol in the treatment of patients with COVID-19 74
<i>Задорожна В.І.</i> Основні епідеміологічні аспекти щодо зв'язку COVID-19 із міграцією населення 74	<i>V.I. Zadorozhna</i> Key epidemiological aspects of the relationship between COVID-19 and population migration 74
<i>Коваль Т.І., Марченко О.Г., Сизова Л.М., Полторапавлов В.А., Руденко С.С., Лимаренко Н.П., Приймєнко Н.О.</i> Клініко-імунологічні особливості перебігу туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на фоні антиретровірусної терапії з урахуванням носійства алелі 299Gly гена TLR4 75	<i>T.I. Koval, O.H. Marchenko, L.M. Syzova, V.A. Poltorapavlov, S.S. Rudenko, N.P. Lymarenko, N.O. Pryimenko</i> Clinical and immunological features of tuberculosis in HIV-infected patients on the background of antiretroviral therapy taking into account the carriage of the TLR4 299Gly allele 75
<i>Люльчук М.Г., Щербінська А.М., Кирпичова В.В.</i> Особливості популяції ВІЛ-1 субтипу А, що циркулює в Україні в умовах активної міграції населення 76	<i>M.H. Liulchuk, A.M. Shcherbinska, V.V. Kyrpychova</i> Peculiarities of the HIV-1 subtype A population circulating in Ukraine in the conditions of active population migration 76
<i>Маврутенков В.В., Литвин К.Ю., Якуніна О.М., Якімова С.В., Смірнов Б.М.</i> Синдром Гієна — Барре як раннє ускладнення нової коронавірусної інфекції SARS-CoV-2 (клінічний випадок) 77	<i>V.V. Mavrutenkov, K.Yu. Lytvyn, O.M. Yakunina, S.V. Yakimova, B.M. Smirnov</i> Guillain-Barré syndrome as an early complication of a new coronavirus infection SARS-CoV-2 (clinical case) 77
<i>Москалюк В.Д., Баланюк І.В.</i> Оптимізація лікування хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД шляхом доповнення антиретровірусної терапії пробіотиком ентерол-250 77	<i>V.D. Moskaliuk, I.V. Balaniuk</i> Optimizing the treatment of patients with HIV-infection/AIDS by supplementing antiretroviral therapy with probiotic enterol 250 77
<i>Москалюк В.Д., Бойко Ю.І.</i> Когнітивна дисфункція у хворих на ВІЛ 78	<i>Moskaliuk V.D., Boiko Iu.I.</i> Cognitive dysfunction in HIV patients 78

<i>Москалюк В.Д., Колотило Т.Р.</i> Вплив деяких опортуністичних інфекцій на перебіг ВІЛ-інфекції в поєднанні з туберкульозом 79	<i>Moskaliuk V.D., Kolotylo T.R.</i> Influence of some opportunistic infections on the course of HIV infection in association with tuberculosis 79
<i>Ніколаєнко С.М., Сагач О.С., Трихліб В.І.</i> Стан захворюваності на аскаридоз, ентеробіоз в Україні 80	<i>S.M. Nikolaienko, O.S. Sahach, V.I. Trykhlіb</i> The incidence of ascariasis, enterobiosis in Ukraine 80
<i>Ніколаєнко С.М., Сагач О.С., Трихліб В.І.</i> Стан захворюваності на лямбліоз, малярію в Україні 81	<i>S.M. Nikolaienko, O.S. Sahach, V.I. Trykhlіb</i> The incidence of giardiasis and malaria in Ukraine 81
<i>Павленко О.В., Скрипник Л.М., Роганкова А.Л.</i> Клінічний випадок токсичного гепатиту в підлітка 82	<i>O.V. Pavlenko, L.M. Skrypnyk, A.L. Rohankova</i> Clinical case of toxic hepatitis in an adolescent 82
<i>Пришляк О.Я., Матвійук О.Я., Бойчук О.П.</i> Клініко-епідеміологічні особливості кору у студентів факультету підготовки іноземних громадян ІФНМУ в період спалаху 2017–2019 рр. 82	<i>O.Ya. Pryshliak, O.Ya. Matviiuk, O.P. Boichuk</i> Clinical and epidemiological features of measles in students of the faculty of training foreign citizens of IFNMU during the outbreak of 2017–2019 82
<i>Рябоконт О.В., Черкаський В.В., Онiщенко Т.Є., Рябоконт Ю.Ю.</i> Порівняння спектра коморбідної патології у хворих з тяжким і критичним перебігом COVID-19 залежно від наслідків хвороби 83	<i>O.V. Riabokon, V.V. Cherkasky, T.Ye. Onishchenko, Yu.Yu. Riabokon</i> Comparison of the spectrum of comorbid pathology in patients with severe and critical course of COVID-19 depending on the consequences of the disease 83
<i>Скрипник Л.М., Павленко О.В., Роганкова А.Л.</i> Криптоспоридії як збудники секреторних діарей 84	<i>L.M. Skrypnyk, O.V. Pavlenko, A.L. Rohankova</i> Cryptosporidia as causative agents of secretory diarrhea 84
<i>Совірда О.С., Майстренко О.М.</i> Вакцинопрофілактика грипу в умовах пандемії COVID-19 85	<i>O.S. Sovirda, O.M. Maistrenko</i> Influenza vaccination in the context of the COVID-19 pandemic 85
<i>Старець О.О., Котова Н.В.</i> Клінічні особливості стрептококового тонзилофарингіту у дітей раннього віку 86	<i>O.O. Starets, N.V. Kotova</i> Clinical features of streptococcal tonsillopharyngitis in young children 86
<i>Трихліб В.І., Лисенко Т.І., Єрошенко А.О., Мартинчик О.С., Беляєва К.П., Цюрак Н.Р., Шевельова Т.І., Попова С.С., Самойлова С.М., Чайка С.М., Голубенко О.С., Мороз А.В.</i> Лабораторні показники у тяжкохворих і померлих від нової коронавірусної інфекції 87	<i>V.I. Trykhlіb, T.I. Lysenko, A.O. Yeroshenko, O.S. Martynchyk, K.P. Beliaieva, N.R. Tsiurak, T.I. Sheveliova, S.S. Popova, S.M. Samoilova, S.M. Chaika, O.S. Holubenko, A.V. Moroz</i> Laboratory parameters in critically ill patients and those who died of a new coronavirus infection 87
<i>Усачова О.В., Дралова О.А.</i> Застосування комбінованого препарату для лікування токсокарозної інвазії з ураженням шкіри у дітей 88	<i>O.V. Usachova, O.A. Dralova</i> The use of a combined drug for the treatment of toxocariasis with skin lesions in children 88
<i>Усиченко О.М., Усиченко К.М., Лаврюкова С.Я., Пастерначенко Н.С., Мозгова В.О.</i> Досвід роботи гепатологічного центру КНП «Одеська міська клінічна інфекційна лікарня» 88	<i>O.M. Usychenko, K.M. Usychenko, S.Ya. Lavriukova, N.S. Pasternachenko, V.O. Mozghova</i> Experience of the work of the hepatological center of MNPE "Odesa City Clinical Infectious Hospital" 88

Фурик О.О., Рябоконт О.О.,
Задирака Д.А., Савельєв В.Г., Пак К.А.
Клінічні особливості Лайм-бореліозу
у Запорізькій області
за період 2015–2019 рр. 89

Хелемендик А.Б., Рябоконт О.В.,
Рябоконт Ю.Ю.
Вміст TNF-а в сироватці крові хворих
на хронічний гепатит В залежно
від HBeAg-статусу та ступеня вираженості
морфологічних змін у печінці 90

Чабан Т.В., Солтик С.М.,
Попадюк А.В., Блохіна А.С.
Клінічний перебіг неалкогольної
жирової хвороби печінки
у хворих на COVID-19 91

Чабан Т.В., Чубач М.І., Тюпа В.В.,
Кузьміна О.В., Ніколаєва Г.П.
Клінічний випадок тропічної малярії
в Одеській області 91

Чабан Т.В., Чубач М.І., Тюпа В.В.,
Лаврюкова С.Я., Пастерначенко Н.С.,
Бошкова Л.К., Кузьміна О.В.
Клінічний випадок коронавірусної
інфекції COVID-19 у пацієнта
з коінфекцією ВІЛ/туберкульоз 92

Юрко К.В., Бодня І.П.
Удосконалення лабораторної
діагностики діареї мандрівників,
обумовленої протозойними
паразитами (бластоцистами) 93

Юрченко О.О.
Потенційні загрози занесення
збудників особливо небезпечних
вірусних інфекцій в Україну 94

Ялова Г.В., Рябоконт О.В., Рябоконт Ю.Ю.
Ефективність протівірусної терапії
хворих на хронічний гепатит С
за схемою OBV/PTV/r + DSV ± RBV
та динаміка вмісту TGF-1b
в сироватці крові на тлі лікування 95

O.O. Furyk, O.O. Riabokon, D.A. Zadyraka,
V.H. Saveliev, K.A. Pak
Clinical features of Lyme borreliosis
in the Zaporizhzhia region
for the period of 2015–2019 89

A.B. Khelemendyk, O.V. Riabokon,
Yu.Yu. Riabokon
The content of TNF-α in the blood serum
of patients with chronic hepatitis B
depending on HBeAg status and the severity
of morphological changes in the liver 90

T.V. Chaban, S.M. Soltyk,
A.V. Popadiuk, A.S. Blokhina
Clinical course of nonalcoholic
fatty liver disease in patients
with COVID-19 91

T.V. Chaban, M.I. Chubach, V.V. Tiupa,
O.V. Kuzmina, H.P. Nikolaieva
Clinical case of tropical malaria
in Odesa region 91

T.V. Chaban, M.I. Chubach, V.V. Tiupa,
S.Ya. Lavriukova, N.S. Pasternachenko,
L.K. Boshkova, O.V. Kuzmina
Clinical case of coronavirus
infection COVID-19 in a patient
with HIV/tuberculosis co-infection 92

K.V. Yurko, I.P. Bodnia
Improving laboratory diagnosis
of travelers' diarrhea caused
by protozoan parasites
(blastocysts) 93

O.O. Yurchenko
Potential threats of imported
pathogens of especially dangerous
viral infections for Ukraine 94

H.V. Yalova, O.V. Riabokon, Yu.Yu. Riabokon
The effectiveness of antiviral therapy
in patients with chronic hepatitis C according
to the scheme OBV/PTV/r + DSV ± RBV
and the dynamics of TGF-1b in the blood
serum on the background of treatment 95

Рецензії

Відгук на книгу М.А. Андрейчина
«Інфекції і люди: роздуми клініциста»
(Тернопіль: Навчальна книга —
Богдан, 2020. 256 с.) 96

Reviews

Review of the book by M.A. Andreichyn
“Infections and people: reflections
of a clinician” (Ternopil: Navchalna
knyha — Bogdan, 2020. 256 p.) 96

Вимоги до оформлення статей 99

Article submission guidelines 99

Від мрії до надії

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

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

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



www.vivereclinic.com

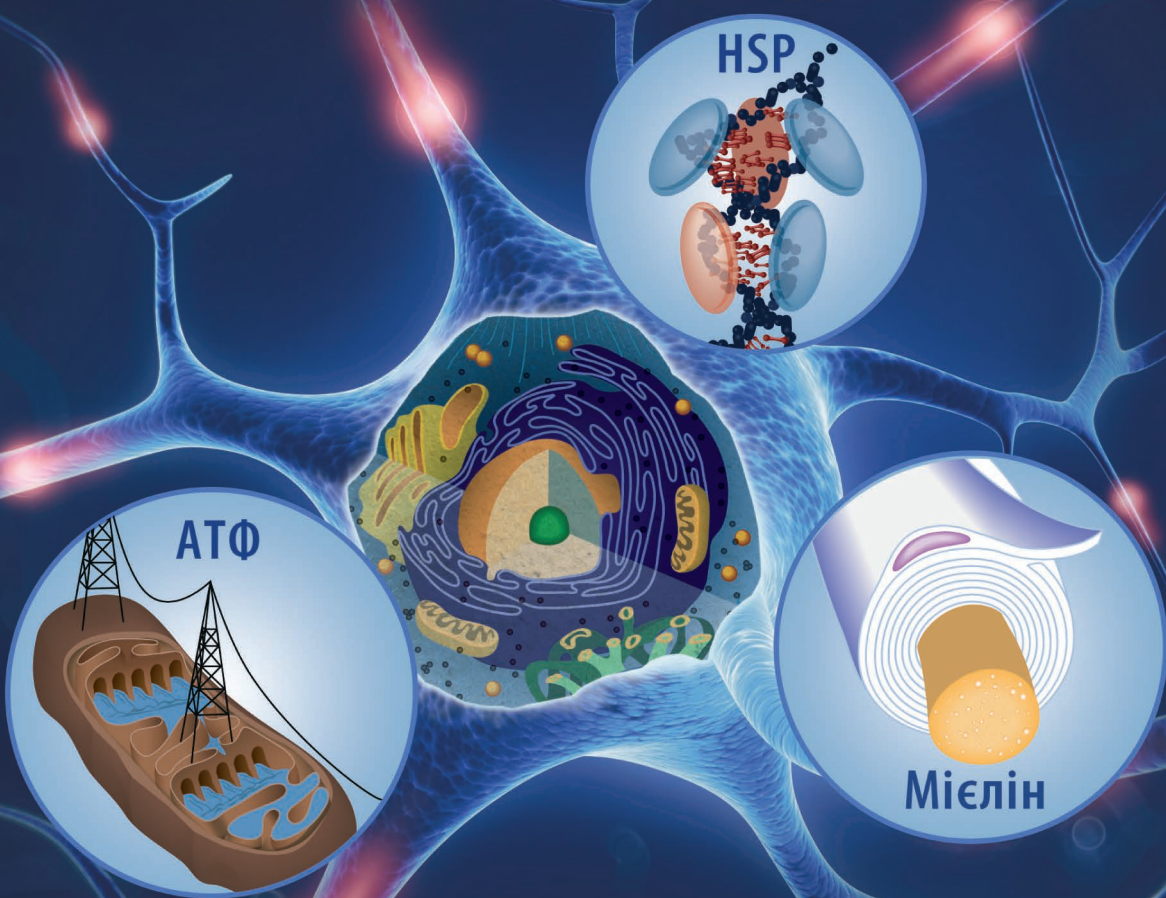


м. Київ,
вул. Ломоносова, 71-Б



Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



- Усуває мітохондріальну дисфункцію в нейрональних клітинах*.
- Сприяє відновленню мієлінових оболонок*.
- Стимулює енергетичний метаболізм та синтез білків в нейронах при гіпоксії мозку**.
- Зменшує інвалідизацію та смертність***.



* Знаменська Т.К. и др. Применение цереброкурина в комплексном лечении асфиксии у новорожденных. Медицина неотложных состояний. № 5. 2007.

** Ihor Belenichev, Sokolik Elena (11. 2011) Nitrozone Stress and Neurological Disorders in Experimental Alcohol Intoxication and Their Pharmacological Correction by Neuropeptides. Inventi Rapid: Molecular Pharmacology, Vol. 2011, Issue 4.

*** В.И.Черный и соавт. Перспективы нейротрофической церебропротекции в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы и мозгового инсульта. Международный неврологический журнал. № 4. 2010.

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкурина: активних нейропептидів, отриманих з мозку змбронів великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакогруппа.** Похистимулюючі та ноотропі засоби. Код АТХ N06B X. **Фармакологічні властивості.** Пептидний модулятор Цереброкурин® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергопродуруючої та блокує синтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейронів. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозковий руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, збільшує регулюючий вплив на біоелектричну активність мозку. Цереброкурин® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропна, гіполіпідемічна, гелаторотекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічними ураженнями головного мозку, нормалізації емоційно-мисливих функцій, розширює діапазон адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадковому детермінованих і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурин® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання.** Захворювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи, зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бінсвангера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабості судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хвороби Дауна, синдромом Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алалії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралічі з психоомовною затримкою (нетяжкого ступеня), апалічному (декортикаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійкими цефалгіями, млявими паралічами. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – синільна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хоріоретиніопія, непроліферативна діабетична ретиніопія без вираженого набряку макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньоочним тиском. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність, період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньом'язово. Дорослим по 2 мл щоденно, мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. Хворим з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, хворобу Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендують проводити 2-3 рази на рік. У педіатричній практиці застосовувати з перших днів життя до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3-5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування 10 ін'єкцій; дітям віком 1-3 роки – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Доцільні повторні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурин® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл перебібульбарно, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm



Регистраційне посвідчення № UA751601/01 від 17.01.2016

УДК 616.89(091)(477)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2312-413X.9.1.2021.228821>Антонова Л.А.¹, Маковская И.Ф.², Крупинина Т.М.³¹ Институт эпидемиологии и инфекционных заболеваний им. Л.В. Громашевского, г. Киев, Украина² Национальный университет биоресурсов и природопользования Украины, г. Киев, Украина³ Полтавский областной лабораторный центр Министерства здравоохранения Украины, г. Полтава, Украина

История борьбы с бешенством в Украине со времен Пастера до наших дней

Резюме. Бешенство остается древнейшим вирусным зоонозным заболеванием, которое всегда заканчивается летально и которое в наши дни широко распространено по всему миру и ежегодно вызывает смерть около 60 тысяч человек. Поскольку борьба с ликвидацией гидрофобии в Украине ведется уже более 135 лет, нашей целью было напомнить о проблемах и успехах оказания антирабической помощи в разные периоды эпизоотического процесса в прошлом веке, напомнить основные специфические особенности заражения и показать реальные проблемы в наши дни. Материалами для анализа были архивные данные из сводных отчетов областных СЭС, Института эпидемиологии и инфекционных заболеваний имени Л.В. Громашевского, лаборатории нейроинфекций ИВМ НААН Украины, а также отчеты областных администраций ветеринарной медицины Госпродпотребслужбы Украины. Было показано, что пики эпизоотий наблюдались в определенные исторические периоды. Во время первого периода, городского бешенства (собак), свою эффективность показали массовые вакцинации собак в комплексе с жесткой регуляцией численности бездомных животных. Второй период, связанный с лисьим бешенством, продолжался 30 лет, из которых почти 20 лет были относительно благополучными, чему способствовало строжайшее соблюдение во всех областях Украины мер по регуляции численности лисиц. В начале XXI века резко повысилась напряженность эпизоотического процесса. При этом во всех областях численность лисиц уже не поддерживалась на безопасном уровне, и их заболеваемость увеличилась почти в 20 раз. Начатая в 2001 году пероральная вакцинация до настоящего времени проводится не в полном объеме. Вакцинация домашних плотоядных животных также не достигает необходимого уровня покрытия 70 % популяции. Пытаются прививать и бездомных животных, хотя уже давно доказано, что в период постоянных стрессов и переохлаждения вакцина не вызывает выработку иммунитета до защитного уровня. Таким образом, в настоящее время главную проблему при обращении за антирабической помощью составляют собаки. Так, в 2019 году за помощью по поводу укуса собакой обратились 51 232 человека. В целом в 2019 году за антирабической помощью обратились 73 962 человека, прививки были назначены 21 980 лицам. С тяжелыми укусами отмечалось 4039 человек, из них 1161 человек были укушены больным животным с подтвержденным диагнозом и 777 человек были укушены дикими животными (то есть 1938 человек были спасены от смерти), а 16 113 лицам, получившим легкие укусы (73,3 % от числа привитых), было дано 10 дней для выяснения опасности укуса, но сделать это не удалось, так как укусившее животное убежало. За счет этой категории пострадавших количество привитых резко увеличивается. Важно отметить, что каждый укус бродячей собакой для пострадавшего — испытание, а курс антирабических прививок стоит около 6 тыс. грн в зависимости от тяжести укуса, поэтому открытым остается вопрос о регуляции численности бездомных собак и целесообразности их вакцинации.

Ключевые слова: гидрофобия; антирабические вакцины; история рабиологии; эпизоотия бешенства; пути ликвидации гидрофобии; причины неудач вакцинаций; бешенство в Украине

© «Актуальна інфектологія» / «Actual Infectology» («Aktual'naâ infektologija»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Маковська Ірина Федорівна, аспірант кафедри епізоотології, вірусології та мікробіології, Національний університет біоресурсів і природокористування, вул. Героїв Оборони, 15, м. Київ, 03041, Україна; e-mail: iryna.makovska@nubip.edu.ua; контактний тел.: +38 (093) 833 19 77.

For correspondence: Iryna Makovska, PhD student, Department of epizootology, virology and microbiology, National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Heroyiv Oborony st., 15, Kyiv, 03041, Ukraine; e-mail: iryna.makovska@nubip.edu.ua; phone: +38 (093) 833 19 77.

Введение

Июль 1885 года, когда Луи Пастер спас от неминуемой смерти своего первого пациента, вошел в историю как дата одного из самых крупных открытий в области медицины, как первый шаг на пути ликвидации гидрофобии.

Открытие Пастера стало фундаментом, на основе которого по всему миру развернулись широкие и разносторонние исследования по борьбе с бешенством.

Открытие Пастера вот уже 135 лет позволяет ежегодно спасать от гидрофобии тысячи людей во многих странах мира [1].

Бешенство у человека (гидрофобия) является специфическим заболеванием. При укусе, даже самом поверхностном, происходит нарушение кожных покровов зубами животного и со слюной в рану попадает живой вирус [2]. После укуса может пройти 1–2 месяца при полном отсутствии симптомов инфицирования. Но вдруг появляется тянущая боль на месте уже забытого укуса, высокая температура, затрудненное глотание — это уже сигнал смертного приговора за то, что пострадавший в первый день укуса не обратился за антирабической помощью [3]. Подобные случаи продолжают регистрироваться в нашей стране в век Интернета.

Как только в практику здравоохранения был внедрен метод лечебных прививок против бешенства, появилось понятие «оказание антирабической помощи». С самого начала было решено, что назначение и проведение прививок должен осуществлять врач-рабиолог. С этой целью в стране была открыта сеть пастеровских станций. Первая (после Парижа) пастеровская станция была открыта в Одессе в 1886 году [4].

Врачи-рабиологи первого поколения, спасая тысячи людей, пострадавших от укусов больными животными, отмечали, что успех лечебных прививок зависит от того, кто укусил (собака или волк), куда укусил (в голову, кисть руки или другую часть тела), как глубоко, как широко и прочие обстоятельства укуса. Так была заложена основа науки — рабиологии [5].

Борьбу за ликвидацию гидрофобии в Украине за прошедшие 135 лет можно условно разделить на периоды до и после 1950 года [6]. Так, вначале, как образно написал М.А. Селимов, «с помощью антирабических прививок врач как бы вытаскивает человека из горящего дома. Но, как бы ни были совершенны способы тушения, пожар не всегда обходится без жертв. Точно так же обстоит дело с антирабическими прививками. Поэтому лучше предупреждать пожар, чем его тушить, разумнее предупреждать заражение человека, чем прибегать к антирабическим прививкам» [7]. В Украине «тушить пожар» и предупреждать заражение человека начали с 1950 года. С этой целью был разработан и внедрен в практику ветеринарии комплекс мер по борьбе с источником инфекции. Таким образом, целью данной работы было:

1) напомнить основные специфические особенности заражения, течения заболевания и принципы лечения человека, инфицированного вирусом бешенства;

2) напомнить о проблемах и успехах оказания антирабической помощи в разные периоды эпизоотического процесса в прошлом веке;

3) охарактеризовать реальные проблемы борьбы с бешенством в наши дни.

Материалы и методы

Для анализа использовали архивные данные из сводных отчетов областных СЭС, Института эпидемиологии и инфекционных заболеваний имени Л.В. Громашевского с 1945 по 2019 год, архивные материалы лаборатории нейроинфекций Института ветеринарной медицины Национальной академии аграрных наук Украины с 1950 по 2017 год, отчеты областных администраций и областных лабораторий ветеринарной медицины Государственной службы Украины по вопросам безопасности пищевых продуктов и защиты потребителей в период 2000–2019 гг., а также информацию из Европейского бюллетеня ВОЗ по бешенству [8]. Для обработки данных использовались статистические методы MS Excel.

Результаты

Бешенство — древнейшее инфекционное заболевание, общее для человека и животных, имеющее вирусную этиологию, с природной очаговостью, раневым механизмом передачи инфекции, при котором поражается центральная нервная система (ЦНС) и которое всегда заканчивается летально [9–17]. Синонимы — «водобоязнь», «гидрофобия» (лат. rabies, hidropfobia).

Источником инфекции для человека является больное животное. При укусе, даже самом поверхностном, происходит нарушение кожных покровов зубами животного и со слюной в рану попадает живой вирус. На месте укуса вирус быстро находит ближайшее нервное окончание и с нейрона на нейрон центростремительным путем продвигается к головному мозгу. Путь от ворот инфекции до ЦНС в зависимости от тяжести укуса может длиться от 12 дней до года и называется инкубационным периодом. Попадая в головной мозг, вирус начинает там интенсивно размножаться, у больного появляются первые явные клинические симптомы заболевания. За 3–5 дней до появления первых симптомов заболевания, после накопления в ЦНС вирусной массы начинается центробежное движение вируса по нервным волокнам в слезные и слюнные железы и другие органы. Однако у человека даже в период разгара болезни концентрация вируса в слюне не бывает высокой в отличие от животных, у которых концентрация вируса в слюне и в ЦНС почти одинаково высокая. Подтвержденных случаев заболевания бешенством путем ослонения от больного человека нет. А при пересадке органов — почек, легких, печени или роговицы глаз от доноров, больных бешенством, погибших в дорожно-транспортных авариях, случаи заболевания уже описаны [1].

Важное диагностическое значение имеют приступы гидрофобии. Страдающий от жажды больной просит пить, но при попытке проглотить воду, а затем даже при виде или звуке воды у него наступают судоро-

роги, больной не может вдохнуть. Смертельный исход обычно происходит при сердечной или легочной недостаточности через 7–12 дней после появления первых признаков заболевания. Попыток спасти больного на этой стадии болезни было много, но все они были безуспешными.

Спасти человека от неминуемой смерти можно только в инкубационном периоде, то есть когда в организм уже проник уличный вирус, необходимо как можно скорее начинать вводить дополнительно вирус бешенства, ослабленный лабораторными методами. У ослабленного вируса отсутствует патогенность, но зафиксирована способность вырабатывать в организме защитные антирабические антитела, которые нейтрализуют уличный вирус при его пересадке с одного нейрона на другой при продвижении к ЦНС. Антирабические антитела — это единственное лекарство, предупреждающее развитие гидрофобии.

Ослабленный фиксированный штамм вируса бешенства Пастер получил, проведя многочисленные пассажи на кроликах, в результате чего вирус потерял вирулентность и приобрел способность вырабатывать антитела. 90-й пассаж вируса на кроликах был использован Пастером для изготовления первой антирабической вакцины. И в дальнейшем при последующих усовершенствованиях мозговых вакцин, применяемых в Украине до 1975 года, основой вакцины был штамм Пастера.

Первая антирабическая вакцина, приготовленная в лаборатории Пастера в 1885 году, представляла собой взвесь кусочков спинного мозга кролика, зараженного вирусом Fix, высушенную над кристаллами едкого калия. Вакцину тут же вводили пострадавшему, причем каждая доза вакцины отличалась от последующей сроком высушивания.

На пастеровских станциях врачи-рабиологи готовили вакцину, делали прививки, проводили лабораторно-диагностические исследования животных, покусавших людей, организовывали мероприятия по борьбе с бешенством, готовили кадры, проводили научно-исследовательскую работу. До Октябрьской революции в СССР работало 28 пастеровских станций, а в первые годы после революции было открыто еще 22 станции [7].

Отдавая дань Пастеру, необходимо признать, что первая антирабическая вакцина была далеко не совершенна. Поэтому сразу же производители вакцины пытались изменить методики и усовершенствовать технологии изготовления этого препарата, но при этом всегда использовали штамм Пастера. Так, в качестве продуцента вакцины кроликов заменили на овец, модифицировали методики инактивации и консервирования. Как крупное достижение в области специфической профилактики гидрофобии отмечается введение фенола в состав антирабической вакцины для быстрой инактивации вируса (автор — итальянский ученый Ферми). В СССР в 30-е годы все пастеровские станции выпускали фенолизированную овечью или кроличью вакцину Ферми. Вакцина выпускалась в совершенно готовом виде и при +4 °C (иммуногенность сохраня-

лась до 6 мес.) могла транспортироваться. С середины 1950-х годов внедрение в практику вакцины Ферми позволило децентрализовать антирабическую помощь. Так, к 1935 г. в СССР было открыто 285 пастеровских пунктов и 633 филиала пастеровских станций. Например, Одесская станция организовала 40 штатных пастеровских пунктов. Они размещались на базе санбаклабораторий или больниц и еженедельно получали вакцину из Одессы. Проведение антирабических прививок поручили врачам из сети поликлинических учреждений [7].

С середины 50-х годов производство жидкой вакцины заменили на лиофилизированную со сроком годности 5 лет.

Описание зарождения пастеровского метода лечебных прививок и дальнейшего усовершенствования оказания антирабической помощи населению представлено как дань памяти врачей-рабиологов, начавших путь ликвидации гидрофобии.

Анализ эпидемической и эпизоотической ситуации по бешенству на основании официальных данных в хронологической последовательности стал возможен только с 1950 года.

Бешенством болеют животные всех видов, но их роль в развитии эпизоотического процесса различна. Так, например, сельскохозяйственные животные в общем количестве животных, заболевших бешенством, в отдельные годы могут составлять большинство (за счет крупного рогатого скота), но не могут активно передавать вирус другим, так как не кусаются (не имеют такой природной расположенности). Главными участниками эпизоотического процесса первоначально были собаки: они определяли тип эпизоотии, а когда вирус бешенства смог вовлечь в эпизоотический процесс лисиц — самый многочисленный вид диких животных, наступил период эпизоотии лисиц. Где, когда и почему появились первые очаги бешенства у лисиц, подробно описано в специальной литературе, поэтому не будем на этом останавливаться. Главное, что с 1970 года в Украине лисицы стали лидерами в эпизоотическом процессе, и его дальнейшее развитие стало протекать с цикличностью, характерной для лисьих эпизоотий.

Как в период эпизоотического процесса городского типа — эпизоотии собак, так и в период бешенства природного типа — эпизоотии лисьего бешенства борьба с источником заболевания может проводиться только двумя методами.

Первый и самый эффективный метод — сделать животных этого вида невосприимчивыми к вирусу бешенства. Второй метод — попытаться ограничить количество животных, если они являются главным источником заболеваемости.

Первый период эпизоотии бешенства городского типа (эпизоотия собак) длился с 1950 по 1969 год. В послевоенные годы при массовом строительстве, укреплении городов и поселков увеличивалось и количество собак. Однажды попав в населенный пункт с большим количеством собак из природного очага, чаще всего от волка (их биологического родственника), вирус бе-

шенства получал возможность персистировать в популяции собак бесконечно долго уже без связи с природным бешенством.

За пять лет (1950–1954 гг.) заболело 13 726 животных с пиком заболеваемости в 1951 году — 3724 случая. Из них большую часть составляли собаки (56,1 %), это была самая высокая заболеваемость за все последующие годы до наших дней (рис. 1).

Напряженная эпизоотическая ситуация, когда источник заболевания находится у порога каждого дома во все сезоны года, отразилась и на эпидемиологических показателях. Так, в 1950 и 1954 гг., несмотря на то, что ежегодно направление на антирабические прививки получали до 140 тыс. человек, от гидрофобии погибли 980 человек (табл. 1).

В борьбу за ликвидацию гидрофобии в Украине с 1951 года вступила ветеринарная служба. Проведение массовой профилактической вакцинации собак оказалось новой дополнительной мерой, обеспечивающей ликвидацию бешенства. Так, в 1951 году были провакцинированы всего 594 собаки, а в последующие годы число привитых собак возрастало, и в 1954 году было провакцинировано более 64 тысяч, а в 1959 году — 612 566 собак, что позволило за короткий срок снизить заболеваемость в 8 раз. Такие результаты стали возможными при применении второго метода борьбы с бешенством — путем отлова бездомных собак. Ежегодно с 1950 по 2003 год отлавливали по 250–350 тысяч бездомных и одичавших собак. В результате проведенных мер по борьбе с бешенством удалось улучшить эпизоотическую ситуацию, что отразилось и на эпидемической ситуации (табл. 2).

Из представленных в табл. 2 данных видно, какими темпами шло снижение заболеваемости гидрофобией в этот период времени. При этом следует отметить,

что большая часть (88 %) погибших не обращались за антирабической помощью, а 12 % или обратились поздно, или прервали курс вакцинации. Из представленных данных за цифрами о количестве привитых — 130–150 тыс. — скрыта титаническая работа врачей-рабиологов в этот период: это лишь часть от общего количества пострадавших от укуса, обратившихся за антирабической помощью.

130–150 тыс. привитых означает, что каждому из них ежедневно в течение 30–40 дней (в зависимости от тяжести укуса) было введено по 3–5 мл мозговой вакцины строго подкожно в стенку живота. При этом каждое назначение курса вакцинации сопровождалось риском вызвать у привитого смертельный шок или оставить его инвалидом.

Мозговые вакцины, применяемые в нашей стране до 1975 года, полностью очистить от балластных веществ даже теоретически было невозможно, поэтому и регистрировались поствакцинальные осложнения, порой с летальным исходом [7].

После внедрения в практику оказания антирабической помощи вакцин нового поколения — культуральных антирабических вакцин (КАВ) — прекратились регистрироваться случаи поствакцинальных осложнений, но появились случаи гидрофобии при неправильном ее применении, поскольку курс вакцинации и дозировка занижались.

У КАВ была сложная схема применения: курс вакцинации колебался от 12, 18, 21 до 25 ежедневных прививок, по 3 или 5 мл, с тремя ревакцинациями.

Статистика трагических неудач антирабического лечения прекратилась, когда начали применять современную концентрированную культуральную вакцину — КоКАВ с 1999 года, Верораб с 2003 года, Индираб с 2008 года и др.

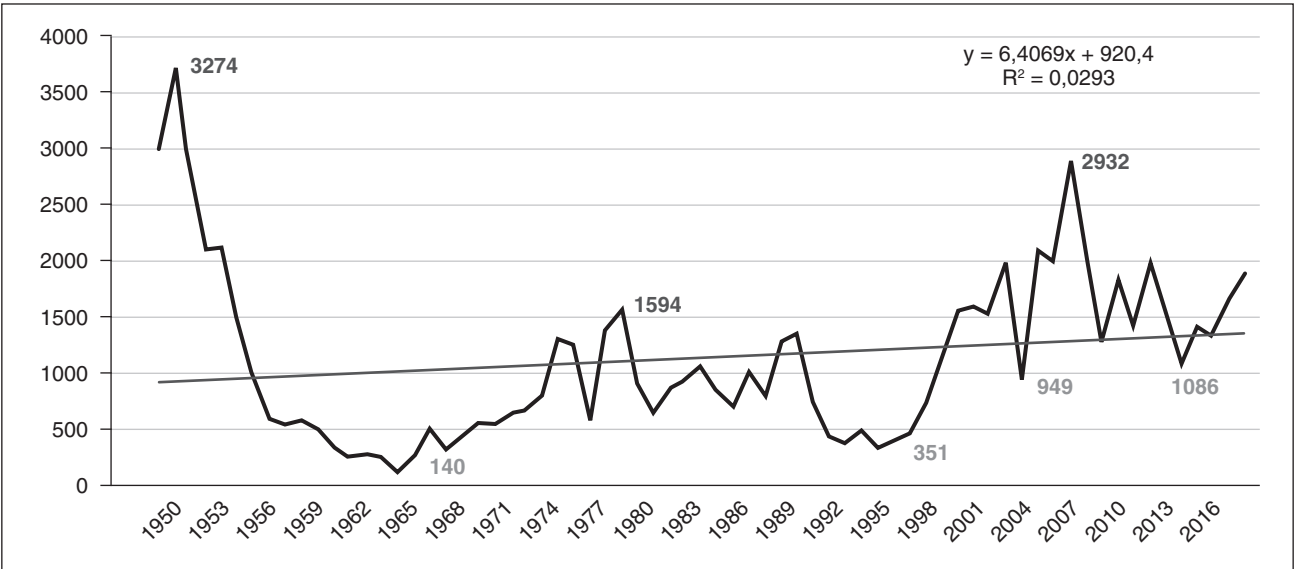


Рисунок 1. Эпизоотическая кривая по бешенству в 1950–2019 гг.

Таблица 1. Заболеваемость людей бешенством в Украине с 1950 по 2009 г.

Годы	1950–1959	1960–1969	1970–1979	1980–1989	1990–1999	2000–2009
Количество случаев гидрофобии	1338	184	154	41	16	27

Начиная с 1960 г. благодаря широкой кампании по вакцинации собак и в результате проведения профилактических мероприятий по отлову собак и отстрелу волков удалось улучшить эпизоотическую ситуацию в стране. Так, например, успехи ликвидации заболеваемости бешенством в ряде районов и даже областей (в Херсонской области бешенство не регистрировалось с 1965 по 1967 г.) сделали реальным выполнение задачи ликвидации заболеваемости гидрофобией в нашей стране. Казалось, еще немного, еще чуть-чуть — и гидрофобия будет ликвидирована (Mogilevsky B.Yu., 1997).

Но именно в этот период начали все чаще и чаще регистрироваться первые случаи заболевания людей бешенством после укуса лисой, при этом бешенство лисиц даже не подлежало официальной регистрации [18]. В течение 1966–1979 гг. в Украине проходил процесс интенсивного формирования очагов природного типа, и к 1973 году заболеваемость лисиц уже составила 46 % случаев бешенства всех животных, зарегистрированных в Украине, что привело к началу периода лисьего бешенства [19].

Первая проблема периода лисьего бешенства — это циркуляция среди животных вируса с повышенной патогенностью. У всех пострадавших от укуса лисицами инкубационный период регистрировался в течение менее 45 дней (в среднем 20–35 дней), а антирабическая вакцина, даже самая лучшая, могла обеспечить выработку антирабических антител выше защитного уровня ($> 0,5$ МЕ/мл) в 100 % случаев только к 45-му дню. Для решения этой проблемы с целью повышения эффективности антирабических прививок в 1957 г. М.А. Селимов с соавторами разработали техно-

логию получения антирабического иммуноглобулина из сыворотки крови лошади. Выпуск этого препарата был организован при Харьковском НИИ вакцин и сывороток.

Вторая проблема периода лисьего бешенства — это рост числа пострадавших от укусов в сельской местности, в то время как пастеровские пункты и их филиалы находились в основном в городах. Проблема доступности антирабической помощи сельскому населению была решена приказом № 540 от 5 июля 1975 г., подписанным министром здравоохранения СССР В.В. Петровским (хирургом по специальности) по следующему принципу: как огнестрельную рану, так и рану от укуса следует лечить травматологам. Но у пострадавшего от укуса бешеным животным лечить рану не приходится. В итоге травматологам поручили спасать человека от абсолютно смертельного заболевания.

Решив одну проблему, породили другую. Была разрушена специализированная антирабическая помощь, которая существует и в наши дни в некоторых странах. В пастеровских пунктах работали врачи-рабиологи с доскональным знанием своего дела, под контролем которых проводили антирабические прививки врачи поликлинической сети в многочисленных филиалах. А взамен этого было открыто более 1000 кабинетов по оказанию антирабической помощи в лечебных учреждениях, где прием пострадавших от укусов ведут травматологи.

Чтобы назначить курс прививок, необходимо правильно определить тяжесть укуса, а самая подробная инструкция по применению антирабических препаратов не дает ответа на все вопросы о вариантах укуса, поэтому необходимо было срочно помочь травматологам освоить

Таблица 2. Количество зарегистрированных случаев гидрофобии и объем оказания антирабической помощи с 1950 по 1965 год

Год	Количество зарегистрированных случаев бешенством (гидрофобией)	Количество лиц, получивших назначение на прививки	Количество поствакцинальных осложнений	
			Всего	Из них закончилось летальным исходом
1950	177	Нет данных	—	—
1951	278	—	—	—
1952	225	—	—	—
1953	164	138 217	4	1
1954	136	150 053	14	3
1955	91	142 622	27	5
1956	78	130 250	22	2
1957	62	124 435	25	3
1958	68	95 867	30	3
1959	57	82 469	31	2
1960	36	70 014	15	1
1961	20	59 695	19	2
1962	20	51 784	43	6
1963	14	45 447	8	0
1964	21	41 507	12	1
1965	5	37 960	8	1

основы рабиологии. Основную тяжесть подготовки травматологов взяли на себя врачи отделов особо опасных инфекций при облСЭС и горСЭС как главное звено в цепочке «травматолог — эпидемиолог — ветслужба».

Возглавить подготовку травматологов и эпидемиологов было доверено сотрудникам лаборатории зоонозных инфекций Института эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского. С этой целью были разработаны программы 1–3-дневных семинаров, практические пособия («человечек» для применения КАВ, а позднее — и КоКАВ). На базе лаборатории прошли подготовку более 500 травматологов и эпидемиологов. Ежегодно проводились семинары для врачей облСЭС, ответственных за профилактику бешенства.

Сотрудниками лаборатории исследовались все случаи гидрофобии, зарегистрированные в Украине с 1970 по 2003 г. в очагах бешенства, и подтверждались лабораторными методами, а выявленные причины неудачного лечения служили обоснованием для внесения соответствующих дополнений и уточнений в инструкцию по применению антирабических препаратов.

Общими усилиями и с применением различных методов были успешно преодолены последствия реорганизации оказания антирабической помощи.

Успехи, достигнутые в деле борьбы с бешенством в Украине, и комплексность в работе всех заинтересованных служб (медицинской, ветеринарной, коммунальной, лесного хозяйства и пр.) привлекли внимание специалистов из многих стран мира. Так, ежегодно в 1981–1984 гг. на базе Киевского научно-исследовательского института эпидемиологии и инфекционных бо-

лезней им. Л.В. Громашевского проводились 10-дневные семинары ЮНЕП/ВОЗ по организации борьбы с бешенством для специалистов из 30–35 развивающихся стран. Автором программы был назначен Ю.Н. Щербак (эпидемиолог, писатель, а в годы независимости нашей страны — посол Украины в США) [20].

Как видно из табл. 3, первый период эпизоотического процесса по бешенству — период городского бешенства (патологии собак) — закончился в 1969 году на спаде заболеваемости (140 случаев), при этом заболеваемость собак снизилась в 56 раз. Проводимый классический комплекс мер по борьбе с заболеваемостью собак бешенством полностью подтвердил свою эффективность.

Второй период — лисьего бешенства — продолжался 30 лет, из которых почти 20 лет отмечался относительно благополучный этап эпизоотического процесса. Ведь даже в годы циклических подъемов заболеваемости, характерных для лисьей эпизоотии, не отмечалось резких подъемов заболеваемости, как это было в начале 1979 года (599 случаев бешенства среди лисиц) [21]. Этому способствовало строжайшее соблюдение в всех областях Украины проведения отстрела лисиц, чтобы плотность их популяции не превышала одну особь на 1 тыс. гектаров. Второй период эпизоотического процесса закончился на спаде общей заболеваемости (351 случай бешенства) [22].

В начале XXI века резко повысилась напряженность эпизоотического процесса. Так, уже в 2007 году общая заболеваемость достигла своего наивысшего пика — 2932 случая бешенства [23].

Таблица 3. Количественные показатели скачкообразного развития эпизоотического процесса бешенства в Украине в 1950–2019 гг.

Период			Общая заболеваемость в год (количество)		Случаи бешенства				Сельско- хозяйственные животные		
Название	Год				Домашние животные		Дикие животные				
	Начало	Конец			Собаки	Кошки	Лисицы	Прочие			
Бешенство городского типа (эпизоотия собак)			1950	1969	1951 (3724)	1965 (140)	2092 37	86 5	– 1	– 1	1546 96
Бешенство природного типа (эпизоотия лисиц)			1970	1999	1979 (1594)	1995 (351)	154 66	227 68	599 61	89 13	525 143
Экспансия бешенства			2000	2019	2007 (2932)	2014 (1086)	495 217	669 281	1193 421	155 48	417 117

Таблица 4. Данные об эффективности борьбы с бешенством среди домашних плотоядных животных в 2014–2019 гг.

Год	Число вакцинаций (млн гол.)		Случаи бешенства (гол.)	
	Собаки	Кошки	Собаки	Кошки
2014	3,8	1,7	215	274
2015	3,4	1,5	308	415
2016	1,2	0,6	310	437
2017	3,4	1,7	341	504
2018	3,3	2,0	427	480
2019	3,4	2,2	191	246

Заболеваемость лисиц резко увеличилась и в 2007 году по сравнению с 1995 годом возросла почти в 20 раз. Во всех областях численность лисиц уже не поддерживалась на безопасном уровне, а колебалась в пределах 3–5 особей на 1 гектар. Начатая в 2001 году пероральная вакцинация до настоящего времени проводится не в полном объеме [24].

Борьба с заболеваемостью главного источника заболевания человека — домашних животных — проводится главным образом путем охвата большого количества этих животных профилактическими прививками (табл. 4).

Учитывая показатели заболеваемости 2019 г., представленные в табл. 4, можно считать, что пик заболеваемости пройден.

Прививают миллионы собак и кошек, но уже давно справка о том, что покусавшая собака была привита, не является основанием для освобождения от прививок пострадавшего от ее укуса. Пытаются прививать и бездомных животных, но испытаниями на людях давно доказано, что в период постоянных стрессов, переохлаждения и прочего даже самая лучшая вакцина не вызывает выработку иммунитета до защитного уровня. Негативное влияние алиментарного стресса на формирование титра антител было доказано и в исследованиях на животных [25].

Улучшить эпизоотическую ситуацию в стране пытаются путем стерилизации собак, но если ее охват не достигает 100 %, то результат тоже под вопросом.

В последнее время анализировать эпидемическую ситуацию по бешенству в областях или в стране принято начиная с показателей заболеваемости людей. В конце прошлого века долгое время заболеваемость держалась на уровне 1–2 случаев в год. Тогда в нашей стране, как и в других странах, каждый случай гидрофобии был чрезвычайным происшествием. После получения экстренного сообщения о заболевании министр здравоохранения срочно командировал специалистов для расследования этого случая. Акт расследования обсуждался на специальном заседании в Облздраве, и принимался план профилактических мероприятий в очаге. Подробности каждого случая гидрофобии обсуждались во всех областях Украины.

В последние годы регистрируется и 4, и 6 случаев гидрофобии в год, но это уже не ЧП, а статистика. В отчетах это описывается как относительное благополучие.

Да, большая часть умерших не обратилась за антирабической помощью. Но кто же виноват, что в нашей стране не все знают об опасности контакта с игривым щенком? В Украине был случай, когда вся семья чуть не умерла от бешенства. Люди пожалели, подобрали и принесли в дом щенка. С ним играли 53-летний отец и 20-летняя дочь. Их не напугало то, что через 6 дней щенок издох, а на руках у них были явные следы укусов. «Маленький щенок всегда играет и кусается!» — решили они — и доигрались... На 28-й день после появления щенка отец и дочь заболели, жену и старшего сына успели спасти, так как у них было по одному легкому укусу, но из-за позднего выявления им был проведен комбинированный курс прививок.

Не все знают об опасности контакта с кошками [26, 27]. Кошачий укус часто бывает «как гвоздик в дерево» — глубокий, а не широкий, поэтому он очень опасен: быстро заживает и не вызывает беспокойства.

Укус лисы всегда широкий и глубокий, поэтому все пострадавшие обращаются за антирабической помощью. Но в XXI веке в нашей стране начали регистрироваться случаи заболевания среди тех, кто не смог достать, купить антирабический иммуноглобулин из-за перебоев в снабжении антирабическими препаратами.

В последние годы зарегистрированы летальные случаи и среди тех, кто обратился за антирабической помощью, но не получил ее по следующим причинам:

- медсестра поликлиники забыла о том, что она обязана после первичной обработки укушенной раны направить пострадавшего в кабинет антирабических прививок;

- ветлаборатория ошибочно выдала негативный результат исследования патологического материала от укусившего животного;

- 10-дневное наблюдение проводилось не за нападавшей собакой (пострадавший от укуса перепутал животное).

Оценить, какой ценой достигается это относительное благополучие в плане заболеваемости гидрофобией, позволяет главный показатель эпидемической ситуации — количество привитых относительно числа обратившихся за антирабической помощью в процентах. В 80–90-е годы прошлого столетия в некоторых областях (Херсонской, Донецкой, Сумской) из числа обратившихся за антирабической помощью назначение прививок получали 9–12 %. В тех областях, где этот показатель был выше, срочно принимались различные меры по улучшению этих показателей.

Понять, почему с каждым годом увеличивается число привитых, поможет следующий анализ.

Начиная с 2014 года за антирабической помощью в течение года обращались 70–75 тыс. человек (без данных о заболеваемости в АР Крым и части Донецкой и Луганской областей). Пострадавшие обращаются по поводу укуса грызунами (1,2 % от общего числа обратившихся), летучими мышами, которые не участвуют в эпизоотическом процессе в нашей стране, так как цепочка передачи вируса всегда короткая — «летучая мышь — человек». В Украине впервые вирус бешенства летучей мыши был выделен от заболевшей с типичной клиникой семилетней девочки Юли (Антонова Л.А., 1985 г.). Этот штамм вируса после дополнительного лабораторного изучения (Селимов М.А., Москва) был зарегистрирован в Международном центре Атланты (США) как «штамм Юли» и отнесен к самостоятельным подтипам вирусов типа Давенхейдж.

На основании этого случая в инструкцию по применению антирабических препаратов было внесено дополнение: укус летучей мыши был приравнен к укусу волка. С 1986 года всем пострадавшим начали назначать комбинированный курс антирабических прививок.

По поводу укуса летучими мышами ежегодно обращаются 100–150 человек, но поймать и лабораторно исследовать летучую мышь, которая укусила человека, не всегда удается, и еще труднее выделить вирус. В течение года это удастся сделать в 1–3 случаях.

Обращаются за антирабической помощью и по поводу контакта с сельскохозяйственными животными по типу ослюнения кожных покровов рук, на которых уже были различные повреждения [28].

Многочисленно люди обращались по поводу укусов дикими животными (в том числе лисицами). Так, например, в 2019 году от укусов пострадали 777 человек, что составило 1,0 % от общего числа обратившихся, и им всем, конечно, срочно был назначен комбинированный курс прививок.

Большая часть пострадавших обращаются по поводу укуса домашними животными (88 %). Впервые резко увеличилось число больных бешенством кошек в 1969 году при появлении, а затем и росте случаев бешенства среди лисиц. Но эпизоотии среди кошек не бывает. Цепочка передачи вируса от больной кошки здоровой быстро прерывается, и для ее возобновления всегда рядом есть больная собака, или где-то далеко кошка должна столкнуться с больной лисой при совместных поисках любимого лакомства — полевых мышей: за последние 5 лет число обратившихся за антирабической помощью по поводу укуса кошкой колеблется от 16 до 18 % от общего количества.

В настоящее время главная проблема при обращении за антирабической помощью — это собака. Так, в 2019 году по поводу укуса собакой за помощью обратились 51 232 человека. Подробное схематическое описа-

ние антирабической помощи, согласно официальным данным из сводных отчетов областных лабораторий МЗ Украины за 2019 год, представлено на рис. 2.

Обсуждение и выводы

1. Определить, какой ценой достигается относительное благополучие в плане заболеваемости гидрофобией в тот или иной отрезок времени, позволяет один из показателей эпидемической ситуации — количество привитых по отношению к числу обратившихся за антирабической помощью в процентах. Так, в 2001–2003 годах показатель назначений на прививки еще удерживался на уровне 17–18 %, но в последующие годы начал увеличиваться и в 2018 г. уже составлял 30,5 %, а в 2019 г. — 29,7 %. Как было представлено на рис. 2, в 2019 году за антирабической помощью обратились 73 962 человека, прививки назначены 21 970 пострадавшим от укусов.

2. Тяжелые укусы чаще всего наносятся больными животными. При тяжелых укусах бешеными животными инкубационный период всегда короткий, и для спасения пострадавшего от неминуемой смерти необходимо как можно скорее после укуса ввести антирабический иммуноглобулин и провести курс вакцинации. В 2019 году за антирабической помощью с тяжелыми укусами обратились 4039 человек, из них 1161 человек были укушены больными животными с подтвержденным диагнозом и 777 человек были укушены дикими животными, то есть 1938 человек, можно сказать, были спасены от смерти (заболевания бешенством). Это число, точнее, только этот эпидемиологический показатель является отражением напряженности эпизоотического процесса в 2019 году.



Рисунок 2. Схема антирабической помощи населению за 2019 год

Примечания: * — любой укус диким животным, любой укус головы, шеи, пальцев кисти рук домашним животным; ** — одиночный поверхностный укус плеча или предплечья, нижних конечностей или туловища домашним животным и любой укус другим животным.

3. У пострадавших с легкими укусами 16 113 человек (73,3 % от числа привитых) было 10 дней для выяснения реальной опасности укуса, но сделать это не удалось, так как укусившее животное убежало или было убито. За счет этой категории пострадавших количество привитых резко увеличивается.

4. В стране уже давно перестали регистрировать собак. А поскольку нет регистрации, нет и регистрационного сбора — самой результативной меры по сокращению численности собак. Если нет регистрации, нет и доказательства, и наказания за то, что собака стала бродячей. В соседних странах штраф за это может составлять до 25 тыс. евро.

Отсутствует контроль наказаний за нарушение правил содержания собак (в 2001 и 2003 годах ежегодно еще были по 2,5–3 тыс. штрафов). А в это время в тех приютах для бездомных животных, которые уже существуют, нет регулярного финансирования, и содержатся они благодаря энтузиазму руководителей этих приютов и помощи волонтеров.

Открытым остается вопрос, что же делать с кусачей собакой. Решать этот вопрос необходимо администрации, общественности и любителям животных, всем вместе, в каждом населенном пункте, районе, городе, но при этом надо знать и всегда помнить, что каждый укус бродячей собаки для пострадавшего — наказание и большое испытание, а назначенный курс антирабических прививок стоит около 6 тыс. грн в зависимости от тяжести укуса...

5. Таким образом, экономические затраты при оказании антирабической помощи огромны: стоимость вакцины, расходуемой ежегодно, составляет около 30 млн грн, не говоря уже о цене антирабического иммуноглобулина (в настоящее время применяют два вида иммуноглобулина, дозировка и цена которых различны). Если учитывать, что в течение 2019 года комбинированный курс прививок получили 4039 человек, то экономические расходы включали следующее:

- содержание более 1000 травматологических кабинетов по оказанию антирабической помощи;
- рабочее время;
- коечный фонд (госпитализация, в первую очередь детей, на 7–9 дней для профилактики сындромной болезни при введении гетерогенного иммуноглобулина).

6. О ежегодных расходах на оказание антирабической помощи населению в МЗ Украины знают, но складывается впечатление полного равнодушия, поскольку не анализируется ее эффективность. Так, в 2019 году, рискуя жизнью, отказались от прививок 1076 человек. Вот уже более 5 лет в одной, самой благополучной по бешенству, области каждый четвертый пострадавший отказывается от прививок. К этому показателю подтягиваются жители еще двух областей. Статистика об этом есть, но меры по исправлению ситуации не принимаются.

Специальность «рабиолог» можно упразднить, что давно было сделано; тем самым полностью проигнорировали идею профессионализма в этой отнюдь не простой дисциплине. Но без квалифицированного определения показаний к прививкам не обойтись. Рабиология

никогда и ни в одной стране не была предметом травматологии и хирургии. Ведь самая подробная инструкция не может учесть всего многообразия эпидемиологически опасных контактов человека с животными.

Поэтому давно назрела необходимость восстановить главный центр подготовки врачей-травматологов, ответственных за оказание антирабической помощи по программе, утвержденной МЗ Украины, которая помогла бы врачам освоить азбуку рабиологии, повысить квалификацию и получить право спасать людей от гидрофобии.

Когда и кто персонально заменит в МЗ Украины давно ликвидированный отдел особо опасных инфекций, а самое главное, возглавит работу по решению всех накопленных проблем в оказании антирабической помощи на государственном уровне?

Опытные врачи-травматологи, возглавляющие кабинеты по оказанию антирабической помощи города Киева, готовы принять участие в этой работе.

Анализ состояния антирабической деятельности за последние годы выявляет целый ряд проблем. Решить эти проблемы могут помочь богатый и поучительный опыт эффективной борьбы за максимальное снижение заболеваемости бешенством среди животных в разные периоды эпизоотического процесса в прошлом веке и успехи в специфической профилактике гидрофобии.

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

Список литературы

1. WHO Expert Consultation on rabies. World Health Organization. Technical report series. 2018. Vol. 931. P. 1–88.
2. Rupprecht C.E., Freuling C.M., Mani R.S. et al. A history of rabies — The foundation for global canine rabies elimination. Rabies. Elsevier Inc., 2020. P. 1–42.
3. WHO. Prevention and control of rabies in wild animals. WHO Expert Consultation on Rabies. Second report. 2013. P. 77–92.
4. King A.A., Fooks A.R., Aubert M. et al. Historical Perspective of Rabies in Europe and the Mediterranean Basin. OIE (World organization for animal health), Paris, France. 2004. 361 p.
5. Mogilevsky B.Y. Practical Rabbiology. 1997. 144 p.
6. Botvinkin A., Kosenko M. Rabies in the European parts of Russia, Belarus and Ukraine. In: King A.A., Fooks A.R., Aubert M., Wandeler A.I. (eds.). Historical perspective of rabies in Europe and the Mediterranean Basin. Paris, OIE World Organization for Animal Health, 2004.
7. Selimov M.A. Rabies. 1978. 336 p.
8. Rabies Bulletin Europe. 2019. Rabies Information System of the WHO Collaboration Centre for Rabies Surveillance and Research. URL: <https://www.who-rabies-bulletin.org/site-page/queries>.
9. Wallace R.M., Blanton J. Epidemiology. USA, Atlanta, 2020. P. 105–142.
10. Robardet E., Bosnjak D., Englund L. et al. Zero Endemic Cases of Wildlife Rabies (Classical Rabies Virus, RABV) in the European Union by 2020. An Achievable Goal. Tropical Medicine and Infectious Disease. 2019. Vol. 4. № 4. P. 124.

11. Anderson A., Kotzé J., Shwiff S.A. et al. A bioeconomic model for the optimization of local canine rabies control. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2019. Vol. 13. № 5. P. 1–24.
12. Fisher C., Streicker D., Schnell M. The spread and evolution of rabies virus: conquering new frontiers. *Nature Reviews Microbiology*. 2018. Vol. 16. № 4. P. 241–255.
13. Taylor L., Nel L., Hampson K. et al. Difficulties in estimating the human burden of canine rabies. *Acta Tropica*. 2017. Vol. 165.
14. Mahadevan A., Suja M.S., Mani R.S. et al. Perspectives in Diagnosis and Treatment of Rabies Viral Encephalitis: Insights from Pathogenesis. *Neurotherapeutics*. 2016. Vol. 13. № 3. P. 477–492.
15. Picot V., Rasuli A., Abella-Rider A. et al. The Middle East and Eastern Europe rabies Expert Bureau (MEEREB) third meeting: Lyon-France (7–8 April, 2015). *Journal of Infection and Public Health*. 2017. Vol. 10. № 6. P. 695–701.
16. Cliquet F., Picard-Meyer E., Robardet E. Rabies in Europe: what are the risks? *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2014. Vol. 12. № 8. P. 905–908.
17. Cliquet F., Freuling C., Smreczak M. et al. Development of harmonised schemes for monitoring and reporting of rabies in animals in the European Union. *EFSA Supporting Publications*. 2010. Vol. 7. № 7. P. 60.
18. Chirkova A.F. Materials on dynamic of fox abundance in Voronezh Province in connection with prognoses of its harvests. In *Questions of Fur Animals Biology*. Ministry of Agriculture Publisher, Moscow. 1953. Vol. 8. P. 20–31.
19. Grishok L. Epizootiology of rabies in Ukrainian SSR. *Veterinary*. 1977. Vol. 5. P. 53–56.
20. Scherbak Yu., Ryaboshapka A. Ecological and epidemiological problems of wildlife rabies. *Journal of Epidemiology and Immunobiology*. 1978. Vol. 12. P. 14–21.
21. Cherkasskiy B. *Epidemiology and prevention of rabies Medicine*. 1985. 287 p.
22. Kantorovich R.A. The natural foci of 'Dikovanie' and rabies in the USSR — epidemiological, ecological and virological research. University of Moscow, Moscow, Russia.
23. Makovska I., Nedosekov V., Kornienko L. et al. Retrospective study of rabies epidemiology in Ukraine (1950–2019). *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*. 2020. Vol. 8. № 1. P. 36–49.
24. Kornienko L.E., Moroz O.A., Mezheny A.O. et al. Epizootological and epidemiological aspects for rabies in Ukraine for the period from 1999 to 2018. *Veterinary science, technologies of animal husbandry and nature management*. 2019. № 3. P. 90–109.
25. Nedosekov V., Nikitova A., Polupan I. Impact of unfavorable housing conditions of animals to formation. *The Animal Biology*. 2013. Vol. 15. № 4. P. 80–84.
26. Makovska I.F., Nedosekov V.V., Polupan I.M. et al. Distribution trend rabies in cats in Ukraine. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies*. 2018. Vol. 20. № 92. P. 18–23.
27. Makovska I. Modelling the spread of rabies in Ukraine. *Ukrainian Journal of Veterinary Sciences*. 2020. Vol. 11. № 3. P. 33–45. <https://doi.org/10.31548/ujvs2020.03.004>
28. Makovska I., Zhukovskyi M., Nedosekov V. Economic aspects of animal rabies prevention. *Scientific reports of NULES*. 2020. Vol. 88. № 6. DOI: <http://dx.doi.org/10.31548/dopovid2020.06.016>

Получено/Received 01.12.2020

Рецензировано/Revised 09.12.2020

Принято в печать/Accepted 26.01.2021 ■

L.O. Antonova¹, I.F. Makovska², T.M. Krupinina³¹ L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, Kyiv, Ukraine² National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine³ Poltava Regional Laboratory Center of the Ministry of Health of Ukraine, Poltava, Ukraine

The history of rabies control in Ukraine from the time of Pasteur to the present day

Abstract. Rabies remains the oldest viral zoonotic disease, which always ends in death and which is now widespread throughout the world and causes an annual death of about 60 thousand people. Since rabies eradication in Ukraine continues over 135 years, our goal was to remind about the problems and successes of providing control rabies in different periods of the epizootic process in the last century, to remind the main specific features of infection and show real problems today. Materials for the analysis were archival data of reports of regional sanitary-epidemiological agencies, LV Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, Laboratory of Neuroinfections of IVM NAAS of Ukraine, as well as the reports of regional departments of veterinary medicine of the State Food and Consumer Service of Ukraine. It has been shown that epizootic peaks were observed in certain historical periods. During the first period of urban rabies (dogs), mass vaccinations of dogs in combination with strict regulation of the number of homeless animals proved to be effective. The second period of fox rabies lasted 30 years, of which almost 20 years were relatively successful, which was facilitated by the strictest implementation of measures to regulate the density of foxes in all regions of Ukraine. At the beginning of the XXI century, the intensity of the epizootic process sharpened. At the same time, in all areas, the density of foxes was no longer maintained at an acceptable level and the incidence of foxes increased almost 20 times. Oral

vaccination started in 2001, is still not fully implemented. Vaccination of domestic carnivores also does not reach the required level of coverage of 70 % of the population. Homeless animals are also vaccinated, although it has long been proven that under constant stress and hypothermia, the vaccine does not cause the production of antibody titers to a protective level. Thus, currently, the main problem in order to preserve a human from rabies is dogs. Thus, in 2019, 51,232 people were attacked by dogs. In total, in 2019, 73,962 people applied for rabies assistance, and 21,980 people were vaccinated. There were 4039 people with severe bites, of which 1161 were bitten by sick animals with a confirmed diagnosis and 777 people were attacked by wild animals (1938 people were saved from death), and 16,113 people were injured by light bites (73.3 % of the total vaccinated) were given 10 days to determine the danger of the bite, but failed to do so as the animal escaped. Due to this category of victims, the number of vaccinated increases sharply. It is important to note that each bite by a stray dog for the people is a punishment, and a course of rabies vaccinations costs about 6 thousand UAH depending on the degree of the bite, so the question of regulation of the number of stray dogs and the feasibility of their vaccination remains open.

Keywords: rabies; rabies vaccine; history of rabies science; rabies epizootic; ways of rabies eradication; reasons of vaccine failure; rabies in Ukraine

Антонова Л.О.¹, Маковська І.Ф.², Крупініна Т.М.³

¹ Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського, м. Київ, Україна

² Національний університет біоресурсів і природокористування України, м. Київ, Україна

³ Полтавський обласний лабораторний центр Міністерства охорони здоров'я України, м. Полтава, Україна

Історія боротьби зі сказом в Україні з часів Пастера до наших днів

Резюме. Сказ залишається найдавнішим вірусним зоонозним захворюванням, яке завжди закінчується летально і яке в наші дні значно поширене в усьому світі і щорічно викликає смертність близько 60 тисяч осіб. Оскільки боротьба з ліквідацією гідрофобії в Україні ведеться вже понад 135 років, нашою метою було нагадати про проблеми та успіхи надання антирабічної допомоги в різні періоди епізоотичного процесу в минулому столітті, нагадати основні специфічні особливості зараження і показати реальні проблеми сьогодення. Матеріалами для аналізу були архівні дані звітів обласних СЕС, Інституту епідеміології та інфекційних захворювань імені Л.В. Громашевського, лабораторії нейроінфекцій ІВМ НААН України, а також звіти обласних управлінь ветеринарної медицини Держпродспоживслужби України. Було показано, що піки епізоотій спостерігалися в певні історичні періоди. Під час першого періоду, міського сказу (собак), свою ефективність показали масові вакцинації собак у комплексі з жорстким регулюванням чисельності бездомних тварин. Другий період, лисячого сказу, тривав 30 років, із яких майже 20 років були відносно благополучними, чому сприяло ретельне виконання в усіх областях України заходів з регулювання популяції лисиць. На початку XXI століття різко загострилася напруженість епізоотичного процесу. При цьому в усіх областях популяція лисиць вже не підтримувалася на допустимому рівні, і їх захворюваність збільшилась майже в 20 разів. Розпочата в 2001 році пероральна вакцинація до сьогодні прово-

диться не в повному обсязі. Вакцинація домашніх м'ясоїдних тварин також не досягає необхідного рівня охоплення 70 % популяції. Намагаються прищеплювати і бездомних тварин, хоча вже давно доведено, що при постійних стресах і переохолодженні вакцина не викликає вироблення титру антитіл до захисного рівня. Таким чином, сьогодні головну проблему при зверненні за антирабічною допомогою становлять собаки. Так, в 2019 році через покуси собаками за допомогою звернулися 51 232 особи. Взагалі в 2019 році за антирабічною допомогою звернулися 73 962 особи, щеплення були призначені 21 980 особам. З тяжкими укусами відзначалося 4039 осіб, із них 1161 особа була укушена хворою твариною з підтвердженим діагнозом і 777 осіб були поранені дикими тваринами (тобто 1938 осіб були врятовані від смерті), а 16 113 особам, які отримали легкі укуси (73,3 % від числа щеплених), було дано 10 днів для з'ясування небезпеки укусу, але зробити це не вдалося, тому що тварина втекла. За рахунок цієї категорії постраждалих кількість щеплених різко збільшується. Важливо відзначити, що кожен укус бродячою собакою для потерпілого є випробуванням, а курс антирабічних щеплень коштує близько 6 тис. грн залежно від ступеня укусу, тому відкритим залишається питання регуляції чисельності бездомних собак і доцільності їх вакцинації.

Ключові слова: гідрофобія; антирабічні вакцини; історія рабіології; епізоотія сказу; шляхи ліквідації гідрофобії; причини невдач вакцинацій; сказ в Україні

Можливості використання назальних форм інтерферону в профілактиці та лікуванні гострих респіраторних інфекцій

Резюме. *Інтерферони являють собою цитокіни, які виробляються імунокомпетентними клітинами у відповідь на вторгнення інфекційного фактора. До найбільш вагомих біологічних ефектів інтерферонів, важливих у клінічній практиці, належить їх здатність неспецифічно пригнічувати вірусну реплікацію. У цій статті підсумовані функції інтерферонів у реалізації функцій вродженого та набутого імунітету. Розглянуті можливості використання назальних форм інтерферонів для лікування та профілактики найбільш поширених вірусних захворювань у дітей, зокрема, таких як гострі респіраторні вірусні інфекції, SARS та SARS-CoV-2.*

Ключові слова: *гострі респіраторні вірусні інфекції; інтерферони; лікування; профілактика*

Інтерферони (IFN) являють собою цитокіни, які виробляються імунокомпетентними клітинами у відповідь на вторгнення інфекційного фактора. До найбільш вагомих біологічних ефектів інтерферонів, важливих у клінічній практиці, належить їх здатність неспецифічно пригнічувати вірусну реплікацію. За хімічною будовою інтерферони належать до глікопротеїнів, у яких у людини в структурі молекули налічується 165–208 амінокислот. За особливостями структури амінокислотних послідовностей та типом рецепторів, до яких вони приєднуються, інтерферони людини розділяють на три типи. До I типу інтерферонів у людини належить інтерферон альфа (IFN- α), який має 13 підтипів, а також IFN- β , IFN- ω , IFN- ϵ та IFN- κ . До II типу інтерферонів належить IFN- γ , а тип III включає IFN- $\lambda 1$, 2 та 3, які також відомі як інтерлейкін-29 (IL-29), IL-28A та IL-28B відповідно [1].

Проникнення патогену до організму людини активує ланку вродженої імунної системи. Для цього вроджена імунна система має в арсеналі набір рецепторів, які здатні розпізнавати базові компоненти вірусів та передавати сигнал про інвазію (pattern recognition

receptors, PRRs) [2]. Під базовими компонентами розуміють певні структури патогенів, які не еволюціонують та не зазнають змін із часом. На сьогодні відомі декілька рецепторів, що входять до складу вродженої імунної системи: Toll-подібні рецептори (TLR), NOD-подібні рецептори (NLR), RIG-I-подібні рецептори (RLR), датчики цитозольної ДНК (CDS), лектинові рецептори типу C (CLR). Активація цих рецепторів запускає каскад подальших сигнальних реакцій, серед яких ключовими є автофагія, що забезпечує фагоцитоз та лізис небажаних субстанцій, та активація інфламасом, які забезпечують продукцію та секрецію прозапальних цитокінів [3].

Виявлення вірусних компонентів за допомогою RLR та TLR в імунних клітинах активізує секрецію інтерферонів, прозапальних цитокінів та хемокинів, посилює експресію коstimулюючих молекул, таких як CD40, CD80 та CD86. Уроджена антивірусна відповідь в основному опосередковується інтерферонами типу I (IFN- α , IFN- β) та типу III (IFN- $\lambda 1$, IFN- $\lambda 2$, IFN- $\lambda 3$), тоді як інтерферон типу II (IFN- γ) сприяє активації макрофагів і Th1 диференціації. IFN типу I через специ-

фічні рецептори індуюють гени, такі як протеїнкіназа R та 2',5'-олігоаденілатсинтаза, беруть участь у виведенні вірусних компонентів із заражених клітин, індуюючи апоптоз інфікованих клітин та надаючи стійкість до вірусної інфекції незараженим клітинам [4]. IFN можуть вироблятися не тільки спеціалізованими імунними клітинами, такими як дендритні клітини та макрофаги, але й «непрофесійними» клітинами, такими як фібробласти. Прозапальні цитокини та хемокини також мають важливе значення для усунення вірусної інфекції, провокуючи запалення та залучаючи клітини вродженого та набутого імунітету. Костимуляторні молекули активують Т-клітини, що призводить до запуску набутих імунних реакцій.

У набутому імунітеті проти респіраторних вірусів ключову роль відіграють Т-клітини та В-клітини. Т-клітини в основному відомі як CD4+ і CD8+ Т-клітини. Клітини CD8+ диференціюються на цитотоксичні Т-лімфоцити (CTL), які виробляють цитокини та ефекторні молекули для обмеження вірусної реплікації та руйнування заражених вірусом клітин. Тому Т-клітини мають вирішальне значення для обмеження вірусної інфекції. Після зараження вірусом наївні CD8+ Т-клітини активуються дендритними клітинами у Т-клітинних зонах дренажних лімфатичних вузлів, що призводить до проліферації Т-клітин та диференціації на CTL. Цьому диференціюванню сприяють також IFN типу I, IFN- γ , IL-2 та IL-12. Іншою важливою групою імунних клітин є CD4+ Т-клітини. Клітини CD4+ можуть націлювати ефекторні клітини на інфіковані вірусом епітеліальні клітини через експресію молекул МНС класу II. CD4+ клітини також сприяють активації В-клітин і виробленню антитіл. Подібно до клітин CD8+, CD4+ Т-клітини активуються дендритними клітинами, які мігрують з легені до регіонарних лімфатичних вузлів. Клітини CD4+ диференціюються в клітини Th1 у відповідь на вірусну інфекцію, відповідно до дії стимуляторів, таких як антиген, костимулюючі молекули та цитокини, що секретуються дендритними, епітеліальними, іншими антигенпрезентуючими клітинами. Ефекторні Th1 CD4+ клітини експресують противірусні цитокини, такі як IFN- γ , TNF та IL-2, і активують альвеолярні макрофаги. IL-2 та IFN- γ , що продукуються клітинами Th1, у свою чергу, регулюють диференціювання CD8+ Т-клітин для елімінації вірусної інфекції. CD4+ Т-клітини також здатні диференціюватися на Th2, Th17, регуляторні Т-клітини, фолікулярні Т-клітини-помічники та клітини-кілери. Th2-клітини зв'язуються з вірусопосередкованими пептидами комплексу МНС класу II на антигенпрезентуючих клітинах і продукують IL-4 та IL-13 для забезпечення В-клітинної відповіді [5]. В-клітини продукують нейтралізуючі антитіла, що полегшує елімінацію вірусів. Під час первинного зараження вірусом усі три основні класи імуноглобулінів (IgG, IgA та IgM) присутні в секреті слизової оболонки для обмеження інфекції. Вважається, що реакція IgM є домінуючою під час первинної інфекції, тоді як при повторному зараженні домінує продукція IgG-антитіл.

Респіраторні інфекції є найбільш поширеною причиною захворювання серед людей [6]. У дітей раннього віку вони відповідають за чверть випадків госпіталізації та до 60 % відвідувань лікаря загальної практики. У більшості випадків респіраторні вірусні інфекції є самообмежувальними захворюваннями. Частіше патологічний процес обмежується верхніми дихальними шляхами та супроводжується відносно легкими симптомами, такими як чхання та нежить. Однак у сприйнятливих людей, таких як діти перших років життя, люди похилого віку та пацієнти з фоновими захворюваннями, інфекція може поширюватись на нижні дихальні шляхи із розвитком бронхіоліту або пневмонії, появою вираженої респіраторної та загальної інтоксикаційної симптоматики, задишки. Спектр респіраторних патогенів широкий і включає віруси, бактерії, гриби та паразити. Однак безперечними лідерами в цій групі захворювань є віруси. До поширених респіраторних вірусних збудників належать аденовірус, ентеровірус, коронавірус людини, метапневмовірус людини, риновірус, віруси грипу, парагрипу та респіраторно-синцитіальний вірус (RSV) [7].

Наявність більше ніж 200 інфекційних агентів, що викликають гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), спонукає до пошуку універсальних, ефективних, безпечних і простих у застосуванні засобів лікування цих захворювань. З огляду на ключову роль інтерферонів у регуляції імунної відповіді застосування лікарських засобів на їх основі розглядається як один із найбільш перспективних напрямків лікування та профілактики ГРВІ.

Результати досліджень показують, що корекція імунних процесів у вогнищі запалення дає більший ефект, ніж вплив на імунокомпетентні клітини кровоносного русла (при системному використанні препаратів). Такі процеси, як фагоцитоз, презентація антигенів, цитотоксичність лімфоцитів, можуть бути потенційовані безпосередньо при місцевому введенні імунокоректорів, тому логічним підходом до терапії вірусних інфекцій, що вражають респіраторний епітелій, є інтраназальне застосування препаратів IFN, що забезпечують максимальний ефект у місці розвитку інфекційного процесу і завдяки цьому запобігають ГРВІ на найбільш ранніх стадіях [8].

Серед лікарських засобів, що створені на основі інтерферонів, у більшості препаратів застосовуються інтерферони I типу, а саме інтерферон альфа-2 (IFN- α 2). Серед багатьох біологічних ефектів IFN- α 2 має противірусну, імуномодулюючу та антибактеріальну дію. Противірусна дія реалізується шляхом пригнічення реплікації і формування резистентності неінфікованих клітин до дії вірусів. Гальмування розмноження вірусів здійснюється шляхом індукції специфічних білків і пригнічення синтезу вірусної мРНК, індукції 2',5'-олігоаденілатсинтетази і руйнування вірусної мРНК, активації протеїнкінази (РНК-залежної) з пригніченням синтезу білків вірусної оболонки. IFN діє на більшість відомих вірусів, які є причиною розвитку грипу та ГРВІ, що підтверджує його універсальність.

Зокрема, вивчення на клітинних культурах протівірусної активності інтерферону альфа-2 бета для інтраназального застосування щодо пандемічного штаму вірусу грипу А/Н1N1/2009 показало, що максимальний ефект від впливу препарату спостерігається при ранньому його застосуванні і знижується з часом. При додаванні інтерферону альфа-2 бета в дозі 1×10^4 МО/мл у культуру клітин за 24 години до інфікування спостерігалось пригнічення цитопатичної активності вірусу в 70–76,7 % зразків. А при внесенні препарату в культуральне середовище через 1 годину після інфікування ефективність пригнічення цитопатогенної дії становила лише 60 % [9].

При дослідженні рівнів інтерферону в венозній крові та в секреті ротової порожнини на тлі застосування ректального й інгаляційного методів введення рекомбінантного інтерферону альфа-2 при бронхіті у дітей було виявлено, що введення інтерферону в ректальній і інгаляційній формі не супроводжується суттєвими змінами рівня IFN у венозній крові і показники вірогідно не відрізнялися від контрольної групи, що одержувала тільки базисну терапію. При цьому в секреті ротової порожнини на тлі терапії рівень IFN вірогідно зростає порівняно з вихідним значенням і показниками контрольної групи [10].

При моніторингу стану місцевого імунітету слизової оболонки носа у 55 вагітних жінок із гострими респіраторними інфекціями встановлено, що введення інтраназальної форми рекомбінантного інтерферону $\alpha 2b$ у формі мазі знижує реакцію місцевого запалення, що підтверджується зменшенням рівня IL-8 у носовому секреті порівняно з його початковим значенням [11].

В іншому контрольованому дослідженні, де вивчалась ефективність препарату інтерферону $\alpha 2$ у формі назальних крапель (в 1 мл не менше ніж 10^4 МО) та мазової форми інтерферону $\alpha 2$ (в 1 г не менше ніж 2×10^4 МО) у дітей з ГРВІ, було встановлено, що на тлі застосування препаратів інтерферону рівень секреторного імуноглобуліну А у майже 80 % дітей (78,3 % — краплі в ніс, 80 % — мазь) підвищувався відносно початково низького показника, а в групі контролю нормалізація секреторного імуноглобуліну А відзначалась тільки у 50 % пацієнтів [12].

Ще в одному дослідженні вивчалась динаміка показників місцевого імунітету та цитокінового статусу у дітей з ГРВІ на тлі прийому препарату Назоферон краплі для носа (в 1 мл не менше ніж 10^5 МО інтерферону альфа-2 бета). Результати свідчать про зростання показника секреторного імуноглобуліну А та інтерферону гамма у пацієнтів основної групи після проведеної терапії відносно початково низького рівня, у той час як у дітей контрольної групи ці показники при повторному визначенні істотно не змінювалися і були знижені відносно здорових дітей. У дітей на тлі прийому Назоферону реєструвалось вірогідне зниження рівня прозапальних (IL-1 бета, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, TNF-альфа) цитокінів порівняно з вихідним рівнем. При повторному визначенні в кінці курсу лікування їх показники істотно не відрізнялися від здорових дітей. При цьому в

групі контролю рівні цитокінів істотно не змінювалися і залишалися підвищеними порівняно з нормальними значеннями [13].

Важливою є також роль інтерферонів у регуляції протибактеріальної імунної відповіді. Зокрема, відомо, що у дітей у вмісті середнього вуха при гострому середньому отиті, що викликаний *Str. pneumoniae*, спостерігаються високі титри TNF. Вважається, що ліпополісахариди бактерій є стимулятором синтезу IFN-альфа. Підвищення синтезу IFN та збільшення його титрів у вогнищах запалення при бактеріальних інфекціях може підтверджувати його роль в антибактеріальному захисті [14]. IFN пригнічують здатність бактерій до інвазії в клітини організму і знижують їх вірулентність. При бактеріальних інфекціях IFN активують механізми неспецифічного і специфічного захисту організму. Основним механізмом дії IFN у неспецифічному захисті організму при бактеріальних інфекціях, як вважається, є активація фагоцитозу і збільшення активності природних кілерів (NK-клітин) та їх цитотоксичності. IFN також підвищує здатність макрофагів руйнувати захоплені бактерії. Асоційоване з Т-клітинами знищення бактерій на пізніх стадіях інфекції також пов'язується з механізмом інтерферонуутворення [15].

Багато досліджень до цього часу було також проведено і щодо вивчення клінічної ефективності препаратів інтерферону при респіраторних захворюваннях. Зокрема, є дані, які свідчать про високу ефективність рекомбінантного інтерферону альфа при лікуванні ГРВІ. Його застосування, зокрема, скорочує терміни клінічного одужання хворих, зменшує ступінь вираженості клінічних симптомів захворювання [16]. При появі перших симптомів ГРВІ інтраназальне застосування інтерферонів дозволяє уникнути маніфестації захворювання в 80 % випадків [17].

Є повідомлення про позитивний вплив інтерферонотерапії у вигляді інгаляцій на основні клінічні прояви ГРВІ. Зокрема, в одному з досліджень вивчалась ефективність препарату інтерферон альфа-2 у вигляді інгаляції у пацієнтів військового шпиталю з грипом А. Під наглядом перебувало 117 пацієнтів віком 18–20 років. 52 пацієнти основної групи отримували, окрім базисної терапії, інгаляції препарату інтерферону $\alpha 2$ бета в дозі 500 тис. ОД один раз на день упродовж перших трьох днів хвороби. Оцінювалися клінічні показники, а також рівні інтерферону альфа і гамма, секреторного імуноглобуліну А та імуноглобуліну Е. На тлі інтерферонотерапії клінічні симптоми грипу зникали вірогідно раніше. Температура нормалізувалась на 1,28 дня швидше, ніж у контрольній групі ($2,26 \pm 0,13$ дня проти $3,54 \pm 0,12$ дня), інтоксикація — на 1,16 дня ($3,24 \pm 0,15$ дня проти $4,40 \pm 0,18$ дня). Загальна тривалість проявів риніту в основній групі була на 1,58 дня менше ($3,64 \pm 0,26$ дня проти $5,22 \pm 0,34$ дня), кашлю — на 2,2 дня ($3,40 \pm 0,32$ дня проти $5,60 \pm 0,22$ дня) [18].

В іншому плацебо-контрольованому дослідженні вивчалась ефективність препарату інтерферон альфа-2 у вигляді назальних крапель (в 1 мл не менше ніж 10^4 МО інтерферону альфа-2 бета) серед вагітних

жінок з проявами ГРВІ. Було встановлено, що у пацієнток основної групи вірогідно скорочувалася тривалість гарячкового періоду ГРВІ ($3,75 \pm 0,61$ дня проти $5,93 \pm 0,67$ дня), гіперемії ротоглотки ($2,86 \pm 0,45$ дня проти $4,25 \pm 0,63$ дня) і загальна тривалість захворювання ($3,8 \pm 0,93$ дня проти $5,22 \pm 0,76$ дня) [13].

Високу терапевтичну ефективність демонстрували препарати інтерферону і при лікуванні ГРВІ у дітей. В одному з клінічних спостережень автори оцінювали ефект комплексної терапії з включенням інтраназальної форми IFN-альфа у 30 пацієнтів із гострою респіраторною патологією. Поліпшення стану пацієнтів наставало на 2–3-й день лікування. Загальне нездужання, головний біль та закладеність носа зникали до 2–3-го дня лікування. Кашель до 2–3-го дня лікування ставав вологим і більш рідким. Температура тіла нормалізувалася на 4–5-й день хвороби. Гіперемія піднебінних дужок, задньої стінки глотки зберігалася впродовж 3 днів. Ускладнення у вигляді синуситу та отиту спостерігались у 5 (16,7 %) хворих, проте вони були легкими і не потребували призначення антибактеріальної терапії. До 10-го дня спостереження в усіх пацієнтів зникли клінічні ознаки захворювання [19].

Наші попередні дослідження, що проводились на клінічній базі кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, виявили ефективність терапії препаратом інтерферону альфа-2 у вигляді крапель у ніс (в 1 мл не менше ніж 10^4 МО інтерферону альфа-2) при грипі та інших ГРВІ. 37 дітей віком від 3 місяців до 14 років з грипом та іншими ГРВІ отримували в терапії препарат інтерферону альфа-2. Результати порівнювалися з групою дітей (37 осіб), які отримували стандартну симптоматичну терапію. Оцінювалися частота і тривалість основних клінічних проявів ГРВІ. У перші 3–5 днів лікування ліквідація проявів ГРВІ відбувалася на тлі застосування інтерферону в 2–5 разів швидше порівняно з контрольною групою ($P \leq 0,05$) [20]. У 2008 році в іншому нашому дослідженні вивчалась ефективність препарату інтерферону альфа-2 бета (Назоферон), краплі для носа/спрей для носа, у дітей віком 1–14 років з ГРВІ. Основну групу становили 78 дітей, які отримували, крім базисної терапії, препарат Назоферон протягом 5 днів. Група контролю (70 дітей) отримувала тільки базисну симптоматичну терапію. Уже з другого дня лікування в основній групі порівняно з контрольною вірогідно знижувалася вираженість симптомів інтоксикації, з третього дня — також прояви лихоманки [21].

С.П. Кривопустов (2010) опублікував дослідження ефективності препарату Назоферон (назальна форма інтерферону альфа-2 бета) при гострому риніті у дітей. 15 дітей основної групи отримували, крім симптоматичної терапії, препарат Назоферон, 15 пацієнтів контрольної групи отримували тільки симптоматичну терапію. У дітей основної групи в середньому на 2 дні швидше нормалізувалася температура тіла, відзначалося поліпшення загального стану, сну і апетиту порівняно з групою контролю [22].

Велика увага також приділяється дослідниками вивченню ефективності інтерферонів для профілактики вірусних інфекцій. Інтерферони, за результатами досліджень, показали свою ефективність при використанні відразу ж після контакту з хворим, при перших симптомах захворювання і в період сезонного підйому захворюваності на ГРВІ. Отже, ці засоби можна віднести до засобів екстреної профілактики. Профілактичне застосування інтерферонів дозволяє в багатьох випадках запобігти захворюванню або при його розвитку зменшити тяжкість проявів і ймовірність ускладнень.

В одному з плацебо-контрольованих досліджень, зокрема, було показано, що в групі, яка отримувала плацебо, людей з клінічною маніфестацією ГРВІ було 55 %, тоді як серед тих, хто отримував IFN, менше ніж 13 % [23]. В аналогічному дослідженні профілактичної ролі інтерферону було показано, що ефективність плацебо для запобігання ГРВІ становить 39 %, а IFN — 79 % [24].

D.X. Yu et al. (2005) вивчали профілактичний ефект рекомбінантного людського інтерферону альфа-2b у вигляді назального спрею щодо SARS та інших поширених респіраторних вірусних інфекцій. Дослідження рандомізоване, плацебо-контрольоване, подвійне сліпе. У дослідженні взяла участь 14 391 особа. Інтерферон альфа-2b призначався двічі на день, по 9×10^5 МО у вигляді назального аерозолі протягом 5 днів. Зразки сироватки брали через 15 днів після останнього введення. Серологічні тести включали антитіла IgM і IgG проти SARS, грипу В, парагрипу (типи 1–3), аденовірусів (тип 3, 7) і респіраторно-синцитіального вірусу з використанням комерційних наборів ELISA. За результатами роботи не було виявлено статистичної різниці з контрольною групою щодо SARS IgG. Водночас після курсу інтерферону антитіла IgM до всіх чотирьох респіраторних вірусів (парагрип типів 1–3, вірус грипу В, типи аденовірусів 3, 7 і респіраторно-синцитіальний вірус) у групі інтерферону були нижчі, ніж у контрольній групі. Профілактична ефективність інтерферону проти грипу В становила 66,76 %, парагрипу типів 1–3 — 66,75 %, респіраторно-синцитіального вірусу — 39,61 % і аденовірусу — 32,86 %. Середня профілактична ефективність становила 50,27 %. Автори дійшли висновку, що рекомбінантний людський інтерферон альфа-2b у вигляді назального спрею може знижувати ризик захворювання на ГРВІ в обраній популяції [25].

J. Zhao et al. (2005) досліджували ефективність назального спрею інтерферону альфа-2b для профілактики краснухи і кору. Групи добровольців були розділені на експериментальну і контрольну групи. Експериментальна група отримувала інтерферон альфа-2b. Препарат інтерферону альфа-2b застосовувався впродовж 2 днів до імунізації, потім обидві групи заражали вакцинами штамами краснухи і кору. Зразки сироваток збиралися до імунізації та через 21 і 28 днів після імунізації. У результаті різниці титрів антитіл проти вірусу кору між експериментальною і контрольною групами була статистично значущою і становила 1,26 (21 день) і 2,96 (28 днів). Різниця між титрами антитіл до вірусу краснухи була 0,95 (21 день) і 0,37 (28 днів), але відмін-

ності були статистично незначущими. Автори дійшли висновку, що IFN-альфа може використовуватися для профілактики кору та краснухи [26].

В іншому дослідженні, що включало 329 дітей віком від 1 до 10 років, вивчався профілактичний вплив інгаляційного людського лейкоцитарного інтерферону. Дослідження проводили в період епідемічного підйому захворюваності на грип: 167 дітей отримували як профілактичний засіб інгаляції лейкоцитарного інтерферону, а 162 дитини служили групою контролю. У дітей, які отримували інтерферон, був зареєстрований 31 випадок грипу (18,5 %), у групі контролю — 88 випадків (54,9 %). Індекс ефективності становив 2,9 [16].

Також вивчалася профілактична дія препарату інтерферон альфа-2 у дітей в період сезонного підйому захворюваності на ГРВІ. В одному такому дослідженні брали участь 42 дитини віком від 6 до 10 років, в іншому — 100 дітей віком 7–12 років. Пацієнти основних груп (21 і 50 пацієнтів) отримували інтерферон альфа-2 по 2 краплі в кожен ніздрю 2 рази на день двома курсами по 7 днів з інтервалом 14 днів. Пацієнти контрольних груп не отримували ніяких лікарських засобів. У дітей основної групи захворюваність була на 38,2 і 12 % нижче, ніж у групі контролю. Зазначалося також зниження тяжкості перебігу ГРВІ у дітей, які отримували інтерферон альфа-2, порівняно з контрольною групою [20]. В іншому дослідженні 160 здорових дітей віком від 4 до 16 років група із 80 пацієнтів отримувала як профілактичний засіб Назоферон (інтерферон альфа-2 бета, краплі для носа/спрей для носа) в період сезонного підйому захворюваності на ГРВІ по одному введенню кожні 48–72 години протягом одного місяця. Пацієнти контрольної групи (80 дітей) не отримували ніякої медикаментозної профілактики ГРВІ. У групі, що одержувала профілактику інтерфероном, відзначалося вірогідно менше дітей, хворих на ГРВІ (13,8 проти 37,5 %) [6].

В умовах пандемії коронавірусної хвороби COVID-19, що триває, проводяться дослідження щодо ефективності назальних інтерферонів для профілактики та лікування даної інфекції. Інтерес до інтерферонотерапії, зокрема, стимулюється даними, які свідчать про дизрегуляцію та ймовірну протидію захисній продукції інтерферонів при інфекції SARS-CoV-2. Клінічні дані свідчать, що тяжкий перебіг COVID-19 асоціюється з низькими рівнями інтерферонів у периферичній крові та тканинах легень [27]. При цьому дослідники звертають увагу, що низький рівень інтерферонів контрастує з одночасним підвищенням концентрації інших прозапальних медіаторів, таких як TNF-альфа та інтерлейкін-6 [28]. Є також спостереження, які свідчать, що рівень інтерферону при SARS-CoV-2 все ж зростає, але це відбувається із запізненням, через що антивірусний імунітет не може реалізуватися повною мірою на ранній стадії інфекційного процесу [29]. Науковці припускають, що зовнішнє введення інтерферону саме в цей ранній період захворювання може відновити баланс імунітету та зменшити ймовірність несприятливого перебігу. Проведені дослідження *in vitro* доводять, що інтерферон впливає на динаміку реплікації вірусу

SARS-CoV-2 і цей вірус має навіть більшу чутливість до інтерферону I типу, ніж SARS-CoV [30]. Зараз тривають клінічні дослідження інтерферонів як засобів профілактики та етіотропного лікування COVID-19 [31]. Проте вже окремі повідомлення дають сподівання на терапевтичний потенціал даних засобів. Зокрема, нещодавнє ретроспективне дослідження, проведене на 446 пацієнтах із COVID-19, засвідчило, що раннє використання IFN- α зменшувало смертність, тоді як пізнє використання IFN- α збільшувало смертність та затримувало одужання [32]. У ретроспективному дослідженні 77 пацієнтів із COVID-19 у місті Вухань, Китай, які отримували IFN- α 2b через небулайзер, арбідол або їх комбінацію, терапія IFN- α 2b значно скорочувала тривалість виявлення вірусних та запальних маркерів, таких як IL-6 та С-реактивний білок [33]. В іншому дослідженні Z. Meng et al. (2020) вивчали профілактичну дію назальної форми рекомбінантного людського інтерферону альфа для профілактики COVID-19. У дослідження були залучені 2944 медичних працівники. За результатами цього дослідження автори наголошують на значному потенціалі назального інтерферону для профілактики COVID-19 [34].

Отже, препарати рекомбінантного інтерферону- α 2 для інтраназального застосування є ефективними засобами для профілактики та лікування гострих респіраторних інфекцій різної етіології.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Fensterl V., Sen G.C. *Interferons and viral infections*. BioFactors [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd. 2009. 35. 14-20. Available from: <https://doi.org/10.1002/biof.6>.
2. Zhou A., Li S., Wu J., Khan F.A., Zhang S. *Interplay between microRNAs and host pathogen recognition receptors (PRRs) signaling pathways in response to viral infection*. Virus Res. Netherlands. 2014. 184. 1-6.
3. Kumar H., Kawai T., Akira S. *Pathogen recognition by the innate immune system*. Int. Rev. Immunol. England. 2011. 30. 16-34.
4. Durbin R.K., Kottenko S.V., Durbin J.E. *Interferon induction and function at the mucosal surface*. Immunol. Rev. [Internet]. 2013. 255. 25-39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23947345>.
5. Rowe R.K., Pyle D.M., Farrar J.D., Gill M.A. *Type I interferon regulates IgE-mediated enhancement of rhinovirus-induced Th2 priming by primary human monocytes*. bioRxiv [Internet]. 2018. 432815. Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2018/10/08/432815.abstract>.
6. José R.J. *Respiratory infections: a global burden*. Ann. Res. Hosp. [Internet]. 2018 [cited 2019 Sep 15]. 2. 12-12. Available from: <http://arh.amegroups.com/article/view/4514/5468>.
7. Tregoning J.S., Schwarze J. *Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology*. Clin. Microbiol. Rev. [Internet]. American Society for Microbiology (ASM). 2010 [cited 2019 Sep 15]. 23. 74-98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065326>.
8. Kugel D., Kochs G., Obojes K., Roth J., Kobinger G.P., Kobasa D. et al. *Intranasal Administration of Alpha Interferon Reduces*

Seasonal Influenza A Virus Morbidity in Ferrets. *J. Virol.* [Internet]. 2009. 83. 3843 LP-3851. Available from: <http://jvi.asm.org/content/83/8/3843.abstract>.

9. Лиманская А., Давыдова Ю. Препараты интерферона в лечении острых респираторных вирусных инфекций у беременных группы высокого риска. *Здоровье женщины.* 2015. 9. 74-6.

10. Воробьев А.А., Афанасьев С.С., Рубальский О.В., Алешкин В.А., Башкина О.А., Кокуев А.В. и др. Эффект лечения рецидивирующего бронхита у детей комбинированными интерфероновыми препаратами при различных путях аппликации. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2005. 3. 99-102.

11. Kneyber M.C., Moll H.A., de Groot R. Treatment and prevention of respiratory syncytial virus infection. *Eur. J. Pediatr. Germany.* 2000. 159. 399-411.

12. Образцова Е.В., Осидак Л.В., Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., Милютин К.К., Протасова С.Ф. и др. Препараты рекомбинантного интерферона альфа-2 в лечении острых респираторных инфекций у детей. *Детские инфекции* [Internet]. 2005. 2. 46-50. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/preparaty-rekombinantnogo-interferona-alfa-2-v-lechenii-ostroyh-respiratornyh-infektsiy-u-detey>.

13. Буряк В.Н., Такташов С.И., Махмудов Р.Ф., Пошехоннова Ю.В., Шабан Н.И., Моисеева Т.Ю. Клинико-патогенетические аспекты и оптимизация терапевтических подходов при острых респираторно-вирусных инфекциях у детей. *Современная педиатрия.* 2014. 4. 72-6.

14. Baron S., Tying S.K., Fleischmann W.R.J., Coppenhaver D.H., Niesel D.W., Klimpel G.R. et al. The interferons. Mechanisms of action and clinical applications. *JAMA. United States.* 1991. 266. 1375-83.

15. Boxx G.M., Cheng G. The Roles of Type I Interferon in Bacterial Infection. *Cell. Host. Microbe* [Internet]. 2016. 19. 760-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27281568>.

16. Феклисова Л., Шебекова В., Целипанова Е., Михайлова Н., Гапонок П. Гриппферон у детей, больных ОРВИ. *Врач.* 2001. 3. 40-1.

17. Cantell K. Development of antiviral therapy with alpha interferons: promises, false hopes and accomplishments. *Ann. Med. England.* 1995. 27. 23-8.

18. Москалюк В.Д. Лаферон у комплексному лікуванні хворих на грип А. *Інфекційні хвороби.* 2004. 1. 32-4.

19. Чернышева О.Е., Сорока Ю.А., Фоменко Т.А., Левченко С.А., Баева В.Г., Вьюниченко Ю.С. Интерферонотерапия в лечении острых респираторных вирусных заболеваний у детей. *Здоровье ребенка.* 2011. 6. 41-5.

20. Крамарєв С.О., Мальцев В.І., Казимирко В.К. Гриппферон як ефективний засіб профілактики та лікування грипу й інших ГРВІ. *Інфекційні хвороби.* 2003. 1. 22-4.

21. Крамарьов С.О., Євтушенко В.В. Оцінка ефективності рекомбінантного інтерферону альфа для профілактики та лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій та грипу в дітей. *Сімейна медицина.* 2008. 4. 19-22.

22. Кривопустов С.П. Интраназальное применение рекомбинантного интерферона альфа в педиатрии. *Здоров'я України.* 2010. 32.

23. Herzog C., Berger R., Fernex M., Friesecke K., Havas L., Just M. et al. Intranasal interferon (rIFN-alpha A, Ro 22-8181) for contact prophylaxis against common cold: a randomized, double-blind and placebo-controlled field study. *Antiviral. Res. Netherlands.* 1986. 6. 171-6.

24. Hayden F.G., Albrecht J.K., Kaiser D.L., Gwaltney J.M. Prevention of Natural Colds by Contact Prophylaxis with Intranasal Alpha2-Interferon. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. Massachusetts Medical Society. 1986. 314. 71-5. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM198601093140202>.

25. Yu D., Chen Q., Zhang L., Liu Y., Yu Z., Li Z. et al. A field trial of recombinant human interferon alpha-2b for nasal spray to prevent SARS and other respiratory viral infections. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi* [Internet]. 2005 [cited 2016 Apr 26]. 19. 216-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16261200>.

26. Zhao J., Zhu F., Shu Y., Zhou R., Liu L., Zhang L. et al. Preliminary study on nasal spray of interferon alpha-2b used for prevention of rubella and measles virus infections. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi* [Internet]. 2005 [cited 2016 Apr 26]. 19. 220-2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16261201>.

27. Acharya D., Liu G., Gack M.U. Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* [Internet]. 2020. 20. 397-8. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0346-x>.

28. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., Corneau A., Boussier J., Smith N. et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* [Internet]. 2020. 369. 718 LP-724. Available from: <http://science.sciencemag.org/content/369/6504/718.abstract>.

29. Park A., Iwasaki A. Type I and Type III Interferons — Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. *Cell. Host. Microbe* [Internet]. Elsevier Inc. 2020. 27. 870-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.008>.

30. Lokugamage K.G., Hage A., Schindewolf C., Rajsbaum R., Menachery V.D. SARS-CoV-2 is sensitive to type I interferon pretreatment. *bioRxiv* [Internet]. 2020. 2020.03.07. 982264. Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2020/03/18/2020.03.07.982264.abstract>.

31. Sallard E., Lescure F.-X., Yazdanpanah Y., Mentre F., Peiffer-Smadja N. Type I interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral. Res.* [Internet]. 2020. 178. 104791. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220302059>.

32. Wang N., Zhan Y., Zhu L., Hou Z., Liu F., Song P. et al. Retrospective Multicenter Cohort Study Shows Early Interferon Therapy Is Associated with Favorable Clinical Responses in COVID-19 Patients. *Cell. Host. Microbe* [Internet]. 2020/07/18. Elsevier Inc. 2020. 28. 455-464.e2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32707096>.

33. Zhou Q., Wei X.-S., Xiang X., Wang X., Wang Z.-H., Chen V. et al. Interferon- α 2b treatment for COVID-19. *medRxiv* [Internet]. 2020. 2020.04.06. 20042580. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/04/10/2020.04.06.20042580.abstract>.

34. Meng Z., Wang T., Li C., Chen X., Li L., Qin X. et al. An experimental trial of recombinant human interferon alpha nasal drops to prevent coronavirus disease 2019 in medical staff in an epidemic area. *medRxiv* [Internet]. 2020. 2020.04.11. 20061473. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/05/07/2020.04.11.20061473.abstract>.

Отримано/Received 10.02.2021

Рецензовано/Revised 20.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.03.2021 ■

*S.O. Kramarov, V.V. Yevtushenko
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

The use of intranasal interferon for prevention and treatment of acute respiratory infections

Abstract. Interferons are cytokines that are produced by immunocompetent cells in response to the invasion of an infectious factor. The most important biological effect of interferons used in clinical practice is their ability to nonspecifically inhibit viral replication. This article summarizes the functions of interferons in the implementation of the functions of innate and acquired immunity.

The possibilities of using intranasal interferons for the treatment and prevention of the most common viral diseases in children, in particular acute respiratory viral infections, SARS and SARS-CoV-2, are considered.

Keywords: acute respiratory viral infections; interferons; treatment; prevention

*Крамарев С.А., Евтушенко В.В.
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина*

Возможности использования назальных форм интерферона в профилактике и лечении острых респираторных инфекций

Резюме. Интерфероны представляют собой цитокины, которые производятся иммунокомпетентными клетками в ответ на вторжение инфекционного фактора. К наиболее весомым биологическим эффектам интерферонов, важным в клинической практике, относится их способность специфично подавлять вирусную репликацию. В данной статье суммированы функции интерферонов в реализации функций

врожденного и приобретенного иммунитета. Рассмотрены возможности использования назальных форм интерферонов для лечения и профилактики наиболее распространенных вирусных заболеваний у детей, в частности, таких как острые респираторные вирусные инфекции, SARS и SARS-CoV-2.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции; интерфероны; лечение; профилактика

назоферон®

**ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ
РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ ВІКОМ
ВІД 1 МІСЯЦЯ ТА ДОРОСЛИХ***



До складу НАЗОФЕРОНУ входить ІНТЕРФЕРОН альфа-2b*

* Згідно з інструкцією для медичного застосування для лікарського засобу Назоферон.

Реклама лікарських засобів. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Р.П. № UA/15653/01/01, від 16 грудня 2016 р. (наказ МОЗ України від 15 грудня 2016 р. № 1345), Р.П. № UA/15653/02/01, від 16 грудня 2016 р. (наказ МОЗ України від 15 грудня 2016 р. № 1345).

Виробник: АТ «Фармак» | 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63 | тел.: +38 (044) 239-19-40 | факс: +38 (044) 485-26-86 | info@farmak.ua / www.farmak.ua
УКР/ПРОМО/11/2020/НАЗ/ДМ/001

Доступна лабораторна діагностика для вирішення клінічних завдань у реальній лікарській практиці



Система менеджменту якості (TQM)



Міжнародні стандарти ISO 9001; ISO 15189



Міжнародні системи оцінки якості EQAS і RIQAS (Великобританія і США)



Актуальні рішення клінічних завдань



Клінічна верифікація результатів



Термінове повідомлення про критичні показники



Індивідуальний професійний консалтинг: 0 800 21 96 96, consult@dila.com.ua

- Інноваційні методики, передові технології
- Обладнання від світових лідерів: Siemens, Abbott, bioMerieux, Beckman Coulter
- Моніторинг виробничих процесів з матеріалами Randox, BIO-RAD, Siemens
- Єдина інформаційна служба: 0 800 21 78 87

www.dila.ua

Система управління якістю сертифікована відповідно до міжнародного стандарту ISO 9001:2015, № UA228577 від 15.09.2017
Атестат про акредитацію відповідно до ДСТУ EN ISO15189:2015 (EN ISO 15189: 2012, IDT), № 30001 від 12.07.2019
Акредитаційний сертифікат вищої категорії МОЗУ МЗ № 013358 від 23.02.2017. Ліцензія на медичну практику МОЗУ АД № 071280 від 22.11.2012.



УДК 616.98-079.3

DOI: <https://doi.org/10.22141/2312-413X.9.1.2021.228823>

Кисельова Г.Л., Воронова К.В., Ісаєв В.М.

Медична лабораторія «Діла», м. Київ, Україна

Діагностична значимість виявлення нейтралізуючих антитіл до SARS-CoV-2

Резюме. Коронавірусна хвороба (COVID-19) — інфекційне захворювання, яке викликає нещодавно виявлений коронавірус, названий SARS-CoV-2. Коронавірусна хвороба, викликана вірусом SARS-CoV-2, продовжує залишатися найбільшим глобальним викликом для всього світу як щодо пошуку методів лікування і профілактики, так і щодо розробки нових діагностичних напрямків. Одним з нових напрямків серологічної діагностики стала можливість визначення нейтралізуючих антитіл до SARS-CoV-2. Це повністю автоматизований високочутливий тест для визначення нейтралізуючих антитіл до RBD-ділянки S1, який виконується методом імунохемілюмінесцентного аналізу й дозволяє одночасно виявляти сумарні нейтралізуючі антитіла (IgM + IgG), що збільшує чутливість тестування, оскільки порядок появи антитіл IgM та IgG індивідуальний.

Ключові слова: коронавірусна хвороба; SARS-CoV-2; шипоподібний S-білок; нейтралізуючі антитіла; COVID-19; імунна відповідь

Коронавірусна хвороба (COVID-19) — інфекційне захворювання, яке викликає нещодавно виявлений коронавірус, названий SARS-CoV-2. Більшість людей, інфікованих цим збудником, відчувають легкі й помірні симптоми респіраторного захворювання й одужують без необхідності спеціального лікування [2]. На сьогодні у світі зареєстровано понад 115 млн випадків коронавірусної хвороби, викликані вірусом SARS-CoV-2, більше ніж 2,5 млн осіб померло, одужали понад 90 млн [1]. В Україні зареєстровано 1,36 млн підтверджених випадків захворювання на COVID-19 [5]. Нова коронавірусна хвороба вже рік після реєстрації перших випадків продовжує залишатися найбільшим глобальним викликом для всього світу як щодо пошуку методів лікування і профілактики, так і щодо розробки нових діагностичних напрямків. Одним з нових напрямків серологічної діагностики стала можливість визначення нейтралізуючих антитіл до SARS-CoV-2.

У SARS-CoV-2 структурними є 4 білки: спайковий (S), мембранний (M), малий мембранний (E) і нуклеокапсид (N) [3]. Серологічна діагностика на сьогодні спрямована на виявлення антитіл, що виробляються до двох структурних білків коронавірусу: білка N (нуклеокапсидний) і білка S (спайковий, або шипоподібний). Спайкові білки коронавірусів відіграють важливу роль у проникненні вірусів у клітини-мішені людини. Білок

S складається з двох субодиниць — S1 і S2: S1 містить рецептор-зв'язуючий домен (RBD) для зв'язування з рецептором клітини-мішені (ACE2 — рецептор для ангіотензинперетворюючого ферменту) [4], а S2 — для злиття з мембраною клітини-мішені. Структурний аналіз виявив високу 3D-подібність між білками-шипками двох вірусів — SARS-CoV і SARS-CoV-2: обидва взаємодіють з ACE2 через домени RBD. Первинні амінокислотні послідовності спайкових білків мають 76 % ідентичності амінокислотних послідовностей у всіх повних кодуючих ділянках із 79,59% схожістю й 74% ідентичністю в доменах RBD. Однак домен RBD SARS-CoV-2 має більш високу афінність до рецептора ACE2, що визначає більш високу контагіозність SARS-CoV-2. Ділянка S1, особливо RBD, направляє вірусну частку на поверхню людської клітини шляхом взаємодії з рецепторним білком, яка перевертає фермент ангіотензин I, потім запускається процес інфузії, опосередкований ділянкою S2 шипоподібного білка [27].

Саме антитіла, вироблені до домену RBD білка S1 SARS-CoV-2, вважаються нейтралізуючими, завдання яких, на відміну від зв'язуючих, — не допустити проникнення вірусу всередину клітини-мішені, запобігти не тільки захворюванню, але й інфікуванню [4, 20]. Нейтралізуючі антитіла в цілому специфічні для вірусних поверхневих епітопів, що сприяють проникненню

вірусу в клітину господаря [6]. У SARS-CoV-2 ці епітопи в основному розташовані в рецептор-зв'язуючому домені шипоподібного білка S.

Наявність нейтралізуючих антитіл є показником захисного імунітету для більшості вірусних інфекцій. Як продемонструвало нещодавнє дослідження, проведене в Таїланді серед перехворілих пацієнтів, це твердження може бути справедливим і для інфекції SARS-CoV-2 [7]. Навіть при низькому рівні антитіл класу M і G була виражена сильна нейтралізуюча активність антитіл, вироблених на рецептор-зв'язуючий домен RBD. Дані досліджень, проведених у США за участю понад 30 000 пацієнтів з коронавірусною хворобою, дозволили зробити висновок, що титри нейтралізуючих антитіл проти шипоподібного білка SARS-CoV-2 зберігаються як мінімум протягом 5 місяців після зараження [18]. Результати дослідження в Нідерландах, у свою чергу, підтвердили більш тривалу циркуляцію нейтралізуючих антитіл порівняно зі зв'язуючими. У даному дослідженні визначення антитіл пацієнтам проводилося через 2–4 місяці після зараження за рівнем вмісту імуноглобулінів IgG і IgM, а повторне тестування — ще через 2–3 місяці. Після цього зразки, отримані в тих же пацієнтів, тестувалися на наявність нейтралізуючих антитіл. У 90 % випадків рівні зв'язуючих антитіл значно знизилися з плином часу, тоді як рівень функціональних (нейтралізуючих) антитіл залишався стабільним у 70 % випробовуваних [18].

Нейтралізуючі антитіла запобігають вірусній інфекції, блокуючи ранню стадію інфікування, проникнення вірусу, перешкоджаючи зв'язуванню віріонів з рецептором мішеней. Нейтралізуючі антитіла можна оцінити *in vitro* в тестах нейтралізації, і їх присутність часто корелює із захисним імунітетом [20]. На сьогодні чітко не визначено, які повинні бути титри антитіл, щоб забезпечувати захист від інфікування, і поки мало відомо, як довго зберігаються ці антитіла. Є дані, що імунний захист проти інших коронавірусів людини (HCoV) не є тривалим. Низка досліджень показують швидке зниження титру антитіл уже з 11-го тижня й практично повне — до першого року [6, 20–23].

У той же час є дані про те, що антитіла від коронавірусу тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV) [6, 20] зберігаються роками й виявляють потужну нейтралізуючу активність навіть за відсутності визначеного імуноглобуліну G, направленого проти нуклеокапсидного білка SARS-CoV (N) [20]. Можливо, є зв'язок з тяжкістю перебігу хвороби, оскільки, на відміну від інфекції SARS-CoV-2, інфекція SARS-CoV зазвичай викликала більш тяжке захворювання, а безсимптомні випадки й легкого ступеня тяжкості зустрічалися значно рідше [23]. Кількість нейтралізуючих антитіл після зараження SARS-CoV у когорті госпіталізованих пацієнтів досягала піку приблизно на 30-й день хвороби [21], і зменшення зв'язуючих IgG і нейтралізуючих антитіл відзначалося протягом 3-річного спостереження [21].

Отже, серологічний аналіз, що дозволяє безпосередньо визначати нейтралізуючі антитіла, буде більш показовим для серологічних тестів, що визначають

антитіла. Цей тест корисний для визначення тривалості потенційного імунітету як в окремих осіб, так і в населення в цілому.

Важливо відзначити, що дія наявних на сьогодні вакцин проти коронавірусу SARS-CoV-2, як векторних, так і РНК, спрямована на стимуляцію вироблення антитіл саме до S- (шипоподібного) білка коронавірусу SARS-CoV-2 для отримання надійної нейтралізуючої відповіді. У зв'язку з чим можна припустити, що тест на визначення наявності нейтралізуючих антитіл до нового вірусу SARS-CoV-2 стане основним тестом для контролю імунної відповіді після проведення вакцинації. Уже на сьогодні визначені кроки майбутніх дій у цьому напрямку, що включають послідовне тестування ПЛР і серологічний аналіз у людей, які отримали вакцину. І саме ці тестування і їх результати будуть мати вирішальне значення для розуміння здатності нейтралізуючих антитіл захищати людей від повторного зараження [24].

Досі більшість серологічних досліджень були зосереджені на госпіталізованих пацієнтах, що не дає можливості оцінити імунну відповідь у тих, хто переніс інфекцію в легкій формі або перехворів безсимптомно, включно з медпрацівниками [8–11]. У проведених дослідженнях, присвячених цій конкретній групі населення, вивчалася тільки частота сероконверсії, без урахування стійкості індукованих антитіл SARS-CoV-2 з плином часу [13–15]. Серед 200 медпрацівників Лондона, які надавали допомогу пацієнтам з COVID-19, у 25 % уже була сероконверсія на момент включення в дослідження, що говорить про перенесену раніше інфекцію, у більшості випадків — безсимптомно. Інфікованість медпрацівників більше ніж в 2 рази перевищувала інфікованість загального населення центральної частини Лондона, де проводилося дослідження [15]. Дослідження, проведене в Китаї серед співробітників медичних клінік, які контактували з пацієнтами з коронавірусною хворобою, дозволило зробити висновок, що серологічне тестування корисне для виявлення безсимптомної або субклінічної інфекції SARS-CoV-2 у тих випадках, коли має місце тісний контакт з пацієнтами з COVID-19 [16]. І тут знову ж таки важливим є визначення саме нейтралізуючих антитіл як таких, що потенційно захищають від повторного зараження, а також проведення регулярного й послідовного моніторингу тривалості такого захисту.

Тести на визначення нейтралізуючих антитіл отримали своє схвалення FDA (Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США) як нова можливість отримання додаткової інформації та уявлення про те, що може означати існування даного виду антитіл для пацієнта, оскільки ми все ще продовжуємо боротьбу з COVID-19 [20]. Усе більш актуальною серологічна діагностика стає і в спробах зрозуміти масштаби поширення COVID-19 серед населення, виявити осіб з імунною відповіддю (які мають антитіла) до нового коронавірусу.

На сьогодні державні й приватні лабораторії здебільшого використовують тест-системи, що визначають антитіла до нуклеокапсидного (N) білка коронавірусу, який виробляється в тих, хто перехворів на COVID-19.

МЛ «Діла» однією з перших в Україні впровадила тест для визначення нейтралізуючих антитіл до SARS-CoV-2 «Коронавірус (SARS-CoV-2), COVID-19, антитіла сумарні IgM/IgG, напівкількісні». Це повністю автоматизований високочутливий тест для визначення нейтралізуючих антитіл до RBD-ділянки S1, який виконується методом імунохемілюмінесцентного аналізу і дозволяє одночасно виявляти сумарні нейтралізуючі антитіла (IgM + IgG), що збільшує чутливість тестування, оскільки порядок появи антитіл IgM та IgG індивідуальний. Сумарні нейтралізуючі антитіла мають більш високу діагностичну цінність за рахунок більшого часового діапазону виявлення. Завдяки дослідженню на сумарні нейтралізуючі антитіла вдається перекрити можливі періоди сероконверсії для IgM та IgG, терміни яких індивідуальні для кожної людини, тому важко прогнозовані. Це мінімізує ризики отримання хибнонегативного результату.

В Україні тільки набирає оберти кампанія з вакцинації населення, спрямована на формування колективного імунітету й захист населення від нового небезпечного штаму коронавірусу. Тож є бачення того, що наступним і дуже важливим діагностичним етапом буде визначення імунної відповіді на вакцинацію й тривалості захисту від SARS-CoV-2 для формування й удосконалення стратегій спротиву епідемії, а саме визначення наявності, кількості й тривалості циркуляції нейтралізуючих антитіл.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. https://www.worldometers.info/coronavirus/?utm_campaign=homeAdUOA?Si.
2. https://www.who.int/ru/health-topics/coronavirus/coronavirus#tab=tab_1.
3. Харченко Е.П. Коронавірус SARS-Cov-2: особенности структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2020. 19(2). 13-30. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30>.
4. Robson B. COVID-19 Coronavirus spike protein analysis for synthetic vaccines, a peptidomimetic antagonist, and therapeutic drugs, and analysis of a proposed achilles' heel conserved region to minimize probability of escape mutations and drug resistance. *Comput. Biol. Med.* 2020 Jun. 121. 103749. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151553>. doi: 10.1016/j.compbiomed.2020.103749.
5. <https://phc.org.ua/>
6. Seow J., Graham C., Doores K.J. et al. Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. *Nature Microbiology*. 2020. Vol. 5. P. 1598-1607. <https://www.nature.com/articles/s41564-020-00813-8>.
7. Zhou G., Zhao Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Int. J. Biol. Sci.* 2020. 16(10). 1718-23. Epub 2020/04/01. PMID: 32226289; PubMed Central PMCID: PMC7098029.
8. French M.A., Moodley Y. The role of SARS-CoV-2 antibodies in COVID-19: Healing in most, harm at times. *Respirology*. 2020. 25(7). 680-2. Epub 2020/05/22. PMID: 32436320; PubMed Central PMCID: PMC7280731.
9. Addetia A., Crawford K.H.D., Dings A. et al. Neutralizing antibodies correlate with protection from SARS-1 CoV-2 in humans during a 2-fishery vessel outbreak with high attack rate. *medRxiv preprint*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.08.13.20173161>.
10. Guo L. et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.* 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>.
11. Ni L. et al. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunity*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.023>.
12. Yu H. et al. Distinct features of SARS-CoV-2-specific IgA response in COVID-19 patients. *Eur. Respir. J.* 2020. <https://doi.org/10.1183/13993003.01526-2020>.
13. Suthar M.S. et al. Rapid Generation of Neutralizing Antibody Responses in COVID-19 Patients. *Cell Reports Medicine*. 2020. 1. 100040.
14. Robbiani D.F. et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature*. 2020. 584. 437-442.
15. Houlihan C.F. et al. Pandemic peak SARS-CoV-2 infection and seroconversion rates in London frontline health-care workers. *Lancet Lond. Engl.* 2020. 396. e6-e7.
16. Chen Y. et al. High SARS-CoV-2 antibody prevalence among healthcare workers exposed to COVID-19 patients. *J. Infect.* 2020. 81. 420-426.
17. Rudberg A.-S. et al. SARS-CoV-2 exposure, symptoms and seroprevalence in healthcare workers in Sweden. *Nat. Commun.* 2020. 11. 5064.
18. Wajnberg A., Amanat F., Firpo A. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science*. 4 Dec 2020. Vol. 370. Issue 6521. P. 1227-123. DOI: 10.1126/science.abd7728 <https://science.sciencemag.org/content/370/6521/1227>.
19. <https://www.innatoss.com/en>.
20. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-test-detects-neutralizing-antibodies-recent-or#:~:text=Today%2C%20the%20U.S.%20Food%20and%20viral%20infection%20of%20cells>.
21. Moore J.P., Klasse P.J., Silvestri G. COVID-19 Vaccines: "Warp Speed" Needs Mind Melds, Not Warped Minds / Editor American Society for Microbiology. DOI: 10.1128/JVI.01083-20.
22. Kellam P., Barclay W. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *Journal of General Virology*. 2020. Vol. 101. Issue 8. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001439>.
23. Mo H., Zeng G., Ren X. et al. Longitudinal profile of antibodies against SARS-coronavirus in SARS patients and their clinical significance. PMID: 16423201. PMCID: PMC7192223. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00783.x. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16423201>.
24. Petersen K.M. et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect.* 2020. 20. e238-e244.
25. Callow K.A., Parry H.F., Sergeant M., Tyrrell D.A. The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. *Epidemiol. Infect.* 1990. 105. 435-446.
26. Wang M. et al. Antibody dynamics of 2009 influenza A (H1N1) virus in infected patients and vaccinated people in China. *PLoS ONE*. 2011. 6. e16809.
27. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S. et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 13 Mar 2020. Vol. 367. Issue 6483. P. 1260-1263.

Отримано/Received 15.02.2021

Рецензовано/Revised 26.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 05.03.2021 ■

H.L. Kyseliova, K.V. Voronova, V.M. Isaiev
Dila Medical Laboratory, Kyiv, Ukraine

Diagnostic significance of detecting neutralizing antibodies to SARS-CoV-2

Abstract. Coronavirus disease is an infectious disease caused by a recently discovered coronavirus called SARS-CoV-2. Coronavirus disease caused by the SARS-CoV-2 continues to be the world's greatest global challenge, both in terms of searching for treatment and prevention methods, and developing new diagnostic directions. One of the new directions of serological diagnosis is the possibility of determining neutralizing antibodies to SARS-CoV-2. This is a fully

automated highly sensitive test for detecting neutralizing antibodies to RBD domain in S1, which is performed by immunochemiluminescent analysis and allows the simultaneous detection of total neutralizing antibodies (IgM + IgG) that increases the sensitivity of testing because the order of IgM and IgG antibodies is individual.

Keywords: coronavirus disease; SARS-CoV-2; spike S protein; neutralizing antibodies; COVID-19; immune response

Киселева Г.Л., Воронова К.В., Исаев В.М.
Медицинская лаборатория «Дила», г. Киев, Украина

Диагностическая значимость выявления нейтрализующих антител к SARS-CoV-2

Резюме. Коронавирусная болезнь (COVID-19) — инфекционное заболевание, которое вызывает недавно обнаруженный коронавирус, названный SARS-CoV-2. Коронавирусная болезнь, вызванная вирусом SARS-CoV-2, продолжает оставаться крупнейшим глобальным вызовом для всего мира как по поиску методов лечения и профилактики, так и по разработке новых диагностических направлений. Одним из новых направлений серологической диагностики стала возможность определения нейтрализующих антител к SARS-CoV-2. Это полностью автоматизированный вы-

сококчувствительный тест для определения нейтрализующих антител к RBD-участку S1, выполняющийся методом иммунохемилюминесцентного анализа и позволяющий одновременно выявлять суммарные нейтрализующие антитела (IgM + IgG), что увеличивает чувствительность тестирования, поскольку порядок появления антител IgM и IgG индивидуален.

Ключевые слова: коронавирусная болезнь; SARS-CoV-2; шиповидный S-белок; нейтрализующие антитела; COVID-19; иммунный ответ

УДК 616.33/.34-002-022.7-053.2:579.835.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2312-413X.9.1.2021.228824>

Сорокман Т.В., Молдован П.М., Попелюк Н.О., Парфьонова І.В.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Епідеміологічні аспекти інфікування *Helicobacter pylori* в дітей

Резюме. *Актуальність.* Серед бактеріальних інфекцій особливе місце посідають інфекції, спричинені *Helicobacter pylori* (*H.pylori*). Інфікування *H.pylori* частіше відбувається в дитячому віці й зазвичай є безсимптомним. Все більшої актуальності набуває вивчення регіональних і субрегіональних особливостей інфекції *H.pylori* в дітей. *Матеріали та методи.* Проведено ретроспективний аналіз статистичних даних річних звітів за 5 років (2015–2019) на базі гастроентерологічних стаціонарів м. Чернівці. *Результати.* У структурі захворювань органів травлення провідне місце впродовж останніх 5 років займали захворювання органів гастродуоденальної ділянки. Серед 2013 дітей у 916 (45,5 %) була виявлена інфекція *H. pylori*, з віком частота інфікування зростає та має залежність від статі. Встановлено, що серед родичів 1-го і 2-го ступеня споріднення, частіше по материнській лінії, 759 (82,8 %) дітей із позитивним тестом на *H.pylori* захворювання шлунка і дванадцятипалої кишки діагностували у 455 (59,9 %) осіб. Існує прямий зв'язок між ендоскопічним нодулярним гастритом і *H.pylori*-інфекцією. *Висновки.* Поширеність *H.pylori* серед дитячої популяції Чернівецької області становить 45,5 %. Інфекція *H.pylori* є захворюванням різних періодів дитинства з переважанням дівчаток і супроводжується ураженням слизової шлунка і дванадцятипалої кишки, її частота збільшується з віком дітей, що супроводжується зростанням ерозивно-виразкових уражень.

Ключові слова: діти; *H.pylori*

Вступ

Серед бактеріальних інфекцій особливе місце посідають інфекції, спричинені *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) — мікроорганізмом, який співіснує з людством упродовж тисячоліть [1, 2]. Відкриття бактерії *H.pylori* увійшло до десятки провідних досягнень ХХ сторіччя в гастроентерології поряд з ендоскопією шлунково-кишкового тракту (ШКТ), комп'ютерною томографією, відкриттям HBsA, створенням вакцин проти гепатиту, трансплантацією печінки. З урахуванням значної поширеності *H.pylori* у дітей, суттєвих соціально-економічних витрат, труднощів об'єктивної діагностики, тривалого перебігу та недостатньої ефективності патогенетичної терапії актуальним завданням є удосконалення діагностики та оптимізація терапії. Спектр хвороб, пов'язаних із *H.pylori*, постійно розширюється. *H.pylori* зумовлює 60–90 % шлункових і 95 % виразок дванадцятипалої кишки (ДПК) [3], 80 % випадків хронічного гастриту (тип В), 60 % випадків раку шлунка

[4]. Підтверджено вплив *H.pylori* на виникнення та перебіг функціональної диспепсії, гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), хронічного гастриту А, хронічного панкреатиту [5]. Описано шлункові (*H.pylori*, *H.heilmannii*, *H.bizzozeronii*, *H.felis*, *H.salmonii*), гепатобіліарні (*H.hepaticus*, *H.pylori*, *H.billis*) та кишкові (*H.ciniadi*, *H.fennelliae*, *H.rappini*, *H.pullorum*) види *Helicobacter* [6, 7].

H.pylori має три основні фенотипи, що визначають клінічний наслідок інфікування: фенотип гастриту, фенотип виразки ДПК, фенотип раку шлунка. Найчастіше спостерігають фенотип гастриту, що характеризується високим рівнем гастрину за нормальної шлункової секреції, відсутністю шлункової атрофії, незначними клінічними наслідками. Фенотип виразки ДПК, що реєструють у 10–15 % інфікованих, характеризується переважно антральним гастритом, високим рівнем гастрину та посиленою шлунковою секрецією. Третій фенотип раку шлунка розвивається

в 1 % інфікованих і зумовлює переважно фундальний, мультифокальний, атрофічний гастрит і характеризується високим рівнем гастрину та низьким співвідношенням пепсиногену I та пепсиногену II, що супроводжується підвищеним ризиком розвитку раку шлунка [8–11].

Інфікування *H.pylori* частіше відбувається в дитячому віці й зазвичай є безсимптомним [12]. Аналіз наукових даних за останні 10 років дав змогу зробити попередній висновок про сімейний характер інфікування *H.pylori*, який спричиняє вертикальний шлях передачі інфекції від матері до немовляти та високу ймовірність інфікування у дитини раннього віку [13]. Зокрема, Weyermann et al. [14] переконливо довели наявність *H.pylori* у немовлят, батьки і родичі яких були інфікованими, та що винятково інфікування матері становить небезпеку для новонародженого (відношення ризиків — 13,0; 95% довірчий інтервал — 3,0–55,2).

У практику впроваджено рекомендації п'яти Мадридських консенсусів з діагностики та лікування *H.pylori*-інфекції у дорослих [16, 17]. Автори Кіотських рекомендацій із хронічного гастриту описали *H.pylori*-асоційовану диспепсію, розробили її діагностичний алгоритм та запропонували нове визначення *H.pylori*-асоційованої диспепсії [18].

Значні досягнення у вивченні *H.pylori*-інфекції базуються на дослідженнях ESPGHAN і NASPGHAN за період 1996–2011 рр. [19, 20]. В оновлених рекомендаціях 2016 року розроблено нові показання до антихелікобактерної терапії, що базуються не винятково на *H.pylori*-інфікуванні, а на результатах клінічного дослідження з аналізом шлунково-кишкових проявів для встановлення їх основного чинника. Попри численні публікації, присвячені проблемі хелікобактерної інфекції у розвитку низки захворювань травного каналу, вікові аспекти інфікування *H.pylori* залишаються недостатньо вивченими та почасти суперечливими [21, 22]. Все більшій актуальності набуває вивчення регіональних і субрегіональних особливостей частоти хвороб органів травлення серед дітей, окремих факторів, що сприяють їх формуванню, клінічне та економічне обґрунтування доцільності застосування окремих схем ерадикаційної терапії, а також наукове обґрунтування підходів до організації діагностики, лікування і

диспансерного спостереження за дітьми з *H.pylori*-асоційованими хворобами шлунка і дванадцятипалої кишки.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективний аналіз статистичних даних річних звітів за 5 років (2015–2019) на базі гастроентерологічних стаціонарів м. Чернівці. Проаналізовано 2013 медичних карток дітей за допомогою анкет-карт експертної оцінки («Карта з вивчення гастроентерологічної захворюваності»). Для подальшої експертної оцінки було відібрано 916 карт за такими критеріями: вік від 3 до 18 років, постійне проживання на території Чернівецької області, комплексне клінічно-параклінічне та інструментальне обстеження за сучасними методами (фіброгастроудоденоскопія, рН-метрія, ультразвукове дослідження), позитивний тест на *H.pylori* (за результатами двох методів: непрямий імуноферментний аналіз кількісного визначення антитіл класу IgG і IgA до *H.pylori* в сироватці крові, уреазний тест у біоптаті; матеріалом для дослідження служили біоптати з антрального і фундального відділів шлунка).

Отримані дані обробляли з використанням методів Фішера і Стюдента, за допомогою статистичного пакета програм Microsoft Excel 2007 Professional і Statistica 6.

Результати та обговорення

У структурі захворювань органів травлення провідне місце впродовж останніх 5 років займали захворювання органів гастродуоденальної ділянки (табл. 1).

Порівняно з 2015-м у 2019 році удвічі збільшився показник поширення функціональної диспепсії та намітилася тенденція до підвищення частоти виразки дванадцятипалої кишки. Привертає увагу факт підвищення частоти поєднаної патології органів травлення в дітей, що зумовлено порушенням основних регулюючих систем організму. За результатами нашого аналізу, захворювання органів гастродуоденальної ділянки найчастіше супроводжуються залученням у патологічний процес органів біліарної системи.

Серед 2013 дітей у 916 (45,5 %) була виявлена *H.pylori*-інфекція. Розподіл за статтю та віком дітей із хелікобактерною інфекцією відображено в табл. 2.

Таблиця 1. Структура патології органів травлення серед дітей Чернівецької області впродовж 2015–2019 рр. (%)

Нозології	Роки				
	2015	2016	2017	2018	2019
Гастрит, дуоденіт	18,4	19,1	24,2	19,1	25,4
Функціональні захворювання ШКТ, зокрема функціональна диспепсія	11,3 4,8	22,2 5,2	23,6 7,4	24,8 8,9	28,3* 10,9*
Холецистит, холангіт	7,8	8,9	9,3	9,7	9,9
Виразкова хвороба	0,23	0,47	0,35	0,48	0,79*
Хвороби підшлункової залози	0,01	0,03	0,01	0,007	0,01
Хронічний коліт	0,01	0,10	0,15	0,1	0,14
Неспецифічний виразковий коліт	0,003	0,005	0,004	0,002	0,003

Примітка: * — різниця між показниками 2015 та 2019 рр. вірогідна, $p < 0,05$.

Таблиця 2. Розподіл хворих на гастродуоденальну патологію з позитивним тестом на *H.pylori* за віком і статтю

Вік, років	Стать				Всього	
	Дівчатка (n = 510)		Хлопчики (n = 406)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
3–6	2	0,4	1	0,2	3	0,3
7–11	58	11,3	46	7,6	104	11,3
12–14	244	47,2	198	48,7	442	48,3
15–18	206	40,4	161	39,6	367	40,1
Всього	510	55,7	406	44,3	916	100

Серед численних чинників, що зумовлюють розвиток хронічних захворювань органів гастродуоденальної ділянки, одним із основних нині вважають хелікобактерну інфекцію [22]. Частота захворюваності на хелікобактерасоційовану патологію характеризується підйомом у 1,5 раза з початком навчання в школі (з $11,7 \pm 1,1$ % серед дітей віком 5–6 років до $25,51 \pm 1,2$ % серед дітей 7–8-річного віку). Подальше значне підвищення частоти виявлення *H.pylori* реєструється уже в підлітковому віці — до $48,3 \pm 1,4$ %. Також наші дослідження показали вірогідну різницю у співвідношенні хлопчиків і дівчаток щодо частоти виявлення у них *H.pylori* в усіх вікових підгрупах. Встановлено, що серед родичів 1-го і 2-го ступеня споріднення, частіше по материнській лінії, 759 (82,8 %) дітей із позитивним тестом на *H.pylori* захворювання шлунка і дванадцятипалої кишки діагностували у 455 (59,9 %) осіб. За результатами анкетування 123 сімей обстежених дітей, інфікованих *H.pylori* матерів було 113 ($91,9 \pm 1,3$ %), батьків — 87 ($70,7 \pm 2,3$ %; $p < 0,01$). Отже, проведення дослідження продемонструвало досить виражений взаємозв'язок між *H.pylori*-асоційованим статусом батьків і дітей. Аналіз нозологічної структури патології ШКТ, асоційованої з інфекцією *H.pylori* в дітей, показав, що найчастіше траплявся хронічний гастрит та хронічний дуоденіт (рис. 1). Пептичні виразки дванадцятипалої кишки у 100 % випадків були асоційовані з наявністю бактерії *H.pylori*.

Ендоскопічна характеристика слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки також мала свої особливості залежно від віку. Так, у дітей віком 3–6 років ураження слизової оболонки шлунка стосувалися тільки антрального відділу. Поєднані ураження слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої знаходили в 1/3 випадків, але найчастіше у дітей віком 12–14 років ($42,6 \pm 1,7$ %). Ерозії переважно траплялися в дванадцятипалій кишці, частіше в дітей 15–18 років ($44,8 \pm 1,1$ %), та практично не виявлялися в дітей віком 7–11 років. Ураження слизової оболонки тільки дванадцятипалої кишки характерним було для дітей підліткового віку. Відносно рідко траплялося ураження слизової оболонки стравоходу — у $1,9 \pm 0,7$ % пацієнтів.

Найчастішою ендоскопічною формою у дітей із серопозитивною реакцією був гіпертрофічний гастрит (рис. 2). Отже, існує прямий зв'язок між ендоскопічним нодулярним гастритом і *H.pylori*-інфекцією.

Пептична виразка виявлена у 8 дітей віком від 11 до 18 років, що локалізувалася у дванадцятипалій кишці (2 випадки — передня стінка цибулини, 3 — задня стінка цибулини, 1 — бокова стінка, 1 — «поцілункова» виразка).

Поєднана патологія ШКТ траплялася в усіх вікових групах ($62,6 \pm 1,8$ %), найчастіше це була патологія жовчовивідних шляхів, переважно за функціональним типом. Однак траплялися й запальні ураження жовчного міхура, частіше в дітей віком 11–18 років (81 випадок), тоді як у дітей 6-річного віку не виявлено жодного випадку. Рідко зустрічалися захворювання тонкого і товстого кишечника ($0,52 \pm 0,2$ %), переважно у вигляді поліпів, тріщин заднього проходу, функці-

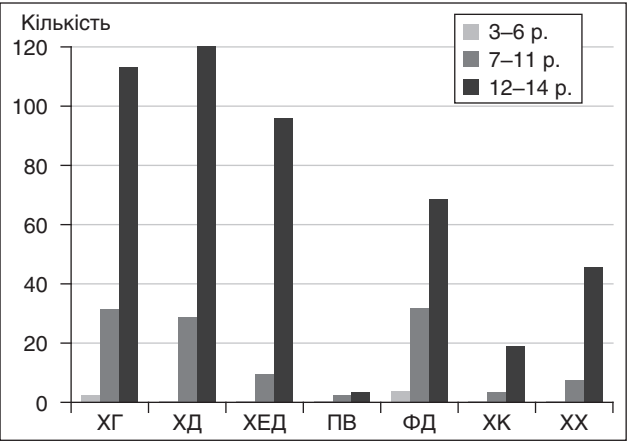


Рисунок 1. Структура патології травної системи в дітей, асоційованої з інфекцією *H.pylori*: ХГ — хронічний гастрит; ХД — хронічний дуоденіт; ХЕД — хронічний ерозивний дуоденіт; ПВ — пептична виразка; ФД — функціональна диспепсія; ХК — хронічний коліт; ХХ — хронічний холецистит

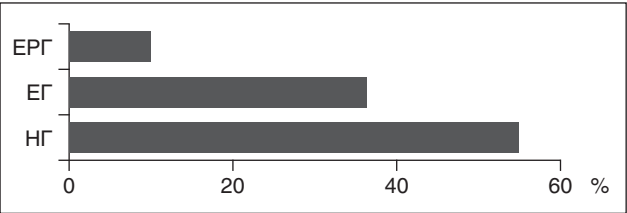


Рисунок 2. Ендоскопічна характеристика ураження слизової оболонки: ЕРГ — ерозивний гастрит; ЕГ — еритематозний гастрит; НГ — нодулярний гастрит

ональних уражень з переважанням запорів. Хронічний коліт зареєстрований у 37 дітей із *H.pylori*-інфекцією, переважно у підлітків (18 випадків).

Обговорення

Наші дослідження виявили поступове зростання поширеності захворювань травної системи в дітей, що узгоджується з іншими дослідженнями [23]. На нашу думку, підвищення частоти функціональної диспепсії серед дітей пов'язане з поліпшенням діагностики захворювань органів травлення відповідно до міжнародних рекомендацій (Римські критерії, 1999, 2006, 2015), а негативний тренд щодо частоти пептичної виразки може бути зумовлений збільшенням кількості штамів *H.pylori*, резистентних до низки препаратів, які використовують згідно з Маастрихтським консенсусом, а також часто мають місце випадки рецидиву виразки дванадцятипалої кишки без реінфікування *H.pylori* [24].

Виявлене нами переважання інфекції *H.pylori* у дітей узгоджується з дослідженнями, які повідомляють про залежність між статтю і поширеністю *H.pylori*. Останні дослідження в Японії дали аналогічні результати. На думку авторів, ці відмінності можуть бути пов'язані із залежним від статі характером реакції епітелію та цитокінів слизової оболонки на *H.pylori* [25, 26]. Крім того, M. Court et al. [27] виявили залежність від статі при формуванні запальної й епітеліальної відповіді шлунка на *H.felis* при експериментах на піддослідних тваринах.

Визнання інфекційного чинника в етіології хронічної гастродуоденальної патології зумовило активне вивчення особливостей патогенезу та перебігу захворювань, асоційованих із *H.pylori*. Колонізація ШКТ *H.pylori* не завжди призводить до розвитку патологічного процесу. Відповідь організму на *H.pylori* залежить від стану імунітету людини, як вродженого, так і адаптивного, кількості рецепторів на поверхні шлунка, що сприяють адгезії мікроорганізму, вірулентності *H.pylori* тощо. В основі хронічного *H.pylori*-асоційованого гастродуоденіту лежить хронічна запальна реакція на вплив *H.pylori*. Інфекція характеризується хронічним хвилюватим багаторічним перебігом із тенденцією до прогресування та поширення процесу.

Висновки

Поширеність *H.pylori* серед дитячої популяції Чернівецької області становить 45,5 %. Інфекція *H.pylori* є захворюванням різних періодів дитинства з переважанням дівчаток і супроводжується ураженням слизової шлунка та дванадцятипалої кишки, частота збільшується з віком дітей, що зумовлюється зростанням ерозивно-виразкових уражень. У структурі гастроентерологічних захворювань дітей велика частка припадає на захворювання органів гастродуоденальної ділянки — хронічні гастрити, дуоденіти, анамнестичні та клініко-лабораторні характеристики яких дещо відрізняються від описаних у літературі.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та дотримання принципів

конфіденційності, концепції інформованої згоди та урахування основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації з біомедичних досліджень.

Список літератури

1. UEG Week 2018 Oral Presentations. *United European Gastroenterol J.* 2018. 6(8). A1–A134. doi: 10.1177/2050640618792817.
2. 27th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) Sevilla, Spain, 12–15 June 2019. *Surg Endosc.* 2019. 33(2). 485–781. doi: 10.1007/s00464-019-07109-x.
3. Hunf R.H., Tytgat G.N.J. *Helicobacter pylori. Basic mechanisms to clinical cure 2000.* Kluwer academic publishers: Dordrecht, Boston, London, 2000. 3–255.
4. Chmiela M., Karwowska S., Gonciarz W. et al. Host pathogen interactions in *Helicobacter pylori* related gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 2017. 23(9). 1521–1540. doi: 10.3748/wjg.v23.i9.1521.
5. Харченко Н.В., Бабак О.Я. *Гастроентерологія.* К., 2007. 720 с.
6. Андерсен Л.П. Новые виды рода *Helicobacter pylori* у человека. *РЖГТК.* 2003. 2. 81–84.
7. Baj J., Korona-Glowniak I., Forma A. et al. Mechanisms of the Epithelial-Mesenchymal Transition and Tumor Microenvironment in *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *Cells.* 2020. 9(4). 1055. doi: 10.3390/cells9041055.
8. Amieva M.R., El-Omar E.M. *Helicobacter pylori. Взаимодействие хозяина и инфекции.* *Therapia.* 2009. 1. 8–22.
9. UEG Week 2017 Poster Presentations *United European Gastroenterol J.* 2017. 5(5). A161–A836. doi: 10.1177/2050640617725676.
10. Park J.Y., Forman D., Waskito L.A. et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* and CagA-Positive Infections and Global Variations in Gastric Cancer. *Toxins (Basel).* 2018. 10(4). 163. doi: 10.3390/toxins10040163.
11. Gravina A.G., Zagari R.M., Musis C.D. et al. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. *World J. Gastroenterol.* 2018. 7. 24(29). 3204–3221. doi: 10.3748/wjg.v24.i29.3204.
12. George S., Lucero Y., Torres J.P. et al. Gastric Damage and Cancer-Associated Biomarkers in *Helicobacter pylori*-Infected Children. *Microbiol.* 2020. 11. 90. doi: 10.3389/fmicb.2020.00090.
13. Fahim S.M., Das S., Gazi M.A. et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with fecal biomarkers of environmental enteric dysfunction but not with the nutritional status of children living in Bangladesh. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2020. 14(4). e0008243. doi: 10.1371/journal.pntd.0008243.
14. Muhsen K., Athamna A., Bialik A. et al. Presence of *Helicobacter pylori* in a sibling is associated with a long-term increased risk of *H.pylori* infection in Israeli Arab children. *Helicobacter.* 2010 Apr. 15(2). 108–113. doi: 10.1111/j.1523-5378.2010.00746.
15. Weyermann M., Rothenbacher D., Brenner H. Acquisition of *Helicobacter pylori* infection in early childhood: independent contributions of infected mothers, fathers, and siblings. *Am. J. Gastroenterol.* 2009. 104(1). 182–9. doi: 10.1038/ajg.2008.61.
16. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. *The Maastricht 2-2000 Consensus Report Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002. 16(2). 167–80. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01169.x.
17. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. The European *Helicobacter* Study Group (EHSG). Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht IV; Florence Consensus Report. *Gut.* 2012. 61. 646–664. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084.

18. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2016. 0. 1–25. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288/.
19. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015. 64(9). 1353–67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
20. Koletzko S., Jones N., Goodman K. et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011. 53. 230–43. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182227e90.
21. Jones N., Koletzko S., Goodman K. et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016). *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017. 64(6). 991–1003. doi: 10.1097/MPG.0000000000001594.
22. Pohl D., Keller P.M., Bordier V., Wagner K. Review of current diagnostic methods and advances in *Helicobacter pylori* diagnostics in the era of next generation sequencing. *World J. Gastroenterol.* 2019. 28. 25(32). 4629–4660. doi: 10.3748/wjg.v25.i32.462.
23. Georgopoulos S.D., Michopoulos S., Rokkas T. et al. Hellenic consensus on *Helicobacter pylori* infection. *Ann. Gastroenterol.* 2020. 33(2). 105–124. doi: 10.20524/aog.2020.0446.
24. Антипкін Ю.Г., Волосовець О.П., Майданник В.Г. та ін. Стан здоров'я дитячого населення — майбутнє країни. Ч. 1. Здоров'я ребенка. 2018. 13(1). 1–11. doi: 10.22141/2224-0551.13.1.2018.127059.
25. Шадрін О.Г., Ієнатко Л.В., Шебела В.І. Особливості періоду ремісії хронічних захворювань верхніх відділів травного каналу у дітей за наявності *Helicobacter pylori* інфекції. *Перинатологія і педіатрія*. 2007. 1. 55–58.
26. Shimatani T., Inoue M., Iwamoto K. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection, endoscopic gastric findings and dyspeptic symptoms among a young Japanese population born in the 1970. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005. 20(9). 1352–7. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.03866.x.
27. Kusters J.G., van Vliet A.H.M., Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006. 19(3). 449–490. doi: 10.1128/CMR.00054-05.
28. Court M., Robinson P.A., Dixon M.F., Jeremy A.H.T. The effect of gender on *Helicobacter felis*-mediated gastritis, epithelial cell proliferation, and apoptosis in the mouse model. *The Journal of Pathology*. 2003. 201(2). 303–11. doi: 10.1002/path.1422.

Отримано/Received 15.12.2020

Рецензовано/Revised 26.12.2020

Прийнято до друку/Accepted 05.01.2021 ■

T.V. Sorokman, P.M. Moldovan, N.O. Popelyuk, I.V. Parfyonova
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Epidemiological aspects of *Helicobacter pylori* infection in children

Abstract. Background. Among bacterial infections those caused by *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) have a special place. *H.pylori* infection is more common in childhood and is usually asymptomatic. The study of regional and subregional features of *H.pylori* infection in children is becoming increasingly important. **Materials and methods.** A retrospective analysis of statistical data of annual reports for 5 years (2015–2019) was conducted on the basis of gastroenterological hospitals in Chernivtsi. **Results.** For the last 5 years, gastroduodenal diseases were most common in the structure of digestive disorders. Since 2013, 916 children (45.5 %) have been diagnosed with *H.pylori* infection, its frequency increases with age and is sex-dependent. It was found

that in 759 (82.8 %) children with a positive test for *H.pylori*, diseases of the stomach and duodenum were diagnosed in first- and second-degree relatives, more often through the maternal line — in 455 (59.9 %) people. There is a direct link between endoscopic nodular gastritis and *H.pylori* infection. **Conclusions.** The prevalence of *H.pylori* among the child population of Chernivtsi region is 45.5 %. *H.pylori* infection is a disease of different periods of childhood with predominance in girls and is accompanied by lesions of the gastric and duodenal mucosa, its frequency increases with age of children that is accompanied by an increase in erosive-ulcerative lesions.

Keywords: children; *H.pylori*

Сорокман Т.В., Молдован П.М., Попелюк Н.А., Парфенова И.В.
Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

Эпидемиологические аспекты инфицирования *Helicobacter pylori* у детей

Резюме. Актуальность. Среди бактериальных инфекций особое место занимают инфекции, вызванные *Helicobacter pylori* (*H.pylori*). Инфицирование *H.pylori* чаще происходит в детском возрасте и бывает обычно бессимптомным. Все большую актуальность приобретает изучение региональных и субрегиональных особенностей инфекции *H.pylori* у детей. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ статистических данных годовых отчетов за 5 лет (2015–2019) на базе гастроэнтерологических стационаров г. Черновцы. **Результаты.** В структуре заболеваний органов пищеварения ведущее место в течение последних 5 лет занимали заболевания органов гастродуоденальной зоны. Среди 2013 детей у 916 (45,5 %) была выявлена инфекция *H.pylori*, с возрастом частота инфицирования возрастает и имеет зависимость от

пола. Установлено, что среди родственников 1-й и 2-й степени родства, чаще по материнской линии, 759 (82,8 %) детей с положительным тестом на *H.pylori* заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки диагностировали у 455 (59,9 %) человек. Существует прямая связь между эндоскопическим нодулярным гастритом и *H.pylori*-инфекцией. **Выводы.** Распространенность *H.pylori* среди детской популяции Черновицкой области составляет 45,5 %. Инфекция *H.pylori* является заболеванием различных периодов детства с преобладанием девочек и сопровождается поражением слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, частота увеличивается с возрастом детей, сопровождается ростом эрозивно-язвенных поражений.

Ключевые слова: дети; *H.pylori*

УДК 616.988.7:578.834.1]-078.73

DOI: <https://doi.org/10.22141/2312-413X.9.1.2021.228825>Зінчук О.М.¹, Петрух А.В.², Гринчишин Н.І.², Шваєвська К.К.²¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна² Діагностичний центр «MeD/C», м. Львів, Україна

Особливості гуморальної імунної відповіді при коронавірусній хворобі (COVID-19)

Резюме. Проаналізовані дані наукової літератури за останні 12 місяців щодо особливостей гуморального імунітету при коронавірусній хворобі (COVID-19). Досліджена концентрація імуноглобулінів класу G (IgG) до SARS-CoV-2 у 65 осіб, яким було проведене лабораторне дослідження в діагностичному центрі «MeD/C» у 2020 році і в яких був виявлений діагностичний рівень специфічних антитіл. Встановлено, що через 3 місяці після первинного дослідження сироватки крові в імуноферментному аналізі високий рівень IgG до SARS-CoV-2 (KC > 7) спостерігається у 60 % обстежених. Вищий рівень IgG до SARS-CoV-2 через 3 місяці після первинного дослідження виявляється в осіб із високим початковим рівнем антитіл до вірусу.

Ключові слова: коронавірус; COVID-19; імуноглобуліни; імуноферментний аналіз

Вступ

Характер гуморальної імунної відповіді при коронавірусній хворобі (COVID-19) становить неабиякий інтерес для дослідників з огляду на важливість індикації рівня антитіл до SARS-CoV-2 з метою проведення специфічної лабораторної діагностики. Триває вивчення інформативності різних методів дослідження та тест-систем і доцільності їх застосування. Важливим є вивчення протективного значення гуморального імунітету і тривалості його напруженості для запобігання повторним випадкам хвороби.

Після зараження SARS-CoV-2 у більшості пацієнтів протягом 1–3 тижнів виявляються сироваткові антитіла до рецепторзв'язуючого домену шипоподібного білка вірусу [1–4]. Синтезуються імуноглобуліни (Ig) різних класів — M, A та G. За даними метааналізу, у якому оцінювалась чутливість тест-систем при дослідженні сироваток крові пацієнтів після перенесеного COVID-19 за часом з моменту появи симптомів, IgM на першому тижні хвороби виявлений у 23 % осіб, на другому — у 58 % і на третьому — у 75 %. Відповідно IgG виявлений у 30, 66 та 88 % пацієнтів. Водночас чутливість тест-систем за визначенням комбінації IgM/IgG на першому тижні становила 30,1 %, на другому — 72,2 % і на третьому — 91,4 % [2].

Активність синтезу протикоронавірусних антитіл прямо пропорційна інтенсивності інфекційного процесу, а тому в тяжких випадках хвороби антитілоутворення знаходиться на вищому рівні і антитіла визначаються в сироватці крові довше, тоді як у легких випадках і при безсимптомному перебігу інфекційного процесу антитіла до SARS-CoV-2 частіше мають мінімальний рівень або взагалі не визначаються [1, 5, 6]. Рівень протикоронавірусних антитіл зазвичай знижується протягом декількох місяців після зараження, і нейтралізуюча активність антитіл після симптоматичних випадків COVID-19 у більшості пацієнтів зберігається протягом 6–8 місяців [7–15]. Окрім тяжкості хвороби, тривалість гуморального імунітету, ймовірно, залежить від початкового рівня антитіл [16].

За даними Центрів з контролю і профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention — CDC), особливістю COVID-19 є те, що після початку захворювання IgM та IgG можуть виявлятися в сироватці крові майже одночасно, і виявлення IgM без IgG є рідкістю [1]. Описані випадки, коли сероконверсія антитіл IgG наставала раніше, ніж IgM [11, 17], а тому більшість дослідників рекомендують використовувати тест-системи для визначення протикоронавірусних антитіл тільки класу IgG або загальних

антитіл і не проводити детекцію окремо антитіл класу IgM та IgA, що підвищує чутливість, специфічність і загальну точність дослідження [1, 18].

Серологічне дослідження не можна застосовувати як єдиний діагностичний метод у разі гострої інфекції SARS-CoV-2. Тим паче що основним методом специфічного лабораторного підтвердження COVID-19 є метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), чутливість і специфічність якого є порівняно високими, особливо в перший тиждень хвороби. Крім того, застосування ПЛР дозволяє не тільки верифікувати діагноз, але й оцінити пацієнта як потенційне джерело збудника [19].

Товариство інфекційних хвороб Америки рекомендує проводити серологічне дослідження у таких випадках [18]:

- оцінювання пацієнтів із високою клінічною підозрою на COVID-19, коли результати ПЛР негативні та пройшло щонайменше 2 тижні від початку хвороби;

- виявлення запального мультисистемного синдрому в дітей;

- сероепідеміологічні дослідження.

Оскільки у частки інфікованих SARS-CoV-2 осіб антитіла починають з'являтися в кінці першого тижня хвороби (23–63 % залежно від тест-системи), то у разі негативного результату ПЛР дослідження в імуноферментному аналізі (ІФА) в кінці першого тижня може бути інформативним, якщо буде виявлений діагностичний титр антитіл [18].

ВООЗ рекомендує досліджувати парні сироватки в пацієнтів із чіткою клінікою COVID-19, коли результат ПЛР негативний. У цих випадках доцільно перший забір крові проводити в активній фазі, а другий — через 2–4 тижні [19]. CDC рекомендує індикацію рівня антитіл у сироватці крові як допоміжний метод діагностики COVID-19 у пацієнтів, які пізно звертаються за медичною допомогою (через 9–14 днів від початку хвороби), або в осіб, які звертаються з пізніми ускладненнями, характерними для коронавірусної хвороби [1].

Дослідження рівня сироваткових антитіл до SARS-CoV-2 доцільно проводити також і для визначення кола реконвалесцентів із високим рівнем антитіл з метою виробництва гіперімунної плазми для лікування тяжких форм COVID-19 [1].

Деякі тести можуть виявляти перехресну реактивність з іншими коронавірусами, які давно відомі як збудники гострої респіраторної вірусної інфекції, що може бути причиною хибнопозитивних результатів, а тому для серологічних досліджень необхідно використовувати тільки тест-системи з високою специфічністю (не менше 99,5 %) [1, 18]. За умов високої поширеності інфікування населення SARS-CoV-2 прогнозована цінність позитивного результату дослідження антитіл зростає, тобто більш імовірно, що пацієнти, в яких виявлено діагностичний рівень антитіл, справді є серопозитивними до SARS-CoV-2. І навпаки, за підрахунками спеціалістів CDC, у популяціях із низьким рівнем інфікування населення COVID-19 прогнозована цінність позитивного результату різко знижується (при інфікуванні популяції 5 % тест-система з чутливістю 90 % та специфічністю 95 % продемонструє хибнопозитивні

результати в половині випадків) [1]. Тобто при проведенні серологічних досліджень необхідно враховувати, що чим вища інфікованість населення регіону SARS-CoV-2, тим вищий відсоток хибнонегативних результатів, і чим нижча інфікованість, тим вищий відсоток хибнопозитивних результатів [1, 18].

Сьогодні вчені всіх країн проводять наукові дослідження, щоб з'ясувати, чи має позитивний рівень антитіл до SARS-CoV-2 після перенесеної хвороби протективне значення для запобігання повторному інфікуванню. Загальнозживані ІФА тест-системи встановлюють лише наявність і титр зв'язуючих антитіл і не оцінюють нейтралізуючу здатність цих антитіл. Ефективна гуморальна відповідь залежить не тільки (або не стільки) від титру протикоронавірусних антитіл, але й від їх афінитету. У листопаді 2020 року Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (США) затвердило першу тест-систему для визначення нейтралізуючої здатності антитіл проти SARS-CoV-2, що дозволить точніше визначати імунний статус перехворілих [20]. Крім того, стійкість і тривалість імунітету залежить не тільки від гуморальної, але й від клітинної ланки імунітету, методи оцінки якої є набагато складнішими і практично не застосовуються у клінічній практиці [1, 7].

Поки не будуть встановлені стійкість і тривалість імунітету до COVID-19, не можна вважати, що особи, які мають позитивний рівень антитіл до SARS-CoV-2, захищені від повторної хвороби [19]. Рівень антитіл не може бути критерієм для групування осіб за імунним статусом у приміщеннях або на робочих місцях, а тим більше бути підставою для припинення дотримання соціальної дистанції або невикористання засобів індивідуального захисту [1]. За даними МОЗ України, станом на першу декаду лютого 2021 року в Україні зареєстровано 600 випадків повторного захворювання на COVID-19, що виникли через 3–6 місяців після первинної хвороби [21].

Мета дослідження: з'ясувати динаміку імуноглобулінів класу IgG до SARS-CoV-2 після інфікування.

Матеріали та методи

Проаналізовані дані наукової літератури за останні 12 місяців щодо особливостей гуморального імунітету при коронавірусній хворобі. Досліджено концентрацію імуноглобулінів класу IgG до SARS-CoV-2 у 65 осіб, яким було проведено лабораторне дослідження в діагностичному центрі «MeDIC» у 2020 році і в яких був виявлений діагностичний рівень специфічних антитіл. Серед обстежених було 26 чоловіків (40 %) і 39 жінок (60 %). Середній вік становив $38,90 \pm 1,49$ року. Мінімальний вік становив 21 рік, а максимальний — 69 років. Тільки в 13 осіб із 65 (20 %) обстеженню передувала симптоматика гострої респіраторної хвороби. Обстеження таких пацієнтів проводилося після завершення періоду ізоляції. У решти 52 обстежених (80 %) обстеження проводилося з огляду на контакт із хворим на COVID-19, що відбувся за 10–21 день до обстеження.

Залежно від величини коефіцієнта серопозитивності (КС) при первинному дослідженні всі обстежені

Таблиця 1. Рівень імуноглобулінів класу G до SARS-CoV-2 у сироватці крові в ІФА (n = 65)

Коефіцієнт серопозитивності при первинному дослідженні			Значення коефіцієнта серопозитивності через 3 міс.									
			< 1		1,1–3		3,1–5		5,1–7		> 7	
n	%	Значення КС	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
5	7,7	1,1–3	2	40	2	40	1	20	0	0	0	0
2	3,1	3,1–5	1	50	0	0	0	0	0	0	1	50
2	3,1	5,1–7	0	0	1	50	0	0	0	9	1	50
56	86,1	> 7	5	8,9	6	10,7	8	14,3	0	0	37	66,1
Всього: 65			8	12,2	9	13,9	9	13,9	0	0	39	60

були розділені на групи: I група — КС 1,1–3, II група — КС 3,1–5, III група — КС 5,1–7 і IV група — КС > 7.

Специфічна лабораторна діагностика проводилась за допомогою тест-системи ІФА вітчизняного виробництва для якісного та напівкількісного визначення антитіл класу IgG до SARS-CoV-2 фірми Vitrotest® SARS-CoV-2 IgG. Дослідження проводились за допомогою імуноферментного аналізатора BioTek Elx800TS (Китай).

Статистичну обробку й аналіз отриманих даних проводили з використанням загальноприйнятих методів варіаційної статистики. Використовували пакет програм Statistica for Windows 8.0 (Statsoft, США). Дані наводились як середнє арифметичне $M \pm m$ (стандартна похибка). Відмінності відносних величин аналізували за допомогою двостороннього критерію Фішера.

Результати та обговорення

При первинному дослідженні 65 пацієнтів КС у межах 1,1–3 виявлено в 5 осіб (7,7 %), у межах 3,1–5 — у 2 (3,1 %), у межах 5,1–7 — у 2 (3,1 %) і більше 7 — у 56 осіб (86,1 %) (табл. 1). Тобто у переважної більшості обстежених (86,1 %) виявлено високий рівень протикоронавірусних антитіл, що виходив за межі кількісної індикації. Нами не виявлено статистично вагомої відмінності рівня IgG до SARS-CoV-2 серед хворих (n = 13) та осіб із безсимптомним перебігом інфекційного процесу (n = 52).

Повторне обстеження рівня протикоронавірусних антитіл проведене в середньому через 3 місяці ($2,98 \pm 0,11$ міс.). Встановлено, що серед 65 обстежених через 3 місяці в 8 осіб (12,2 %) не виявлено протикоронавірусних антитіл у сироватці крові (КС < 1). У решти обстежених КС у межах 1,1–3 виявлено в 9 осіб (13,9 %), у межах 3,1–5 — у 9 (13,9 %), у межах 5,1–7 — у жодного і більше 7 — у 39 осіб (60 %).

Таким чином, із 65 обстежених пацієнтів через 3 місяці в 39 осіб (60 %) виявлено високий захисний рівень антитіл (КС > 7). При цьому найчастіше високий КС через 3 місяці зустрічався саме в тих обстежених, у яких при первинному дослідженні виявлений високий рівень IgG до SARS-CoV-2 (КС > 7). Так, якщо у IV групі (n = 56) через 3 місяці КС > 7 відзначався у 66,1 % обстежених, то у I групі (n = 5) через 3 місяці КС > 7 був у 0 % (p < 0,001).

У подальших планах — дослідження рівня IgG до SARS-CoV-2 через 6 і 12 місяців після первинного ін-

фікування, що дозволить повніше оцінити тривалість гуморального імунітету при коронавірусній хворобі (COVID-19).

Висновки

- 1. Через 3 місяці після первинного дослідження сироватки крові в ІФА високий рівень IgG до SARS-CoV-2 (КС > 7) спостерігається у 60 % обстежених.
- 2. Вищий рівень IgG до SARS-CoV-2 через 3 місяці після первинного дослідження виявляється в осіб із високим початковим рівнем антитіл до вірусу.

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

Список літератури

1. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing in Clinical and Public Health Settings. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>

2. Deeks J.J., Dinnes J., Takwoingi Y. et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. 6. CD013652.

3. To K.K., Tsang O.T., Leung W.S. et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2020. 20. 565.

4. Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020. 581. 465.

5. Lynch K.L., Whitman J.D., Lacanienta N.P. et al. Magnitude and kinetics of anti-SARS-CoV-2 antibody responses and their relationship to disease severity. *Clin. Infect. Dis.* 2020.

6. Rijkers G., Murk J.L., Wintermans B. et al. Differences in Antibody Kinetics and Functionality Between Severe and Mild Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections. *J. Infect. Dis.* 2020. 222. 1265.

7. Dan J.M., Mateus J., Kato Y. et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science.* 2021.

8. Isho B., Abe K.T., Zuo M. et al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Sci Immunol.* 2020. 5.

9. Iyer A.S., Jones F.K., Nodoushani A. et al. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Sci Immunol.* 2020. 5.

10. Gudbjartsson D.F., Norddahl G.L., Melsted P. et al. Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N. Engl. J. Med.* 2020. 383. 1724.
11. Long Q.X., Tang X.J., Shi Q.L. et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat. Med.* 2020. 26. 1200.
12. Lumley S.F., O'Donnell D., Stoesser N.E. et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N. Engl. J. Med.* 2020.
13. Robbani D.F., Gaebler C., Muecksch F. et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature.* 2020. 584. 437.
14. Wajnberg A., Amanat F., Firpo A. et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science.* 2020.
15. Wang K., Long Q.X., Deng H.J. et al. Longitudinal dynamics of the neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 infection. *Clin. Infect. Dis.* 2020.
16. Self W.H., Tenforde M.W., Stubblefield W.B. et al. Decline in SARS-CoV-2 Antibodies After Mild Infection Among Frontline Health Care Personnel in a Multistate Hospital Network — 12 States, April — August 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2020. 69. 1762.
17. Qu J., Wu C., Li X. et al. Profile of IgG and IgM antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin. Infect. Dis.* 2020 Apr 27.
18. Hansen K.E., Caliendo A.M., Arias C.A. et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing. August 18, 2020. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-serology>
19. World Health Organization. Diagnostic testing for SARS-CoV-2: interim guidance. 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sarscov-2>
20. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Test that Detects Neutralizing Antibodies from Recent or Prior SARS-CoV-2 Infection. November 06, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-test-detects-neutralizing-antibodies-recent-or>
21. В Україні зареєстровано майже 600 випадків повторних заражень COVID-19. МОЗ України, лютий 2021 року. <https://ua.interfax.com.ua/news/general/721590.html>

Отримано/Received 27.01.2021

Рецензовано/Revised 10.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 19.02.2021 ■

O.M. Zinchuk¹, A.V. Petruk², N.I. Hrynychshyn², K.K. Shvaievska²
¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
² Diagnostic Center "MeDIS", Lviv, Ukraine

Peculiarities of a humoral immune response in coronavirus infection (COVID-19)

Abstract. We reviewed scientific data published during the recent 12 months about peculiarities of a humoral immune response in coronavirus infection (COVID-19). We also examined the concentration of immunoglobulin G against SARS-CoV-2 in 65 people in the Diagnostic Center "MeDIS" in 2020 with the diagnostic titer of specific antibodies. We established that in 3 months after primary examination of serum 60 % of exam-

ined patients presented high titers of IgG against SARS-CoV-2 (seropositivity rate > 7) in ELISA test. The highest level of IgG against SARS-CoV-2 in 3 months after the primary examination was revealed in those with a high initial level of antibodies against this virus.

Keywords: coronavirus; COVID-19; immunoglobulin; enzyme-linked immunosorbent assay

Зинчук А.Н.¹, Петрух А.В.², Гринчишин Н.И.², Шваевская К.К.²

¹ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

² Диагностический центр «MeDIS», г. Львов, Украина

Особенности гуморального иммунного ответа при коронавирусной болезни (COVID-19)

Резюме. Проведен анализ данных научной литературы за последние 12 месяцев относительно особенностей гуморального иммунитета при коронавирусной болезни (COVID-19). Исследована концентрация иммуноглобулинов класса G (IgG) к SARS-CoV-2 у 65 обследованных в диагностическом центре «MeDIS» в 2020 году, у которых был выявлен диагностический титр специфических антител. Установлено, что через 3 месяца после первичного

исследования сыворотки крови в иммуноферментном анализе высокий уровень IgG к SARS-CoV-2 (КС > 7) наблюдается у 60 % обследованных. Более высокий уровень IgG к SARS-CoV-2 через 3 месяца после первичного исследования определяется у лиц с высоким начальным уровнем антител к вирусу.

Ключевые слова: коронавирус; COVID-19; иммуноглобулины; иммуноферментный анализ

Клініко-патогенетичне значення ясенної мікробіоти при ревматоїдному артриті

Резюме. Актуальність. Тригерними чинниками щодо розвитку ревматоїдного артриту (РА) можуть бути інфекції, пов'язані з носійством в порожнині рота актиноміцетів, кампілобактерів, мікоплазм, порфіромонів, преводелів, протей, селемонів, стрептококів і фузобактерій, але їх роль у патогенезі захворювання вимагає уточнення. Зі свого боку, при РА вірогідно підвищується число випадків коморбідної інфекційної патології. **Мета дослідження:** вивчити якісний і кількісний склад мікробіоти порожнини рота при РА, оцінити роль окремих бактерій у патогенетичних побудовах захворювання. **Матеріали та методи.** Обстежений 121 хворий на РА віком 18–76 років (в середньому 49 років), серед яких було 19 % чоловіків і 81 % жінок. Тривалість РА від першої маніфестації захворювання становила в середньому 10 років. Частота серопозитивності РА за ревматоїдним фактором у крові становила 81 %, а за антитілами до цитрулінового циклічного пептиду — 75 %. I, II і III ступені активності хвороби констатовані в 13, 45 та 42 % випадків відповідно, а співвідношення I, II, III і IV стадій патологічного процесу становило 1 : 5 : 5 : 3. Для оцінки кількості аеробних і факультативно-анаеробних мікроорганізмів, що вегетують на слизовій оболонці ясен, використовувалася методика стерильних паперових дисків. Застосовувалися набори «Мікро-ЛА-Тест», «СТРЕПТОтест 16», «АНАЕРОтест 23», «НЕФЕРМтест 24». **Результати.** Вегетацію асоціацій аеробів на яснах виявлено у 96,7 % від числа хворих, анаеробних бактерій — у 91,7 %, число яких було тісно пов'язане з клінічними, лабораторними та рентгеносонографічними ознаками РА, при цьому на інтегральний пейзаж ясенної мікробіоти впливає тяжкість перебігу коморбідного хронічного генералізованого пародонтиту, що діє на наявність в порожнині рота мораксел, сарцинів, стрептококів та еубактерій, причому число анаеробів відображає ступінь активності РА та мінеральну щільність кістки, а в патогенетичних побудовах окремих ознак захворювання (характер суглобового синдрому й ураження періартикулярних тканин) беруть участь аерококи, кандиди, клостридії, мегасфери, пропіонібактерії, сарцини, фузобактерії й еубактерії. **Висновки.** Отримані дані диктують необхідність розроблення нових підходів до медичної технології індивідуальної етіопатогенетичної терапії РА з коморбідним пародонтитом, визначення критеріїв, що дозволяють оцінювати активність патологічного процесу, прогнозувати характер перебігу хвороби й ефективність лікувальних заходів.

Ключові слова: артрит ревматоїдний; ясна; мікробіота; етіологія; патогенез

Вступ

Поширеність ревматоїдного артриту (РА) серед населення земної кулі становить близько 1 %, а серед окремих популяцій людей сягає 5–7 % [1, 2]. При цьому показники занижені, оскільки не враховуються ранні (доманіфестні) форми захворювання [3].

Поки не вдалося довести зв'язок розвитку РА з тим або іншим конкретним етіологічним чинником, однак

останні дані все більше змушують задуматися про роль мікробіому (мікробіоти) в даному процесі, у якому порожнина рота є одним із основних біотопів (зон рясного заселення мікроорганізмами) [4]. Було показано, що при РА вірогідно підвищується число випадків коморбідної інфекційної патології [5], а мікробіом може впливати на доклінічну фазу РА шляхом відхилень у складі мікрофлори (дисбіоз), діючи як мішень для дис-

регуляції імунної системи організму [6]. У зв'язку з цим хворі на РА вимагають бактеріологічного дослідження порожнини рота, хоча можна виділити 600 видів бактерій, багато з яких не мають ніякого етіопатогенетичного значення [7].

Триггерними чинниками щодо розвитку РА можуть бути інфекції, пов'язані з протеєм і мікоплазмою [8], актиноміцети, кампілобактери, порфіромони, стрептококи та фузобактерії, але їх роль у генезі РА вивчена недостатньо [9–11]. Серед мікроорганізмів порожнини рота на найбільшу увагу заслуговують ясенні порфіромони, що здатні викликати дисрегуляцію місцевої імунної відповіді з подальшою стимуляцією дисбіозу [12, 13]. Проведена серія робіт із вивчення експресії ДНК бактерій пародонту в суглобовому лікворі пацієнтів з РА [14, 15]. Середня кількість виявлених видів ДНК бактерій у сироватці крові становила 6, а в синовії — 14, при цьому відзначені патогенетичні зв'язки саме з порфіромонами, хоча ці дані вимагають уточнення. Висунута гіпотеза, згідно з якою системна імунна відповідь при РА може бути недостатньою для запобігання поширенню окремих мікроорганізмів з порожнини рота, але це питання поки не вивчено [16].

Мета дослідження: визначити якісний і кількісний склад мікробіоти порожнини рота при РА, оцінити роль окремих бактерій у патогенетичних побудовах захворювання.

Матеріали та методи

Робота виконувалась відповідно до етичних норм, викладених в декларації Гельсінської медичної асамблеї, а пацієнти дали свою інформовану згоду на дослідження, затверджену комісією з біоетики Донецького національного медичного університету.

Обстежений 121 хворий на РА віком 18–76 років (в середньому $48,60 \pm 1,12$ року), серед яких було 19,0 % чоловіків і 81,0 % жінок. Тривалість РА від першої маніфестації захворювання становила 2–30 років (в середньому $9,8 \pm 0,7$ року). Серопозитивність РА за ревматоїдним фактором (RF) у крові становила 81,0 %, а за антитілами до цитрулінового циклічного пептиду (аССР) — 75,2 %. Частоту загальної активності захворювання (AAG) I, II і III ступеня констатовано у 13,2, 44,6 і 42,2 % хворих відповідно, а співвідношення I, II, III і IV стадій (ARC) патологічного процесу становило 1 : 5 : 5 : 3. Пародонтит I, II і III ступеня тяжкості відзначено в 35,4, 36,7 та 27,9 % випадків відповідно.

Системний остеопороз діагностовано у 77,7 % від числа обстежених пацієнтів, індекс активності артриту (DAS) становив $4,9 \pm 0,1$ відн.од., індекс прогресування артриту (PAI) — $1,90 \pm 0,21$ відн.од., індекс Лансбурі — $150,30 \pm 6,08$ бала, індекс тяжкості перебігу хвороби (SAI) — $94,70 \pm 2,07$ відн.од., остеопорозний рентгенологічний показник Барнетта — Нордіна (BNI) — $41,70 \pm 0,45 \times 10^2$ відн.од., денситометричний мінеральної щільності кістки (BMD) — $1,70 \pm 0,06$ SD, рівень в крові RF — $14,70 \pm 1,97$ мОд/мл, аССР — $26,10 \pm 1,17$ Од/мл, С-реактивного протеїну (CRP) — $16,70 \pm 0,75$ мг/л, фібриногену (FG) — $8,40 \pm 0,36$ г/л,

інтерлейкіну 1β (IL- 1β) — $12,30 \pm 0,60$ пг/мл, туморонекротичного фактора α (TNF- α) — $57,70 \pm 4,33$ пг/мл. Тяжкість перебігу патології пародонту, ясен і зубів за індексом Рассела становила $3,190 \pm 0,302$ бала, індексом Рамферда — $3,150 \pm 0,211$ бала, індексом Сільнесса — Лое — $1,450 \pm 0,102$ бала і потреби в лікуванні пародонту — $2,900 \pm 1,138$ бала, а їх усереднений показник характеризував інтегральний індекс тяжкості пародонтиту (SPI), що дорівнював $3,010 \pm 0,380$ бала.

При дослідженні мікробіому слизової оболонки ясен у контексті аеробної (факультативно-анаеробної) і анаеробної флори використовували тіогліколевое живильне середовище з додаванням агару «Діфко», крові та дріжджового гідролізату, застосовували набори «Мікро-Ла-Тест», «СТРЕПТОтест 16», «АНАЕРО-тест 23», «НЕФЕРМтест 24». Імуноферментним методом (рідер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur», Франція) досліджували вміст у крові аССР і прозапальних цитокінів (IL- 1β і TNF- α), а рівні в сироватці крові RF, CRP і FG — за допомогою аналізатора «Olympus-AU-640» (Японія). Як контроль були вивчені лабораторні показники 30 практично здорових людей (11 чоловіків і 19 жінок) віком від 18 до 62 років (в середньому $36,50 \pm 0,41$ року).

Всім хворим виконували рентгенологічне дослідження зубів, міжзубних альвеолярних перегородок (внутрішньоротова прицільна рентгеноортопантографія) та суглобів («Multix-Compact-Siemens», Німеччина), ультразвукове опорно-рухового апарату («Envisor-Philips», Нідерланди) та двоенергетичну рентгенівську остеоденситометрію («QDR-4500-Delphi-Hologic», США). Оцінювали периферичний метакарпальний індекс Барнетта — Нордіна (BNI) та індекс мінеральної щільності кістки (BMD).

Статистична обробка результатів досліджень проведена за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel і Statistica-Stat-Soft (США). Аналізували середні значення показників (M), їх стандартні похибки (SE) й відхилення (SD), коефіцієнти параметричної кореляції Пірсона (r) та непараметричної Кендалла (τ), критерії дисперсії (D), однорідності дисперсії Брауна — Форсайта (BF), багатофакторного аналізу Вілкоксона — Рао (WR) та відмінностей Стюдента (t), а також вірогідність статистичних показників (p).

Результати

Вегетацію аеробів виявлено на яснах у 96,7 % хворих на РА, а анаеробів — у 91,7 %. Середній ступінь мікробного пейзажу (бакчисло) становив $3,840 \pm 0,154$ од., причому аеробів — $2,400 \pm 0,109$ од., а анаеробів — $1,450 \pm 0,078$ од. За даними багатофакторного дисперсійного аналізу Вілкоксона — Рао, на інтегральне дзеркало ясенної мікробіоти при РА впливають вік хворих (WR = 8,63, $p < 0,001$), показник AAG (WR = 5,88, $p < 0,001$) і серопозитивність захворювання за аССР (WR = 3,39, $p = 0,004$).

Як бачимо на рис. 1, серед аеробів частота обсіменіння порожнини рота стрептококами становила 52,1 %, коринебактеріями — 37,2 %, стафілококами — 29,8 %, аерококами і нейсеріями — 16,5 %, кан-

дидами — 15,7 %, ентерококами — 13,9 %, ємелями — 13,2 %, фекальним лугоутворювачем та кишковою паличкою — 9,9 %, моракселями та псевдомонами — 8,3 %, протеем — 6,6 %. Щодо окремих анаеробів: актиноміцети констатовані в 32,2 %, біфідобактерії — в 24,0 %, пептострептококи — в 23,1 %, бактероїди та сарцини — в 14,1 %, пропіонібактерії — в 10,7 %, еубактерії та фузобактерії — в 8,3 %, клостридії — в 7,4 %, мегасфери — в 2,5 %.

Існують дисперсійні зв'язки з наявністю системного остеопорозу обсіменіння ясен хворих на РА аерококами ($D = 5,87$, $p = 0,007$), фекальним лугоутворювачем ($D = 5,35$, $p = 0,022$) і еубактеріями ($D = 4,34$, $p = 0,039$), з позасуглобовими ознаками захворювання — наявністю ентерококів ($D = 7,19$, $p = 0,008$), нейсерій ($D = 4,61$, $p = 0,034$), фузобактерій ($D = 4,55$, $p = 0,035$) і мегасфер ($D = 6,36$, $p = 0,013$), із серопозитивністю за аССР — ентерококів ($D = 7,54$, $p = 0,006$) і кишкової палички ($D = 4,48$, $p = 0,036$).

Наявність коморбідного пародонтиту чинить вірогідний вплив на характер мікробного пейзажу ротової порожнини у хворих на РА, причому це стосується як аеробів ($WR = 8,15$, $p < 0,001$), так і анаеробів ($WR = 3,87$, $p = 0,004$), про що свідчить багатофакторний аналіз Вілкоксона — Рао. Однофакторний дисперсійний аналіз демонструє зв'язок з пародонтитом наявності вегетацій на яснах фекального лугоутворювача ($D = 7,40$, $p = 0,008$), коринебактерій ($D = 4,62$, $p = 0,034$), кишкової палички ($D = 7,49$, $p = 0,008$), мораксел ($D = 5,99$, $p = 0,016$), протей ($D = 4,65$, $p = 0,033$), псевдомонів ($D = 5,99$, $p = 0,016$), стрептококів ($D = 19,80$, $p < 0,001$), клостридій ($D = 5,31$, $p = 0,023$), пропіонібактерій ($D = 4,80$, $p = 0,030$) і бактероїдів ($D = 11,33$, $p = 0,001$).

На рис. 2 подана залежність від ясенної мікробіоти інтегрального параметра SPII. Встановлений зв'язок із вегетаціями стрептокока ($D = 4,45$, $p = 0,001$), мораксел ($D = 4,06$, $p = 0,002$), сарцинів ($D = 3,08$, $p = 0,010$) й

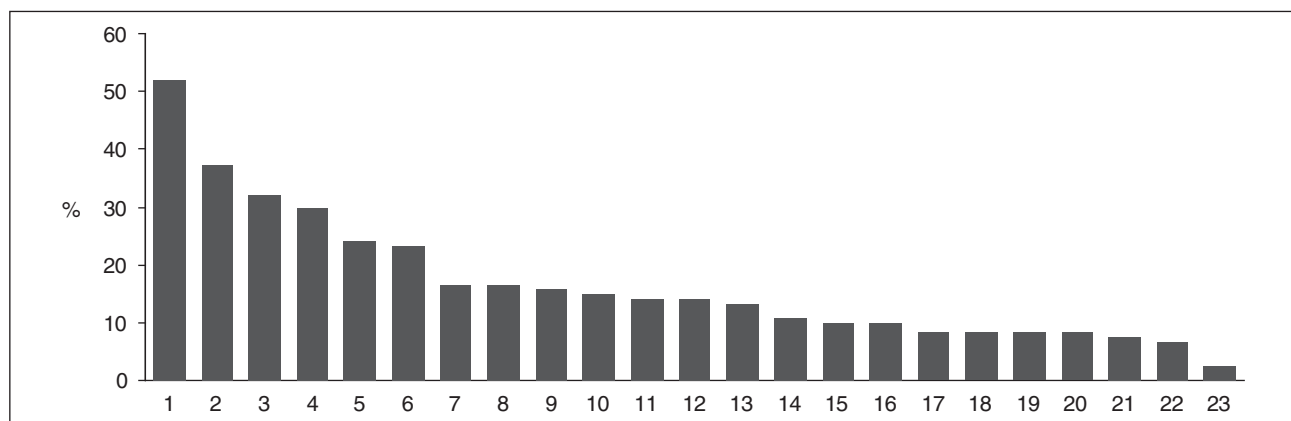


Рисунок 1. Частота складових мікробного пейзажу ясен у хворих на РА

Примітки: 1 — стрептококи; 2 — коринебактерії; 3 — актиноміцети; 4 — стафілококи; 5 — біфідобактерії; 6 — пептострептококи; 7 — аерококи; 8 — нейсерії; 9 — кандиди; 10 — ентерококи; 11 — бактероїди; 12 — сарцини; 13 — ємелі; 14 — фекальний лугоутворювач; 15 — пропіонібактерії; 16 — кишкова паличка; 17 — псевдомони; 18 — мораксели; 19 — фузобактерії; 20 — еубактерії; 21 — клостридії; 22 — протей; 23 — мегасфери.

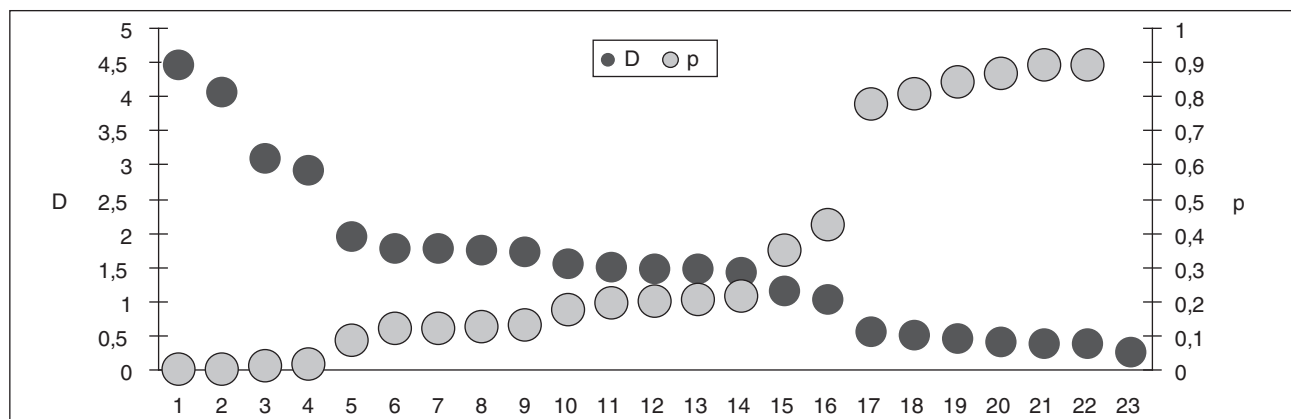


Рисунок 2. Ступінь впливу окремих бактерій на показник SPII у хворих на РА

Примітки: 1 — стрептококи; 2 — мораксели; 3 — сарцини; 4 — еубактерії; 5 — нейсерії; 6 — ємелі; 7 — мегасфери; 8 — актиноміцети; 9 — стафілококи; 10 — фузобактерії; 11 — ентерококи; 12 — фекальний лугоутворювач; 13 — пептострептококи; 14 — псевдомони; 15 — пропіонібактерії; 16 — бактероїди; 17 — коринебактерії; 18 — кандиди; 19 — аерококи; 20 — протей; 21 — біфідобактерії; 22 — кишкова паличка; 23 — клостридії.

еубактерій ($D = 2,90$, $p = 0,014$). Необхідно відзначити, що мали місце прямі дисперсійно-кореляційні зв'язки SPII з мікробним числом аеробів ($D = 2,73$, $p = 0,019$; $r = +0,323$, $p = 0,004$), але не анаеробів.

Обговорення

За даними аналізу однорідності дисперсії Брауна — Форсайта, аероби в порожнині рота впливають на показники AAG ($BF = 3,80$, $p = 0,025$) і RF ($BF = 1,76$, $p = 0,026$), як свідчить кореляційний аналіз Пірсона, існують різноспрямовані взаємозв'язки ясенного мікробного числа з параметрами SAI ($r = 0,287$, $p = 0,026$) і остеопорозного BNI ($r = -0,333$, $p = 0,009$). Рівень анаеробів впливає на параметри AAG ($BF = 4,50$, $p = 0,013$), індекс Лансбурі ($BF = 2,40$, $p = 0,002$), BMD ($BF = 5,00$, $p = 0,008$) і IL-1 β ($BF = 3,17$, $p = 0,001$), при цьому прямі кореляційні зв'язки стосуються AAG ($r = +0,414$, $p = 0,001$), SAI ($r = +0,292$, $p = 0,024$), BMD ($r = +0,317$, $p = 0,014$), аССР ($r = +0,256$, $p = 0,049$) і FG ($r = +0,344$, $p = 0,007$), а обернений — BNI ($r = -0,300$, $p = 0,020$). Слід зазначити, що у пацієнтів з РА частота пародонтиту приблизно в 2–4 рази вища, ніж у популяції [17], а його перебіг більш агресивний [18]. Чинником ризику запалення пародонту є також експериментальний артрит на моделях у тварин [19]. Необхідно відзначити і обернений зв'язок обох захворювань, коли пародонтит сприяє виникненню і прогресуванню РА [20].

На сьогодні розвивається так звана концепція пародонт-асоційованого РА, якою намагаються пояснити причинну роль патобіонтів пародонту в ініціюванні суглобової патології [21, 22]. Вже доведений факт, що пародонтит посилює несприятливий перебіг РА через додаткову продукцію прозапальних ферментів своїми патогенами, які цитрують білки [23, 24]. РА і пародонтит пов'язані з загальними імунозапальними реакціями дисбалансу патогенетичних побудов обох захворювань [25, 26]. Вони мають схожу остеоклазію, алельні гени та спільний дисбаланс стану цитокінової мережі [27–29].

Треба підкреслити, що наявність анаеробів у яснах хворих на РА з коморбідним пародонтитом не відрізняється збільшенням середніх показників AAG та

BMD. На рис. 3 і 4 знайшли своє відображення прямі кореляції AAG й BMD з числом ясенних анаеробів. Після статистичної обробки отриманих результатів дослідження (варіаційний, дисперсійний і кореляційний аналіз) встановлено, що мікробне число анаеробів при пародонтиті у хворих РА в яснах ≥ 3 ($\geq M + 2SD$ хворих) відображає високий ступінь активності основного захворювання (рівень прогнозування пропонованого результату моделі становить 86,7 %). На рис. 5 подані тривимірні гістограми інтегральних параметрів тяжкості перебігу суглобового синдрому при РА (DAS + PAI + SAI) з наявністю в порожнині рота аеробів та анаеробів. Виявилося, що ці дві групи між собою не відрізняються.

Встановлений вірогідний вплив вегетації у яснах пептострептококів на показник DAS ($D = 2,92$, $p = 0,037$), нейсерій і клостридій — на SAI (відповідно $D = 1,78$, $p = 0,031$ і $D = 2,03$, $p = 0,011$), мораксел — на аССР ($D = 1,68$, $p = 0,003$). Ми відібрали ті показники ясенної мікробіоти, рівень яких одночасно мав вірогідні прямі зв'язки з параметрами перебігу РА за критерієм однорідності дисперсії Брауна — Форсайта й непараметричної кореляції Кендалла. До таких належав зв'язок AAG і RF с протеєм (відповідно $BF = 8,84$, $p = 0,001$; $\tau = +0,175$, $p = 0,005$ і $BF = 2,08$; $\tau = +0,157$, $p = 0,011$), ARS з ентерококами ($BF = 2,11$, $p = 0,007$; $\tau = +0,135$, $p = 0,028$), BNI з аерококами ($BF = 3,24$, $p = 0,043$; $\tau = +0,159$, $p = 0,010$), CRP з псевдомонами ($BF = 2,38$, $p = 0,005$; $\tau = +0,150$, $p = 0,015$) та еубактеріями ($BF = 2,53$, $p = 0,003$; $\tau = +0,196$, $p = 0,002$).

За даними літератури, 80–90 % від числа хворих на РА в пародонтальних каналах мають вегетації хоча б однієї з наступних бактерій: порфіромонів, актиноміцетів, преводел, пептострептококів і кампілобактерів [16]. Встановлено, що в таких пацієнтів збільшується частота постійного носійства в порожнині рота преводел і селеномонів [19]. При цьому доведено підвищення параметрів антибактеріальних антитіл у синовіальній рідині [14]. Існує гіпотеза, згідно з якою механізм резорбції кістки при пародонтиті лежить в основі прогресування суглобових ерозій у хворих на РА [30].

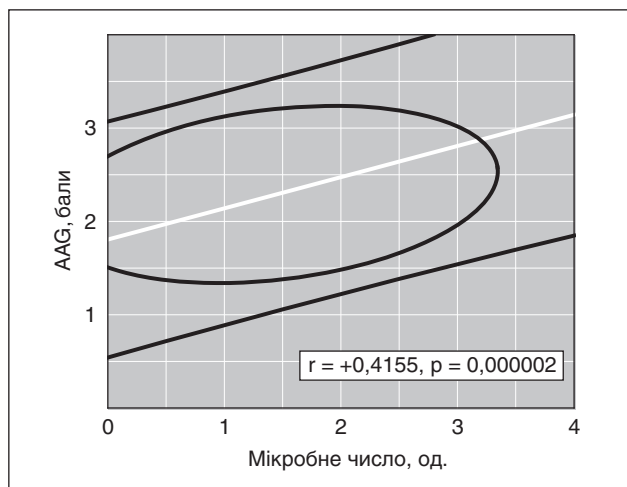


Рисунок 3. Кореляційний зв'язок мікробного числа анаеробів у яснах хворих на РА з показником AAG

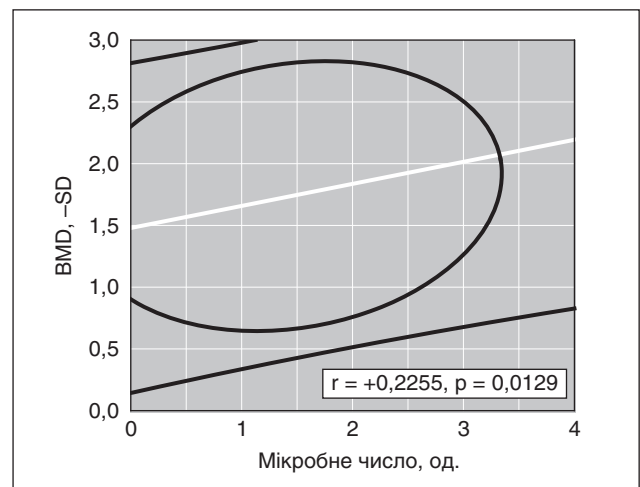


Рисунок 4. Кореляційний зв'язок мікробного числа анаеробів у яснах хворих на РА з показником BMD

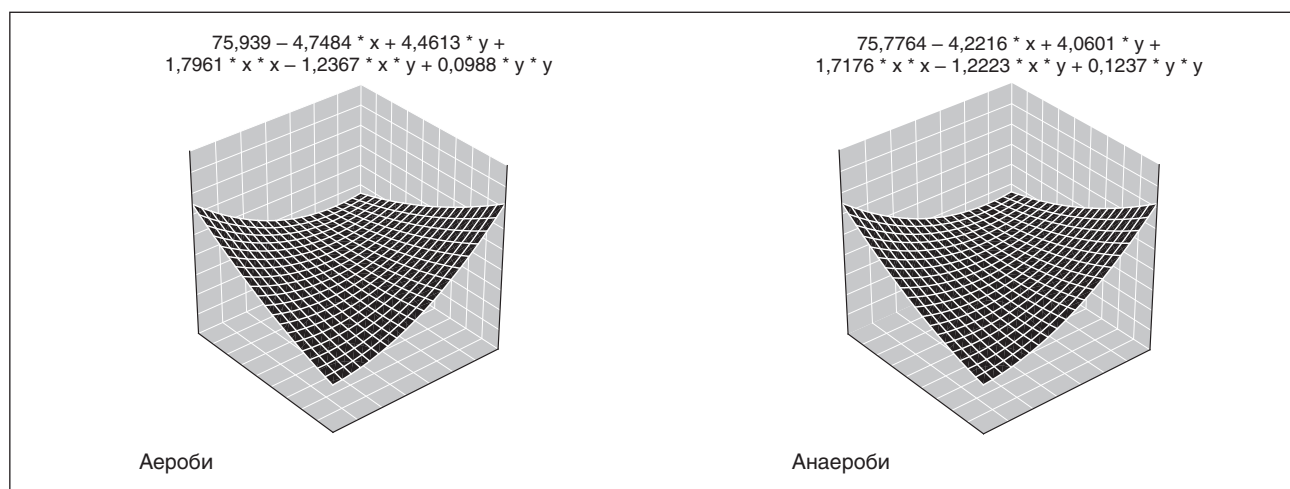


Рисунок 5. Тривимірні гістограми інтегральних показників тяжкості суглобового синдрому при РА (DAS + PAI + SAI) залежно від рівня мікробіоти в яснах

Рентгеносонографічні ознаки суглобової патології та періартикулярні прояви РА не були пов'язані з наявністю в порожнині рота актиноміцетів, бактероїдів, біфідобактерій, емел, кишкової палички, коринебактерій, мораксел, нейсерій, пептострептококів, протей, псевдомонів, стафілококів, стрептококів, фекального лугоутворювача та ентерококів. За даними дисперсійно-кореляційного аналізу, патогенетичний зв'язок із сарцинами стосувався розвитку асептичного остеонекрозу ($D = 7,04$, $p = 0,009$; $\tau = +0,236$, $p < 0,001$), тендовагінітів ($D = 4,08$, $p = 0,046$; $\tau = +0,182$, $p = 0,003$) і периферичної нейропатії ($D = 3,98$, $p = 0,048$; $\tau = +0,206$, $p = 0,001$), з еубактеріями — інтраартикулярних тіл Штайді ($D = 7,23$, $p = 0,008$; $\tau = +0,238$, $p < 0,001$), кіст Бейкера ($D = 5,91$, $p = 0,017$; $\tau = +0,218$, $p < 0,001$), тендовагінітів ($D = 4,27$, $p = 0,041$; $\tau = +0,186$, $p = 0,003$) і ентезопатій ($D = 7,09$, $p = 0,009$; $\tau = +0,237$, $p < 0,001$). Крім того, формування остеозур виявилось залежним від вегетацій кандид ($D = 5,01$, $p = 0,027$; $\tau = +0,201$, $p = 0,001$), асептичного остеонекрозу — мегасфер ($D = 30,77$, $p < 0,001$; $\tau = +0,453$, $p < 0,001$), тіл Штайді — пропіонібактерій ($D = 14,57$, $p < 0,001$; $\tau = +0,330$, $p < 0,001$), тендовагінітів — аерококів ($D = 4,21$, $p = 0,042$; $\tau = +0,181$, $p = 0,004$), моно- і поліневритів — клостридій ($D = 6,32$, $p = 0,013$; $\tau = +0,126$, $p = 0,040$). Підкреслимо, що з характером мікробіоти порожнини рота не був пов'язаний розвиток епіфізарного остеопорозу, остеокістозу, лігаментозу, артрокальцинатів, змін рогів менісків, а також депозиції в порожнині суглобів хондральних тіл і тіл Гоффа.

Висновки

Вегетація асоціацій аеробів на яснах виявлена у 97 % від числа хворих, анаеробних бактерій — у 927 %, число яких тісно пов'язане з клінічними, лабораторними та рентгеносонографічними ознаками РА, при цьому на інтегральний пейзаж ясенної мікробіоти діє тяжкість перебігу коморбідного хронічного генералізованого пародонтиту, що впливає на наявність у порожнині рота мораксел, сарцинів, стрептококів та еубактерій, причому кількість анаеробів відображає ступінь актив-

ності РА і мінеральну щільність кістки, а в патогенетичних побудовах окремих ознак захворювання беруть участь аерококи, кандиди, клостридії, мегасфери, пропіонібактерії, сарцини, фузобактерії й еубактерії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Автори не отримували від окремих осіб і організацій фінансової підтримки дослідження, гонорарів та інших форм винагороди.

Інформація про внесок кожного співавтора: Синяченко О.В. — дизайн, концепція дослідження і написання тексту; Єрмолаєва М.В. — статистична обробка матеріалу, виконання ілюстрацій; Гавілей Д.О. — стоматологічне обстеження хворих; Лівенцова К.В. — ревматологічне обстеження хворих; Верзілов С.М. — аналіз даних літератури за проблемою.

Список літератури

1. Park J., Mendy A., Vieira E.R. Various types of arthritis in the United States: prevalence and age-related trends from 1999 to 2014. *Am. J. Public Health*. 2018. 108(2). 256-8. doi: 10.2105/AJPH.2017.304179.
2. Silman A.J., Pearson J.E. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2018. 4(3). 265-72. doi: 10.1186/ar578.
3. Oton T., Carmona L. The epidemiology of established rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*. 2019. 33(5). 101477. doi: 10.1016/j.berh.2019.101477.
4. Galushko E.A., Gordeev A.V. The concept of barrier organ disease in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Rheumatol. Sci Pract*. 2016. 54(2). 199-205. doi: 10.14412/1995-4484-2016-199-205.
5. Gabriel S.E. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am*. 2017. 27(2). 269-81. doi: 10.1016/s0889-857x(05)70201-5.
6. Pischon N., Pischon T., Krüger J. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J. Periodontol*. 2018. 79(6). 979-86. doi: 10.1902/jop.2008.070501.
7. Mensch K., Nagy G., Nagy Á., Bródy A. Characteristics, diagnosis and treatment of the most common bacterial diseases of the oral cavity. *Orv. Hetil*. 2019. 160(19). 739-46. doi: 10.1556/650.2019.31377.

8. Silman A.J., Pearson J.E. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2018. 4(3). 265–72. doi: 10.1186/ar578.
9. Engström M., Eriksson K., Lee L., Hermansson M., Johansson A., Nicholas A.P. et al. Increased citrullination and expression of peptidylarginine deiminases independently of *P. gingivalis* and *A. actinomycetemcomitans* in gingival tissue of patients with periodontitis. *J. Transl. Med.* 2018. 16(1). 214–9. doi: 10.1186/s12967-018-1588-2.
10. Han Y.W., Wang X. Mobile microbiome: oral bacteria in extra-oral infections and inflammation. *J. Dent. Res.* 2018. 92(6). 485–91. doi: 10.1177/0022034513487559.
11. Vitkov L., Hannig M., Minnich B., Herrmann M. Periodontal sources of citrullinated antigens and TLR agonists related to RA. *Autoimmunity.* 2018. 51(6). 304–9. doi: 10.1080/08916934.2018.1527907.
12. Van Winkelhoff A.J., Loos B.G., van der Reijden W.A., van der Velden U. *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* and other putative periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction. *J. Clin. Periodontol.* 2002. 29(11). 1023–8. doi: 10.1034/j.1600-051X.2002.291107.x.
13. Gordeev A.V., Galushko E.A., Savushkina N.M., Lila A.M. Is periodontitis a harbinger of rheumatoid arthritis? *Rheumatol. Sci Pract.* 2018. 56(5). 613–21. doi.org/10.14412/1995-4484-2018-613-621.
14. Moen K., Brun J.G., Madland T.M. Immunoglobulin G and A antibody responses to *Bacteroides forsythus* and *Prevotella intermedia* in sera and synovial fluids of arthritis patients. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2013. 10(6). 1043–50.
15. Martinez-Martinez R.E., Abud-Mendoza C., Patino-Marin N., Rizo-Rodriguez J.C., Little J.W., Loyola-Rodriguez J.P. Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. *J. Clin. Periodontol.* 2009. 36(12). 1004–10. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01496.x.
16. Rams T.E., Listgarten M.A., Slots J. Utility of 5 major putative periodontal pathogens and selected clinical parameters to predict periodontal breakdown on maintenance care. *J. Clin. Periodontol.* 2016. 23(4). 346–54. doi: 10.1111/j.1600-051X.2016.tb00556.x.
17. Ouedraogo D.D., Tiendrebeogo J., Guigumde P.L. Periodontal disease in patients with rheumatoid arthritis in SubSaharan Africa: A case-control study. *Joint Bone Spine.* 2017. 84(1). 113–4. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.02.014.
18. Havemose-Poulsen A., Sorensen L.K., Stoltze K. Cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J. Periodontol.* 2015. 76(12). 2276–85. doi: 10.1902/jop.2015.76.12.2276.
19. Graves D.T., Corr a J.D., Silva T.A. The oral microbiota is modified by systemic diseases. *J. Dent. Res.* 2019. 98(2). 148–56. doi: 10.1177/0022034518805739.
20. Konkel J.E., O'Boyle C., Krishnan S. Distal consequences of oral inflammation. *Front. Immunol.* 2019. 25(10). 1403. doi: 10.3389/fimmu.2019.01403.
21. Kumar P.S. From focal sepsis to periodontal medicine: a century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease. *J. Physiol.* 2017. 595(2). 465–76. doi: 10.1113/JP272427.
22. Grevich S., Lee P., Leroux B., Ringold S., Darveau R., Hensstorf G. et al. Oral health and plaque microbial profile in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2019. 17(1). 81–9. doi: 10.1186/s12969-019-0387-5.
23. Rajkarnikar J., Thomas B.S., Rao S.K. Inter-relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Kathmandu Univ. Med. J.* 2018. 11(41). 22–6. doi: 10.3126/kumj.v11i1.11018.
24. Correa J.D., Fernandes G.R., Calderaro D.C., Mendonça S.M.S., Silva J.M., Albiero M.L. et al. Oral microbial dysbiosis linked to worsened periodontal condition in rheumatoid arthritis patients. *Sci Rep.* 2019. 9(1). 8379. doi: 10.1038/s41598-019-44674-6.
25. Fuggle N.R., Smith T.O., Kaul A., Sofat N. Hand to mouth: a systematic review and meta-analysis of the association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Front. Immunol.* 2016. 2(7). 80. doi: 10.3389/fimmu.2016.00080.
26. Correa M.G., Pires P.R., Ribeiro F.V., Pimentel S.P., Cirano F.R., Napimoga M.H. et al. Systemic treatment with resveratrol reduces the progression of experimental periodontitis and arthritis in rats. *PLoS One.* 2018. 13(10). 0204414. doi: 10.1371/journal.pone.0204414.
27. Gamel E.B., Hashim N.T., Satti A., Gismalla B.G. Salivary TNF α levels in groups of subjects with rheumatoid arthritis and chronic periodontitis. *BMC Res. Notes.* 2017. 10(1). 34–9. doi: 10.1186/s13104-016-2341-7.
28. Li R., Tian C., Postlethwaite A., Jiao Y., Garcia-Godoy F., Pattanaik D. et al. Rheumatoid arthritis and periodontal disease: What are the similarities and differences? *Int. J. Rheum. Dis.* 2017. 20(12). 1887–901. doi: 10.1111/1756-185X.13240.
29. Issaranggun Na Ayuthaya B., Everts V., Pavasant P. The immunopathogenic and immunomodulatory effects of interleukin-12 in periodontal disease. *Eur. J. Oral. Sci.* 2018. 126(2). 75–83. doi: 10.1111/eos.12405.
30. Smolik I., Robinson D., El-Gabalawy H.S. Periodontitis and rheumatoid arthritis: epidemiologic, clinical, and immunologic associations. *Compend. Contin. Educ. Dent.* 2009. 30(4). 188–94. PMID: 19441735.

Отримано/Received 23.11.2020

Рецензовано Revised 19.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 04.02.2021 ■

O.V. Syniachenko, M.V. Iermolaieva, D.O. Gaviley, K.V. Liventsova, S.M. Verzilov
Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Clinical and pathogenetic significance of the gingival microbiota in rheumatoid arthritis

Abstract. Background. The trigger factors of the development of rheumatoid arthritis (RA) may be infections associated with the carriage in the oral cavity of *Actinomyces*, *Campylobacter*, *Mycoplasma*, *Porphyromonas*, *Transducers*, *Proteus*, *Selemons*, *Streptococci*, and *Fusobacteria*, but their role in the disease pathogenesis requires clarification. In turn, the quantity of cases of comorbid infectious pathology significantly increases in RA. The purpose was to study the qualitative and quantitative composition of the

oral microbiota in RA, to assess the role of individual bacteria in the pathogenetic structures of the disease. **Materials and methods.** There were examined 121 RA patients aged 18–76 years (on average 49 years old), among whom there were 19 % men and 81 % women. The duration from the first manifestation of the disease averaged 10 years. The frequency of seropositivity of RA for rheumatoid factor in the blood was 81 %, and for antibodies to cyclic citrullinated peptide — 75 %. I, II, and III degrees of disease ac-

tivity were determined in 13, 45, and 42 % of cases, respectively, and the ratio of I, II, III, and IV stages of the pathological process was 1 : 5 : 5 : 3. To assess the number of aerobic and facultative anaerobic microorganisms growing on the gingival mucosa, the technique of sterile paper discs was used. The kits “Mikro-La-Test”, “Streptotest-16”, “Anaero-Test 23”, “Neferm Test 24” were used. **Results.** The vegetation of associations of aerobes on the gums was found in 96.7 % of patients, anaerobic bacteria — in 91.7 %, the number of which is closely related to clinical, laboratory, and X-ray signs of RA, while the integral landscape of the gingival microbiota is influenced by the severity of the comorbid chronic generalized periodontitis, which affects the presence of *Moraxella*, *Sarcina*, *Streptococci*, and *Eubacteria* in the oral cavity,

moreover, the number of anaerobes reflects the degree of RA activity and bone mineral density, and in the pathogenetic constructions of individual signs of the disease (the nature of the articular syndrome and damage to the periarticular tissues), *Aerococci*, *Candida*, *Clostridia*, *Megasphaera*, *Propionibacteria*, *Sarcina*, *Fusobacteria*, and *Eubacteria* are involved. **Conclusions.** The obtained data dictate the need to develop new approaches to medical technology for individual etiopathogenetic therapy of RA with comorbid periodontitis, to identify criteria that allow assessing the activity of the pathological process, predicting the nature of the course of the disease and the effectiveness of therapeutic measures.

Keywords: rheumatoid arthritis; gingiva; microbiota; etiology; pathogenesis

Синяченко О.В., Ермолаева М.В., Гавилей Д.О., Ливенцова Е.В., Верзилов С.Н.
Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина

Клинико-патогенетическое значение десенной микробиоты при ревматоидном артрите

Резюме. Актуальность. Триггерными факторами в отношении развития ревматоидного артрита (РА) могут быть инфекции, связанные с носительством в полости рта актиномицетов, кампилобактеров, микоплазм, порфириномов, преводел, протея, селемонов, стрептококков и фузобактерий, но их роль в патогенезе заболевания требует уточнения. В свою очередь, при РА достоверно повышается число случаев коморбидной инфекционной патологии. **Цель исследования:** изучить качественный и количественный состав микробиоты полости рта при РА, оценить роль отдельных бактерий в патогенетических построениях заболевания. **Материалы и методы.** Обследован 121 больной РА в возрасте 18–76 лет (в среднем 49 лет), среди которых было 19 % мужчин и 81 % женщин. Продолжительность от первой манифестации заболевания составила в среднем 10 лет. Частота серопозитивности РА по ревматоидному фактору в крови составила 81 %, а по антителам к цитрулиновому циклическому пептиду — 75 %. I, II и III степени активности болезни констатированы в 13, 45 и 42 % случаев соответственно, а соотношение I, II, III и IV стадий патологического процесса составило 1 : 5 : 5 : 3. Для оценки количества аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов, вегетирующих на слизистой оболочке десен, использовалась методика стерильных бумажных дисков. Применяли наборы «Микро-ЛА-Тест»,

«СТРЕПТОТест 16», «АНАЭРОТест 23», «НЕФЕРМТест 24».

Результаты. Вегетация ассоциаций аэробов на деснах обнаружена у 96,7 % от числа больных, анаэробных бактерий — у 91,7 %, число которых тесно связано с клиническими, лабораторными и рентгеносонографическими признаками РА, при этом на интегральный пейзаж десенной микробиоты оказывает воздействие тяжесть течения коморбидного хронического генерализованного пародонтита, которая влияет на присутствие в полости рта моракселл, сарцинов, стрептококков и эубактерий, причем число анаэробов отражает степень активности РА и минеральную плотность кости, а в патогенетических построениях отдельных признаков заболевания (характер суставного синдрома и поражения периартикулярных тканей) участвуют аэрококки, кандиды, клостридии, мегасферы, пропионибактерии, сарцины, фузобактерии и эубактерии. **Выводы.** Полученные данные диктуют необходимость разработки новых подходов к медицинской технологии индивидуальной этиопатогенетической терапии РА с коморбидным пародонтитом, выделению критериев, позволяющих оценивать активность патологического процесса, прогнозировать характер течения болезни и эффективность лечебных мероприятий.

Ключевые слова: артрит ревматоидный; десна; микробиота; этиология; патогенез

УДК 616.988-022.6:616.15-074

DOI: <https://doi.org/10.22141/2312-413X.9.1.2021.228827>

Трихліб В.І.¹, Лисенко Т.І.¹, Єрошенко А.О.¹, Мартинчик О.С.¹, Беляєва К.П.¹, Цюрак Н.Р.¹, Шевельова Т.І.², Попова С.С.², Самойлова С.М.², Чайка С.М.², Голубенко О.С.², Мороз А.В.³

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

² Центральний госпіталь МВС України, м. Київ, Україна

³ Центральна поліклініка МВС України, м. Київ, Україна

Динаміка клініко-лабораторних показників у тяжкохворих та померлих від нової коронавірусної інфекції COVID-19 на фоні лікування 8 мг дексаметазону

Резюме. У статті наведений огляд літератури щодо ефективності глюкокортикоїдів при вірусних інфекціях, в тому числі при новій коронавірусній інфекції COVID-19. Наведені результати власних досліджень щодо динаміки лабораторних показників у хворих, які одужали та померли. Середній вік хворих, які отримували 8 мг дексаметазону та одужали, був менший, ніж у тих, які померли. Середній день, на який були госпіталізовані у відділення реанімації та інтенсивної терапії хворі, які отримували 8 мг дексаметазону, в обох групах був однаковим (у середньому на 7-му добу). Привертає увагу те, що у хворих, які одужали, до госпіталізації частіше реєструвалась фебрильна температура, тоді як у тих, які померли, — частіше субфебрильна. Температура при госпіталізації у всіх категорій хворих досягала в середньому субфебрильних цифр. Частота дихання при госпіталізації у всіх категорій хворих суттєво не відрізнялась і в середньому становила близько 19/хв (до 20/хв у 50 % хворих, які одужали, та у 58,3 % тих, які померли). У тих, які одужали, при госпіталізації частіше реєструвалась нормальна частота пульсу, але тахікардія — рідше, ніж у тих, які померли. У хворих, які в подальшому померли, вже при надходженні на лікування частіше реєструвався нижчий рівень сатурації. В перші 3 дні після госпіталізації серед хворих, які отримували 8 мг дексаметазону та одужали, децю частіше реєструвались лейкоцитоз і кількість осіб із гранулоцитозом, спостерігалась збільшена кількість паличкоядерних нейтрофілів і кількість осіб із нею. Серед хворих, які в подальшому померли, частіше реєструвались лейкопенія, більш виражена лімфопенія та кількість осіб із нею, більш виражена тромбоцитопенія (але кількість хворих із нею не відрізнялась від показника тих, які одужали), вища швидкість осідання еритроцитів. У хворих, які в подальшому померли, у терміні спостереження відзначалось поступове зростання кількості лейкоцитів, але поступове зменшення кількості лімфоцитів, рівень креатинінази з 7–9-ї доби перебування у стаціонарі збільшувався, рівень лактатдегідрогенази на 4–6-ту добу перебування у стаціонарі суттєво збільшувався з подальшим його зниженням до рівня, що був вищим, ніж у тих, які одужали. У хворих, які одужали, спочатку відзначалось зростання рівня лейкоцитів із поступовим його зниженням, поступове зростання рівня лімфоцитів, зниження рівня креатинінази, лактатдегідрогенази. В усіх категорій хворих у динаміці спостерігалось поступове зменшення кількості паличкоядерних нейтрофілів, також із часом спостерігалось поступове зростання кількості тромбоцитів, але в тих, які одужали, їх рівень був децю вищим; в обох групах з часом спостерігалось зростання рівня сечовини, але в тих, які померли, її рівень з 7-ї доби та пізніше був значно вищим, ніж у тих, які одужали; у хворих обох груп із часом спостерігалось зростання рівня креатиніну, але в тих, які померли, його рівень з 7-ї доби та пізніше був значно вищим, ніж у тих, які одужали; в обох групах з часом спостерігалось зниження рівня С-реактивного білка, але в тих, які померли, вже з самого початку перебування у стаціонарі та протягом усіх періодів спостереження його рівень був вищим порівняно з тими, які одужали.

Ключові слова: нова коронавірусна інфекція; лабораторні показники

© «Актуальна інфектологія» / «Actual Infectology» («Aktual'naâ infektologîâ»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Трихліб Володимир Іванович, доктор медичних наук, професор, Українська військово-медична академія, вул. Ілленка, 24, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: v.trihleb@gmail.com
For correspondence: Volodymyr Trykhlіb, MD, PhD, Professor, Ukrainian Military Medical Academy, Il'yenka st., 24, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: v.trihleb@gmail.com

Вступ

На сьогодні відомо, що у більшості пацієнтів COVID-19 має безсимптомний перебіг, але у деяких хворих може розвинути тяжка та вкрай тяжка форма COVID-19, за якої може розвинути системна запальна реакція, що здатна призвести до ураження легень і дисфункції органів з розвитком пневмонії, гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), септичного шоку та навіть до летального наслідку.

За даними Mohamed Rafiullah та Khalid Siddiqui (2020), ризик розвитку тяжкого перебігу та смертності від COVID-19 коливався від 12,6 до 23,5 % та від 2 до 4,4 % відповідно [1].

У осіб з тяжким перебігом COVID-19 може швидко прогресувати до гострої дихальної недостатності, набряку легень та гострого респіраторного дистрес-синдрому зі значним вивільненням запальних цитокінів на ранній стадії [2]. ГРДС є найпоширенішим ускладненням при тяжкому перебігу COVID-19. Частота його розвитку коливається від 15,6 до 31 %. Це ускладнення є одним із провідних причин смерті пацієнтів з COVID-19, тому лікування ГРДС є вирішальним для одужання при COVID-19. У випадку розвитку при COVID-19 тяжкого перебігу ГРДС на сьогодні немає засобів для лікування [1].

З метою впливу на системну запальну реакцію з урахуванням потужного протизапального ефекту багатьма дослідниками запропоновані кортикостероїди. Протизапальний ефект дексаметазону полягає у пригніченні прозапального гена, що кодує хемокіни, цитокіни, молекули клітинної адгезії та гостру запальну реакцію. Протизапальна дія дексаметазону обумовлена впливом на хемотаксис і вазодилатацію, на регуляцію генів AhR та IDO1 [3].

Завдяки швидкому протизапальному та імуні-депресивному ефекту кортикостероїдів препарати широко використовуються для лікування різних гіперзапальних захворювань. Зокрема, системні й інгаляційні кортикостероїди використовуються для лікування бронхіальної астми, хронічної легеневої обструктивної хвороби та пневмоніту, а також при попередніх захворюваннях, викликаних коронавірусами (MERS, SARS) [1, 3].

Хоча лікування кортикостероїдами при вірусних інфекціях є суперечливим, вони широко використовуються як допоміжна терапія при епідемічній вірусній пневмонії при грипі, тяжкому гострому респіраторному синдромі коронавірусу (SARS-CoV) та близькосхідному респіраторному синдромі коронавірусу (MERS-CoV). Під час епідемії SARS кортикостероїди широко використовувались у пацієнтів з прогресуючою дихальною недостатністю. В різних звітах зв'язок лікування кортикостероїдами та летального результату був неоднозначним.

Дослідження групи Chen's показало, що правильне використання кортикостероїдів у підтверджених критичних хворих на SARS в Гуанчжоу призвело до зниження смертності та скорочення терміну госпіталізації, було несуттєво пов'язане з розвитком вторинної інфекції нижніх дихальних шляхів та інших ускладнень. Ав-

тори відзначають, що, за даними інших досліджень, хороший ефект був отриманий при застосуванні високих або імпульсних доз кортикостероїдів (менша кількість хворих потребували кисню, були кращими результати рентгенографії). Водночас, з посиланням на Auyeung та співавт., автори відзначають, що хворі з SARS, які отримували кортикостероїди, частіше надходили до відділення реанімації та мали вищий ризик розвитку летального наслідку. Також в іншому ретроспективному дослідженні у Гонконгу з аналізом 1287 випадків із SARS відзначалось, що смертність була вищою в групі хворих, які отримували кортикостероїди (28,3 проти 17 %). Lee et al. показали, що раннє застосування кортикостероїдів при SARS було пов'язане з більшим навантаженням вірусу у плазмі крові, з затримкою кліренсу SARS-CoV. Також повідомлялося про інвазивну грибову інфекцію та остеонекроз після терапії кортикостероїдами в осіб із SARS [2]. Mohamed Rafiullah та Khalid Siddiqui (2020) із посиланням на деякі дослідження відзначають, що вживання кортикостероїдів призводило до уповільненого кліренсу вірусів і несприятливих наслідків [1].

За результатами іншого аналізу 1043 статей, які містили дані 4498 пацієнтів, встановлено, що найбільш часто використовувались такі кортикостероїди: метилпреднізолон, преднізолон, гідрокортизон і дексаметазон (в еквівалентній дозі метилпреднізолону від 40 до 2000 мг на день, спосіб введення був внутрішньовенним, курс лікування — від 1 до 21 дня; одноденне введення було пов'язане із пульс-терапією). Із аналізу встановлено, що кортикостероїди не знижували смертність від COVID-19 та SARS-CoV, не скорочували час кліренсу вірусу, тривалість госпіталізації та тривалість симптомів [4].

Тобто на основі опублікованих досліджень результати терапії кортикостероїдами при SARS були різними.

Також і ВООЗ у проміжних рекомендаціях щодо клінічного лікування COVID-19, опублікованих 27 травня 2020 року, рекомендувала не застосовувати кортикостероїди у випадках COVID-19, якщо це не показано з інших причин.

Нещодавно було показано, що дексаметазон знижує смертність у пацієнтів з COVID-19, які знаходились на апаратах штучної вентиляції легень (ШВЛ) або на кисні. На сьогодні це єдине лікування для зниження смертності від інфікованого COVID-19 ARDS. Згодом багато країн прийняли застосування дексаметазону у тяжких хворих [1].

На сьогодні відомо, що ГРДС — це запальний стан, частково спричинений імунною реакцією. У хворих з COVID-19 може розвинути масивна неконтрольована реплікація вірусу та пошкодження тканин у деяких органах. При цьому виникає величезна кількість запальних цитокінів, розвивається цитокинова буря з розвитком сильного запалення з ураженням легень. Кортикостероїди можуть суттєво впливати на таку бурю, тому дані препарати є корисними при ГРДС незалежно від етіології. Нещодавні метааналізи показали, що у хворих із ГРДС кортикостероїди знижували рівень смертності, випадків переведення хворих

на штучну вентиляцію легень. Встановлено, що раннє застосування кортикостероїдів у низьких дозах було ефективним у зниженні смертності. Високі дози, короткочасне та пізнє введення препарату і профілактичне застосування кортикостероїдів не знижували рівень смертності [1].

Тобто на сьогодні існують різні думки щодо ефективності кортикостероїдної терапії при COVID-19.

J.-W. Yang, L. Yang, R.-G. Luo, J.-F. Xu (2020) провели дослідження щодо ефективності кортикостероїдів при COVID-19 в період від початку до 30 квітня 2020 року. Кортикостероїди застосовували у 22,4 % (670/2995) хворих. Рівень летальності у хворих, які отримували кортикостероїди, був вищим, ніж у тих, які їх не отримували (15,6 % (69/443) проти 4,3 % (56/1310)). Використання кортикостероїдів було значно вищим серед хворих з тяжкою формою захворювання, ніж в осіб з більш легкими формами (52,6 % (201/382) проти 15,3 % (301/1310)) [2].

Застосування кортикостероїдів у пацієнтів з SARS-CoV-2, SARS-CoV та MERS-CoV затримувало елімінацію вірусу та непереконливо покращувало виживання, зменшувало тривалість ліжко-дня, кількість госпіталізацій, застосування ШВЛ [5].

Ще один систематичний огляд публікацій до 15 березня 2020 року не повністю підтримує звичайне застосування кортикостероїдів при COVID-19. Із чотирьох досліджень, включених до аналізу, два повідомили про можливу шкоду від використання кортикостероїдів (підвищений ризик госпіталізації до відділення інтенсивної терапії (72,2 проти 35,3 %) та затримка вірусного кліренсу (15 днів проти 8)). Водночас в іншому дослідженні показано, що метилпреднізолон суттєво — на 62 % — знизив рівень смертності у пацієнтів з тяжкою пневмонією [1].

Також були проведені дослідження щодо використання кортикостероїдів для лікування гіперзапальних станів, обумовлених іншими вірусними інфекціями (респіраторно-синцитіальним вірусом (RSV), грипом та ін.). Встановлено, що низькі дози дексаметазону (0,4 мг/кг/добу, що вводяться чотирма дозами протягом 48 год) мали позитивний вплив при ураженні легень вірусом RSV. Дексаметазон (0,6 мг/кг/добу) також показав позитивний ефект при бронхіоліті на фоні RSV. Zhong et al. припустили, що високі дози кортикостероїдів можна застосовувати хворим із SARS протягом 3 днів та/або більше, якщо є дані про прогресуюче ураження легень, оскільки це зменшить ризик легеневого фіброзу. Ці автори пропонують низьку та середню дози кортикостероїдів при тяжких випадках SARS. Препарати сприяли зниженню смертності та терміну перебування в лікарні. Ними зроблений висновок, що з низькими дозами метилпреднізолону (від 1 до 2 мг/кг на день) протягом тривалого часу можуть бути пов'язані значне поліпшення стану легень, зменшення кількості днів перебування на ШВЛ. Подальший пошук був проведений у базі даних дослідницьких статей щодо COVID-19 Всесвітньої організації охорони здоров'я. В результатах останніх досліджень обговорювались активність кортикостероїдів *in vitro* та *in vivo*

проти COVID-19 та іншої коронавірусної пневмонії. Низькі дози кортикостероїдів (дексаметазон) можуть зменшити смертність у пацієнтів з тяжкою формою COVID-19, однак вони не впливали на рівень смертності пацієнтів із легкою формою захворювання. Більше того, ліберальне використання кортикостероїдів не пропагувалось, оскільки високі дози препарату можуть завдати більше шкоди, ніж користі.

Під час проведення метааналізу ефекту кортикостероїдів при лікуванні 6458 хворих із грипом встановлено, що з ними асоціюється вищий рівень смертності, розвиток імунodefіциту. Дексаметазон у дозі 0,4 мг/кг/добу протягом 5 днів вводили для лікування гострого респіраторного дистрес-синдрому, індукованого H5N1, в пацієнтів у В'єтнамі також отримані негативні результати. Водночас Steinberg et al. встановили, що кортикостероїди при ГРДС сприяють покращенню насичення киснем, впливають на запальні маркери, тривалість перебування в реанімації. Дослідження, проведене в Іспанії у період з березня 2013 року по грудень 2018 року, показало, що раннє введення дексаметазону сприяло скороченню терміну перебування на ШВЛ та загальної смертності в пацієнтів із ГРДС середньої тяжкості.

Hazbun et al. застосовували метилпреднізолон (125 мг кожні 6 годин протягом 24 годин, потім 60 мг кожні 12 годин протягом 10 днів) у хворих із ГРДС на фоні SARS-CoV-2. Через 48 годин після початку лікування метилпреднізолоном відбулося зменшення альвеолярно-артеріального (Aa) градієнту O_2 з 455 до 228 мм рт.ст., при цьому відбулося поліпшення передачі кисню в легенях. Встановлено, що 95 % осіб були зняті з ШВЛ через 8 днів лікування. В іншому дослідженні був показаний позитивний вплив метилпреднізолону у хворих із пневмонією на фоні коронавірусу на зниження ризику смерті.

Дослідження у Китаї встановили, що використання кортикостероїдів (метилпреднізолону або інших) у тяжкохворих із COVID-19 було корисним. Фахівці рекомендували лише короткі курси (менше 7 днів) кортикостероїдів (0,5–1 мг на кг/добу) у критичних пацієнтів із пневмонією COVID-19. Також інші дослідження в централізованій клінічній мікробіологічній лабораторії Генрі Форда продемонстрували, що ранній короткий курс прийому метилпреднізолону (від 0,5 до 1 мг/кг на добу у двох розділених дозах протягом 3 днів) у пацієнтів із середньотяжкою і тяжкою формами COVID-19 зменшував потребу в невідкладних методах медичної допомоги та покращував клінічні результати [3].

Дослідження, проведене у Великобританії, показало, що застосування 6 мг дексаметазону один раз на день протягом 10 діб у 2104 пацієнтів знижувало на 35 % 28-денну смертність у хворих, які отримували інвазивну механічну вентиляцію легень, і на 20 % у пацієнтів, які отримували додатковий кисень. Дексаметазон застосовували лише у низькій та середній дозі протягом 10 днів, побічні ефекти не зафіксовані. Переваги препарату були чіткішими в пацієнтів, які отримували лікування після 7 днів з появи перших симптомів [3].

В рандомізованому багатоцентровому відкритому дослідженні RECOVERY у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 встановлено, що смертність була нижчою серед пацієнтів, які отримували дексаметазон, ніж серед тих, які отримували стандартну терапію [6].

Також, за даними останніх висновків ВООЗ, дексаметазон при лікуванні хворих з COVID-19 покращує наслідки хвороби [3].

За результатами метааналізу 10 досліджень (4282 пацієнти), застосування комбінації рибавіріну та кортикостероїдів помітно знижувало смертність [7].

Нещодавно було показано, що дексаметазон знижує смертність від коронавірусної хвороби 2019 р. (COVID-19). Раніше застосування кортикостероїдів було шкідливим для інших коронавірусних інфекцій. ВООЗ рекомендувала відмовитись від рутинного застосування кортикостероїдів при COVID-19. З огляду на це ми вивчили дані про використання кортикостероїдів при індукованому вірусом гострому респіраторному дистрес-синдромі. Кортикостероїди корисні при ГРДС незалежно від етіології. Однак вони збільшили рівень смертності при ГРДС, асоційованому з грипом. При ГРВІ та респіраторному синдромі Близького Сходу кортикостероїди збільшували смертність, затримували кліренс вірусів і збільшували тривалість перебування в лікарні. У випадку з COVID-19 наявні докази ретроспективних і спостережних досліджень не дозволяють визначити використання кортикостероїдів. Низькодозова терапія виявляється ефективною. Докази рандомізованого контрольованого дослідження показали, що дексаметазон ефективний для зменшення смертності у тяжких випадках COVID-19. Потрібні додаткові дослідження, щоб підтвердити користь кортикостероїдів при COVID-19.

У багатоцентровому квазіекспериментальному дослідженні ранній короткий курс прийому метилпреднізолону (0,5–1 мг/кг/день, розділений на дві внутрішньовенні дози протягом 3 днів) знизив смертність, дихальну недостатність, що вимагає штучної вентиляції легень, і ризик надходження до відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ), значно сприяв скороченню середньої тривалості перебування в лікарні.

У ретроспективному спостережному дослідженні пацієнтів з COVID-19 віком до 50 років встановлено, що лікування кортикостероїдами покращувало симптоми.

В іншому ретроспективному аналізі показано, що низькі дози метилпреднізолону не затримували вірусний кліренс як у тяжких, так і в більш легких формах. Також у хворих з COVID-19 короткий курс дексаметазону мав суттєвий вплив на рівень С-реактивного білка (СРБ) та жоден із пацієнтів не мав ескалації до ШВЛ [1].

За даними Villar та ін., раннє введення дексаметазону скоротило тривалість ШВЛ і загальну смертність у пацієнтів із середньотяжким ГРДС [2].

Li та ін. (2020) встановили, що лише високі дози кортикостероїдів (метилпреднізолон 80 мг/добу) затримували вірусний кліренс у пацієнтів з COVID-19, тоді як низькі дози — ні.

Mohamed Rafiullah та Khalid Siddiqui (2020) з посиленням на дослідження RECOVERY, в якому визначався ефект дексаметазону 6 мг/день протягом 10 днів та було рандомізовано 2104 пацієнти для отримання дексаметазону із 176 лікарень у Великобританії, відзначають, що загалом 21,6 % пацієнтів, яким був призначений дексаметазон, і 24,6 % пацієнтів, яким була призначена стандартна терапія, померли протягом 28 днів. Дексаметазон зменшив кількість смертей у пацієнтів, які отримували інвазивну ШВЛ (29,0 проти 40,7 %), або у тих, які отримували кисень (21,5 проти 25,0 %), але не зменшував смертність у хворих, які не отримували респіраторну підтримку. Було доведено, що дексаметазон є єдиним препаратом, що знижує рівень смертності тільки у тяжких хворих з COVID-19. Автори відзначають, що кортикостероїди корисні при ГРДС незалежно від етіології. При ранньому призначенні низьких доз кортикостероїдів вони ефективно знижують смертність і допомагають при ШВЛ при ГРДС будь-якої етіології. Високі дози, короткочасне та пізніше введення препарату та профілактичне застосування кортикостероїдів не покращили рівень смертності при ГРДС будь-якої етіології. Кортикостероїди принесли користь пацієнтам, які страждають на позалікарняну пневмонію. Раннє призначення гідрокортизону (< 7 днів хвороби) призвело до більш високого вірусного навантаження на другому та третьому тижнях хвороби у хворих на SARS [1].

Також J.-W. Yang, L. Yang, R.-G. Luo, J.-F. Xu (2020) відзначають, що бази даних PubMed, EMBASE, Web of Science та SCOPUS проводили пошук до липня 2019 року. Було виявлено 19 досліджень за участю 6637 осіб, і 15 досліджень (6427 пацієнтів) були включені в метааналіз смертності. 18 досліджень були обсерваційними, а одне — рандомізованим контрольованим випробуванням (RCT). Результати метааналізу показали, що терапія кортикостероїдами асоціювалась зі значно вищою смертністю (OR 1,53, 95% ДІ 1,16–2,01) та частотою виникнення внутрішньолікарняних інфекцій (OR 3,15, 95% ДІ 1,54–6,45). Аналіз підгруп показав, що серед пацієнтів з нескоригованими оцінками шанси смертності були вищими в осіб, які отримували кортикостероїди (OR 1,98, 95% ДІ 1,23–3,17), однак серед пацієнтів із скоригованими оцінками результат не показав статистично значущої різниці між групою кортикостероїдів і контрольною групою (OR 1,31, 95% ДІ 0,95–1,80). Сучасні дані не підтверджують звичайне застосування кортикостероїдів у пацієнтів з тяжкою пневмонією грипу або ГРДС. РКИ необхідні для надання більш вагомих доказів. Сучасні дані не підтверджують звичайне застосування кортикостероїдів у пацієнтів з тяжкою пневмонією грипу або ГРДС.

У клінічній практиці терапія кортикостероїдами асоціювалась із кращими клінічними результатами при тяжкому перебігу COVID-19. Zhou та ін. та Wang та ін. повідомили, що терапія кортикостероїдами покращила клінічні симптоми і показники оксигенації у хворих із COVID-19. Wang та ін. також виявили, що при тяжкому перебігу COVID-19 терапія кортикостероїдами скоротила тривалість госпіталізації та перебування в реанімації. Wu та ін. повідомили, що лікування метилпред-

нізолоном знижує ризик смерті у хворих із COVID-19 та ГРДС. Автори зробили висновок із посиланням також на консенсус китайських експертів, що короткі курси, які тривають приблизно 1 тиждень, і дози від низької до помірної (метилпреднізолон $\leq 0,5$ – 1 мг/кг/добу) можуть бути обґрунтованими при лікуванні хворих із COVID-19 [2].

Наданий матеріал демонструє різні дані щодо ефективності глюкокортикостероїдів при COVID-19. На сьогодні є багато різноманітних опублікованих досліджень, але питання щодо критеріїв призначення глюкокортикоїдів, динаміка лабораторних показників крові недостатньо відображені. Тому для визначення характеру перебігу захворювання, розвитку наслідків на підставі лабораторних аналізів **метою** нашого дослідження було встановлення динаміки змін у лабораторних показниках крові в COVID-19-позитивних хворих із тяжким перебігом, які одужали та померли на фоні прийому 8 мг дексаметазону, згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 02 квітня 2020 року № 762 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 17 вересня 2020 року № 2116) [8].

Матеріали та методи

Проведений аналіз даних медичних карт стаціонарного хворого осіб, які лікувались з приводу нової коронавірусної хвороби COVID-19 у відділенні реанімації та інтенсивної терапії у Центральному госпіталі МВС і Національному військово-медичному клінічному центрі «Головний військовий клінічний госпіталь» та отримували серед інших лікарських препаратів дексаметазон 8 мг. Статистична обробка матеріалів дослідження проводилась за допомогою персонального комп'ютера з використанням програми Statistica. З огляду на те, що більшість показників мали тип розподілу, відмінний від параметричного, кількісні ознаки були подані у вигляді медіани та міжквартильного розмаху (25 %, 75 %).

Результати та обговорення

Приводимо результати попередніх досліджень щодо тяжкохворих з приводу нової коронавірусної хвороби COVID-19, які отримували 8 мг дексаметазону згідно з рекомендаціями.

Середній вік хворих, які отримували 8 мг дексаметазону та одужали, становив: $Me = 59$ ($Q_{25} = 48$, $Q_{75} = 63$), $min = 40$, $max = 73$ роки, а у тих, які отримували також 8 мг дексаметазону та померли, — $Me = 66$ ($Q_{25} = 62$, $Q_{75} = 81$), $min = 49$, $max = 94$ роки.

Серед 34 хворих, які лікувались у відділенні реанімації та інтенсивної терапії й отримували при лікуванні 8 мг дексаметазону, чоловіків було 18 (81,8 %), жінок — 4 (18,2 %). Серед цих хворих та тих, які одужали, чоловіків було 8 (80 %), жінок — 2 (20 %), а серед померлих чоловіків було 10 (83,3 %), жінок — 2 (16,7 %).

Вік усіх хворих, які перебували на лікуванні у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, становив: $Me = 62$ ($Q_{25} = 50$, $Q_{75} = 68$), $min = 40$, $max = 94$ роки; у тих, які одужали: $Me = 55$ ($Q_{25} = 48$, $Q_{75} = 63$), $min = 40$, $max = 73$ роки; у тих, які померли: $Me = 65,5$ ($Q_{25} = 62$, $Q_{75} = 80,5$), $min = 49$, $max = 94$ роки.

Середній ліжко-день у всіх категорій хворих, які перебували у ВРІТ та отримували 8 мг дексаметазону, становив: $Me = 9,5$ ($Q_{25} = 7$, $Q_{75} = 17$), $min = 4$, $max = 29$ днів; у тих, які одужали: $Me = 15$ ($Q_{25} = 9$, $Q_{75} = 21$), $min = 7$, $max = 29$ днів; у тих, які померли: $Me = 7,5$ ($Q_{25} = 5$, $Q_{75} = 12,5$), $min = 4$, $max = 28$ днів.

Середній день, на який були госпіталізовані хворі, які перебували у ВРІТ та отримували 8 мг дексаметазону: $Me = 7$ ($Q_{25} = 5$, $Q_{75} = 8$), $min = 2$, $max = 12$ днів; у тих, які одужали: $Me = 7,5$ ($Q_{25} = 6$, $Q_{75} = 9$), $min = 3$, $max = 12$ днів; у тих, які померли: $Me = 6$ ($Q_{25} = 4,5$, $Q_{75} = 7$), $min = 2$, $max = 10$ днів.

Тривалість лихоманки до госпіталізації у всіх категорій хворих становила: $Me = 5$ ($Q_{25} = 2$, $Q_{75} = 7$), $min = 1$, $max = 10$ днів; у тих, які одужали: $Me = 6$ ($Q_{25} = 5$, $Q_{75} = 7$), $min = 2$, $max = 8$ днів; у тих, які померли: $Me = 2$ ($Q_{25} = 2$, $Q_{75} = 7$), $min = 1$, $max = 10$ днів.

Характер температури до госпіталізації у всіх категорій хворих (дані отримані при зборі анамнезу захворювання): нормальна — у 1 (4,5 %), субфебрильна — у 7 (31,8 %), фебрильна — у 11 (50 %), піретична — у 3 (13,6 %); у тих, які одужали: нормальна — 0 (0 %), субфебрильна — у 2 (20 %), фебрильна — у 7 (70 %), піретична — у 1 (10 %); у тих, які померли: нормальна — у 1 (8,3 %), субфебрильна — у 5 (41,7 %), фебрильна — у 4 (33,3 %), піретична — у 2 (16,7 %).

Температура при госпіталізації у всіх категорій хворих становила: $Me = 37,35$ ($Q_{25} = 36,9$, $Q_{75} = 38,2$), $min = 36$, $max = 39,5$ °C; у тих, які одужали: $Me = 37,25$ ($Q_{25} = 36,9$, $Q_{75} = 39$), $min = 36,5$, $max = 39,5$ °C; у тих, які померли: $Me = 37,45$ ($Q_{25} = 36,85$, $Q_{75} = 38$), $min = 36$, $max = 39,5$ °C.

Тривалість гарячки в стаціонарі у всіх категорій хворих становила: $Me = 4,5$ ($Q_{25} = 3$, $Q_{75} = 8$), $min = 1$, $max = 15$ діб; у тих, які одужали: $Me = 3,5$ ($Q_{25} = 3$, $Q_{75} = 7$), $min = 1$, $max = 9$ діб; у тих, які померли: $Me = 5,5$ ($Q_{25} = 3,5$, $Q_{75} = 9$), $min = 1$, $max = 15$ діб. Тривалість субфебрильної температури у стаціонарі в усіх категорій хворих становила: $Me = 4$ ($Q_{25} = 2$, $Q_{75} = 5$), $min = 0$, $max = 9$ діб; у тих, які одужали: $Me = 3$ ($Q_{25} = 1$, $Q_{75} = 4$), $min = 0$, $max = 6$ діб; у тих, які померли: $Me = 4,5$ ($Q_{25} = 2,5$, $Q_{75} = 5,5$), $min = 0$, $max = 9$ діб. Тривалість фебрильної температури в стаціонарі у всіх категорій хворих становила: $Me = 2$ ($Q_{25} = 0$, $Q_{75} = 3$), $min = 0$, $max = 8$ діб; у тих, які одужали: $Me = 2$ ($Q_{25} = 1$, $Q_{75} = 3$), $min = 0$, $max = 5$ діб; у тих, які померли: $Me = 2$ ($Q_{25} = 0$, $Q_{75} = 3$), $min = 0$, $max = 8$ діб. Тривалість піретичної температури в стаціонарі у всіх категорій хворих становила: $Me = 0$ ($Q_{25} = 0$, $Q_{75} = 0$), $min = 0$, $max = 1$ доба; у тих, які одужали: $Me = 0$ ($Q_{25} = 0$, $Q_{75} = 0$), $min = 0$, $max = 1$ доба; у тих, які померли: $Me = 0$ ($Q_{25} = 0$, $Q_{75} = 0$), $min = 0$, $max = 0$ діб.

Частота дихання при госпіталізації у всіх категорій хворих становила: $Me = 19$ ($Q_{25} = 18$, $Q_{75} = 24$), $min = 16$, $max = 30$ /хв; у тих, які одужали: $Me = 19,5$ ($Q_{25} = 18$, $Q_{75} = 24$), $min = 17$, $max = 28$ /хв; у тих, які померли: $Me = 18,5$ ($Q_{25} = 18$, $Q_{75} = 22$), $min = 16$, $max = 30$ /хв. У всіх категорій хворих частота дихання до 20 відзначалась у 12 (54,5 %), від 20 до 24 — у 8 (36,4 %), від 25 до 30 — у 1 (4,5 %), 30 і більше — в 1 (4,5 %) хворого;

серед тих, які одужали, частота дихання до 20/хв була у 5 (50 % хворих), від 20 до 24 — у 4 (40 %), від 25 до 30 — в 1 (10 %); серед тих, які померли, частота дихання до 20/хв була у 7 (58,3 % хворих), від 20 до 24 — у 4 (33,3 %), від 25 до 30 — в 1 (8,3 %), 30 і більше — у 0 (0 %) хворих.

Частота пульсу при госпіталізації у всіх категорій хворих становила: Me = 79,5 ($Q_{25} = 75$, $Q_{75} = 88$), min = 48, max = 116/хв; у тих, які одужали: Me = 78 ($Q_{25} = 72$, $Q_{75} = 80$), min = 48, max = 116/хв; у тих, які померли: Me = 80 ($Q_{25} = 75,5$, $Q_{75} = 95$), min = 60, max = 116/хв. У тих, які одужали, при госпіталізації брадикардія була у 10 % хворих, норма — у 70 %, тахікардія — у 20 % хворих (до 100/хв — у 50 %, більше 100/хв — у 50 %); у тих, які померли, брадикардії не було, норма відзначалась у 58,3 % хворих, тахікардія — у 41,7 % хворих (до 100/хв — у 60 %, більше 100/хв — у 40 %).

Сатурація при госпіталізації у всіх категорій хворих: Me = 91,5 % ($Q_{25} = 82,5$, $Q_{75} = 95,5$), min = 45, max = 98 %; у хворих, які одужали: Me = 95 % ($Q_{25} = 90$, $Q_{75} = 96$), min = 87, max = 97 % (більше 93 % — у 55,6 % хворих, 90–93 % — у 33,3 % хворих, 80–89 % — у 11,1 % хворих); водночас у хворих, які в подальшому померли:

Me = 88 % ($Q_{25} = 80$ %, $Q_{75} = 94$ %), min = 62 %, max = 97 % (більше 93 % — у 36,4 % хворих, 90–93 % — у 9,09 % хворих, 80–89 % — у 36,4 % хворих, менше 80 % — у 18,2 % хворих). Тобто у хворих, які в подальшому померли, вже при надходженні на лікування частіше реєструвався нижчий рівень сатурації.

За даними табл. 1, в перші 3 дні після госпіталізації серед хворих, які отримували 8 мг дексаметазону та одужали, дещо частіше реєструвались лейкоцитоз і кількість осіб із агранулоцитозом, збільшена кількість паличкоядерних нейтрофілів і число осіб із нею, а серед хворих, які померли, частіше реєструвались лейкопенія, більш виражена лімфопенія та кількість осіб із нею, більш виражена тромбоцитопенія (але кількість хворих із нею не відрізнялась від показників тих, які одужали), вища швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ).

Доба призначення дексаметазону: у всіх категорій хворих — Me = 8-ма доба ($Q_{25} = 6$, $Q_{75} = 10$), min = 4-та, max = 12-та доба; у тих, які одужали, — Me = 10,5 доба ($Q_{25} = 7$, $Q_{75} = 12$), min = 6-та, max = 12-та доба; у тих, які померли, — Me = 7-ма доба ($Q_{25} = 4,5$, $Q_{75} = 8,5$), min = 4-та, max = 10-та доба.

Таблиця 1. Показники крові пацієнтів з новою коронавірусною інфекцією COVID-19 в перші три дні після госпіталізації

Показники	Всі хворі	Хворі, які одужали	Хворі, які померли
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	Me = 6,4 ($Q_{25} = 4,8$, $Q_{75} = 8,8$), min = 2,4, max = 12,9	Me = 5,8 ($Q_{25} = 5,1$, $Q_{75} = 10,7$), min = 3, max = 12,2	Me = 6,4 ($Q_{25} = 3,9$, $Q_{75} = 7,6$), min = 2,4, max = 12,8
— лейкоцитоз, %	22,7	30	16,7
— норма, %	50	50	50
— лейкопенія, %	27,3	20	33,3
Лімфоцити, %	Me = 13,95 ($Q_{25} = 9$, $Q_{75} = 25,7$), min = 7, max = 46	Me = 20,9 ($Q_{25} = 9,8$, $Q_{75} = 27,2$), min = 7,1, max = 46	Me = 11,55 ($Q_{25} = 9$, $Q_{75} = 23,55$), min = 7, max = 35
— лімфоцитоз, %	4,5	10	0
— норма, %	22,7	30	16,7
— лімфопенія, %	72,3	60	83,3
Гранулоцити, %	Me = 77,4 ($Q_{25} = 69,4$, $Q_{75} = 87$), min = 57, max = 91,8	Me = 75,9 ($Q_{25} = 71,2$, $Q_{75} = 89,65$), min = 68,3, max = 91,8	Me = 83,4 ($Q_{25} = 67,7$, $Q_{75} = 86,9$), min = 57, max = 87
— гранулоцитоз, %	73,3	75	71,4
— норма, %	26,7	25	28,6
— гранулоцитопенія, %	0	0	0
Паличкоядерні нейтрофіли, %	Me = 16 ($Q_{25} = 11$, $Q_{75} = 19$), min = 5, max = 22	Me = 19 ($Q_{25} = 19$, $Q_{75} = 22$), min = 19, max = 22	Me = 13 ($Q_{25} = 9$, $Q_{75} = 18$), min = 5, max = 20
— кількість хворих зі збільшеною кількістю паличкоядерних нейтрофілів, %	90	100	85,7
Тромбоцити, $10^9/\text{л}$	Me = 183 ($Q_{25} = 141$, $Q_{75} = 217$), min = 79, max = 402	Me = 187 ($Q_{25} = 158$, $Q_{75} = 226$), min = 79, max = 357	Me = 167 ($Q_{25} = 139,5$, $Q_{75} = 210$), min = 120, max = 402
— тромбоцитоз, %	0	0	0
— норма, %	50	50	50
— тромбоцитопенія, %	50	50	50
ШОЕ (мм/год)	Me = 38 ($Q_{25} = 33$, $Q_{75} = 46$), min = 21, max = 58	Me = 23 ($Q_{25} = 21$, $Q_{75} = 36$), min = 21, max = 36	Me = 45 ($Q_{25} = 35$, $Q_{75} = 47$), min = 33, max = 58

Тривалість призначення дексаметазону: у всіх категорій хворих — $Me = 4,5$ доби ($Q_{25} = 3$, $Q_{75} = 7$), $min = 2$, $max = 18$ діб; у хворих, які одужали, — $Me = 4,5$ ($Q_{25} = 3$, $Q_{75} = 6$), $min = 2$, $max = 10$ діб; у хворих, які померли, — $Me = 4,5$ ($Q_{25} = 3,5$, $Q_{75} = 7$), $min = 2$, $max = 18$ діб.

Динаміка рівня лейкоцитів у хворих, які одужали та померли на фоні отримання 8 мг дексаметазону, наведена на рис. 1, 2. Ми бачимо, що у хворих, які померли на фоні застосування дексаметазону, спостерігалось поступове зростання кількості лейкоцитів, а у тих, які одужали, спочатку було їх зростання із поступовим зниженням.

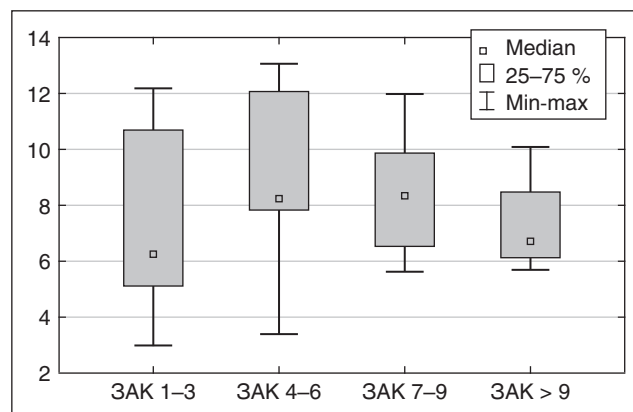


Рисунок 1. Динаміка рівня лейкоцитів у хворих, які отримували 8 мг дексаметазону та одужали

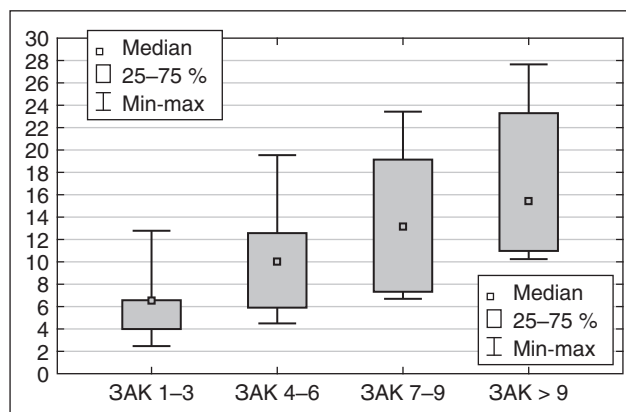


Рисунок 2. Динаміка рівня лейкоцитів у хворих, які отримували 8 мг дексаметазону та померли

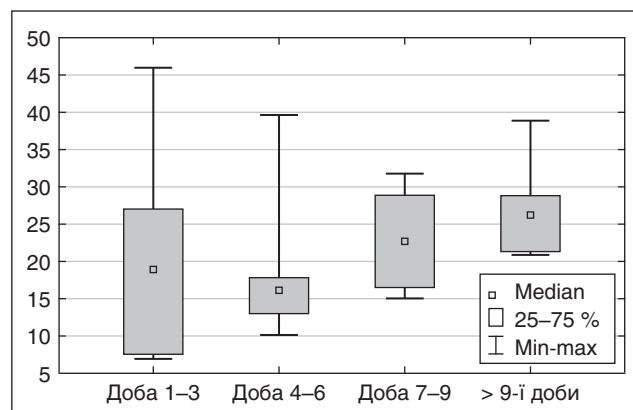


Рисунок 3. Динаміка рівня лімфоцитів у хворих, які отримували 8 мг дексаметазону та одужали

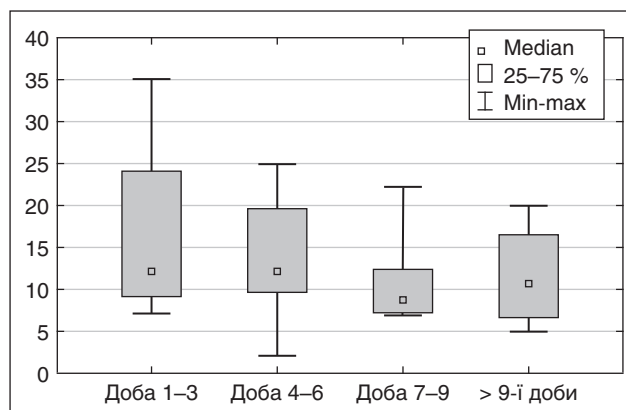


Рисунок 4. Динаміка рівня лімфоцитів у хворих, які отримували 8 мг дексаметазону та померли

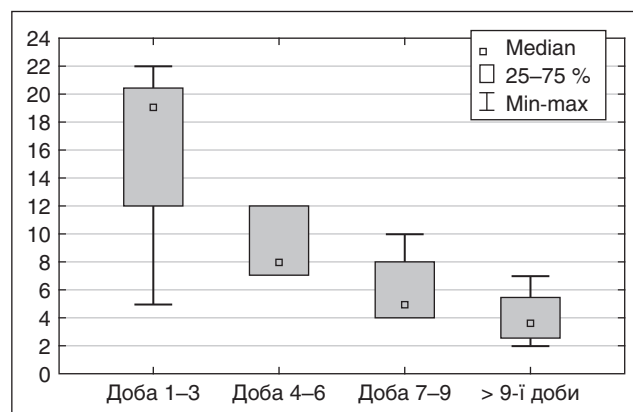


Рисунок 5. Динаміка рівня паличкоядерних нейтрофілів у хворих, які отримували 8 мг дексаметазону та одужали

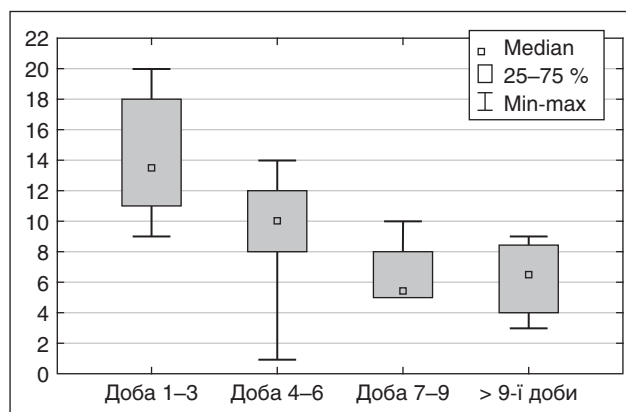


Рисунок 6. Динаміка рівня паличкоядерних нейтрофілів у хворих, які отримували 8 мг дексаметазону та померли

Динаміка рівня тромбоцитів у хворих, які одужали та померли на фоні отримання 8 мг дексаметазону, наведена на рис. 7, 8. Видно, що у всіх категорій хворих із часом спостерігалось поступове їх зростання, але у тих, хто одужав, їх рівень був дещо вищим.

Динаміка рівня креатинінфосфокінази (КФК) у хворих, які одужали та померли на фоні отримання 8 мг дексаметазону, наведена на рис. 9, 10. Видно, що у хворих, які одужали, з часом спостерігалось зменшення рівня креатинфосфокінази, але у тих, які померли, їх рівень з 7–9-ї доби перебування у стаціонарі, навпаки, збільшувався.

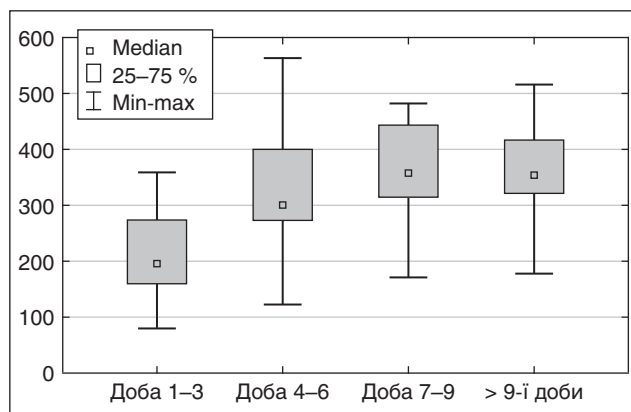


Рисунок 7. Динаміка рівня паличкоядерних нейтрофілів у хворих, які отримували 8 мг дексаметазону та одужали

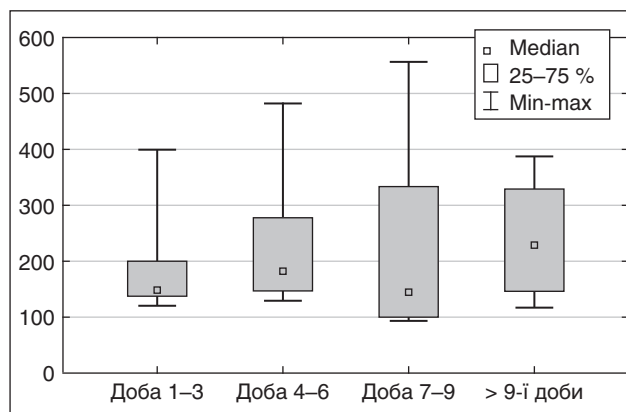


Рисунок 8. Динаміка рівня паличкоядерних нейтрофілів у хворих, які отримували 8 мг дексаметазону та померли

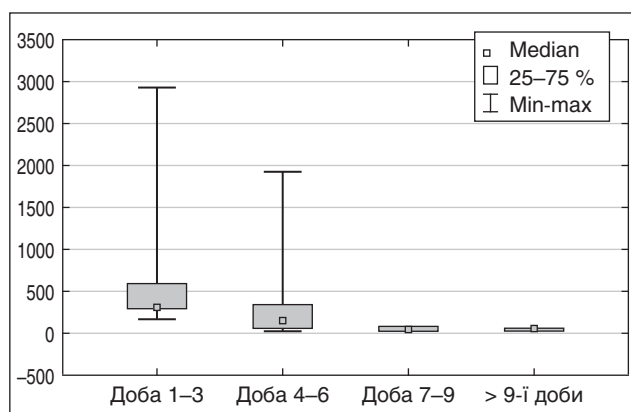


Рисунок 9. Динаміка рівня КФК у хворих, які отримували 8 мг дексаметазону та одужали

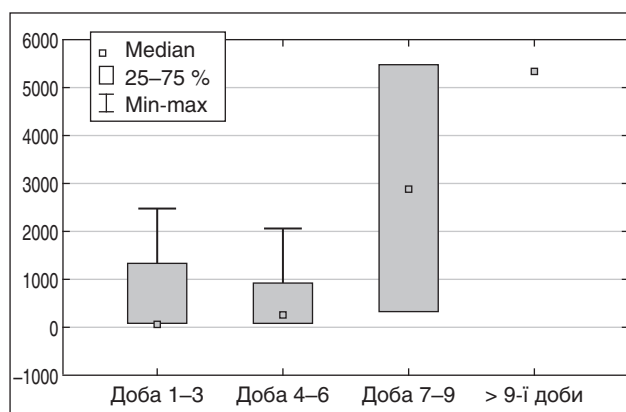


Рисунок 10. Динаміка рівня КФК у хворих, які отримували 8 мг дексаметазону та померли

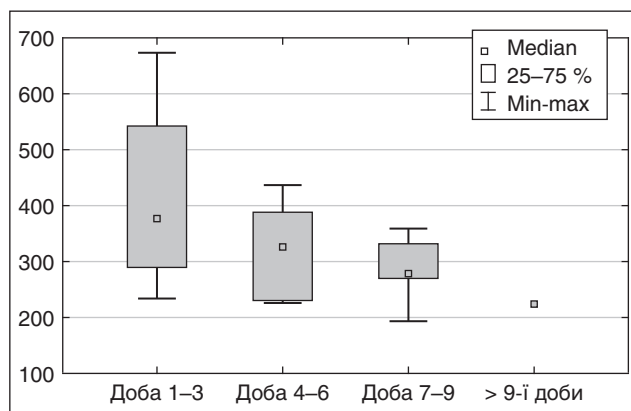


Рисунок 11. Динаміка рівня ЛДГ у хворих, які отримували 8 мг дексаметазону та одужали

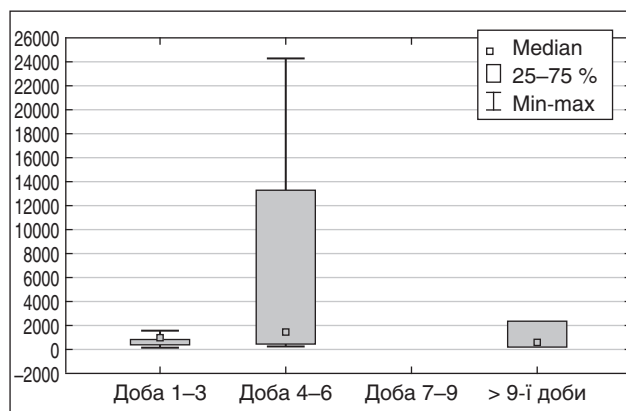


Рисунок 12. Динаміка рівня ЛДГ у хворих, які отримували 8 мг дексаметазону та померли

але у тих, які померли, її рівень з 7-ї доби та пізніше був значно вищим, ніж у тих, які одужали.

Динаміка рівня креатиніну у хворих, які одужали та померли на фоні отримання 8 мг дексаметазону, наведена на рис. 15, 16. Видно, що у хворих в обох групах з часом спостерігалось зростання рівня креатиніну, але у тих, які померли, його рівень з 7-ї доби та пізніше був значно вищим, ніж у тих, які одужали.

Динаміка рівня С-реактивного білка у хворих, які одужали та померли на фоні отримання 8 мг дексаметазону, наведена на рис. 17, 18. Видно, що у хворих в

обох групах із часом спостерігалось зменшення рівня СРБ, але у тих, які померли, вже з початку перебування у стаціонарі та протягом усіх періодів спостереження його рівень був вищим порівняно з тими, які одужали.

Динаміка рівня протромбінового індексу (ПТІ) у хворих, які одужали та померли на фоні отримання 8 мг дексаметазону, наведена на рис. 19, 20. Видно, що у хворих в обох групах протягом усіх періодів спостереження рівень ПТІ був знижений.

Динаміка рівня тромбінового часу (ГЧ) у хворих, які одужали та померли на фоні отримання 8 мг декса-

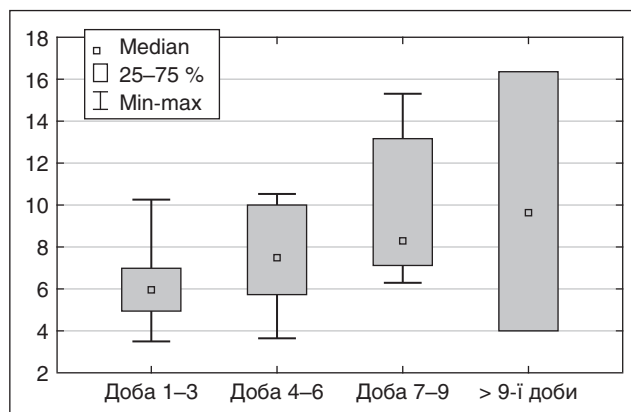


Рисунок 13. Динаміка рівня сечовини у хворих, які отримували 8 мг дексаметазону та одужали

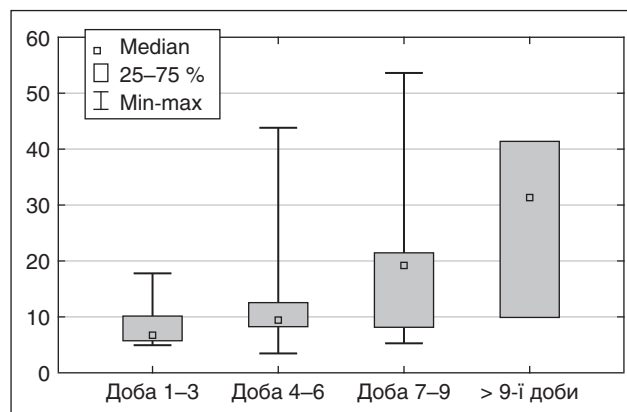


Рисунок 14. Динаміка рівня сечовини у хворих, які отримували 8 мг дексаметазону та померли

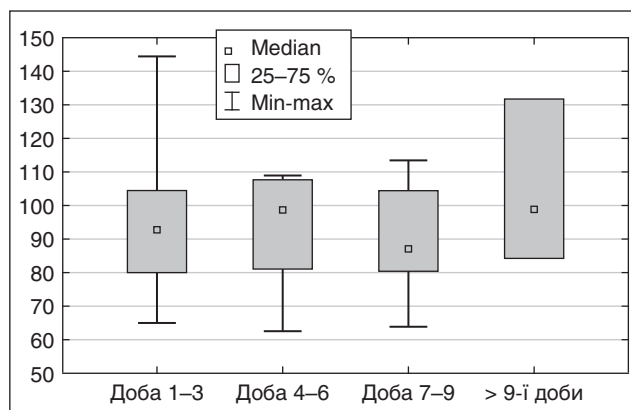


Рисунок 15. Динаміка рівня креатиніну у хворих, які отримували 8 мг дексаметазону та одужали

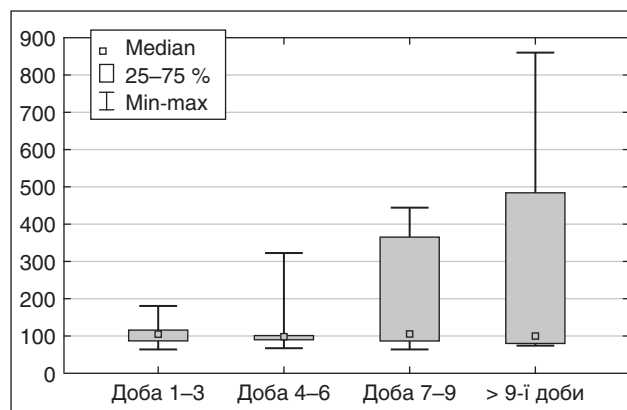


Рисунок 16. Динаміка рівня креатиніну у хворих, які отримували 8 мг дексаметазону та померли

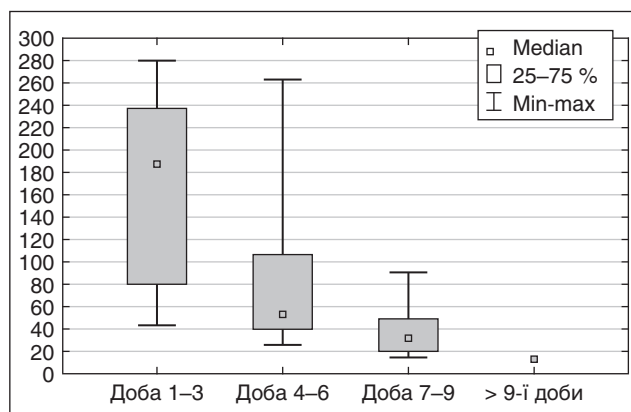


Рисунок 17. Динаміка рівня С-реактивного білка у хворих, які отримували 8 мг дексаметазону та одужали

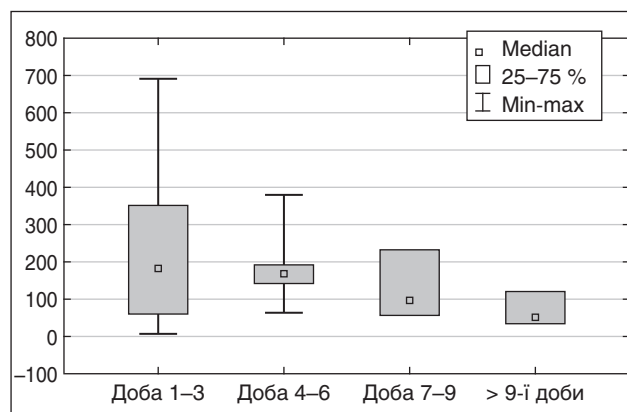


Рисунок 18. Динаміка рівня С-реактивного білка у хворих, які отримували 8 мг дексаметазону та померли

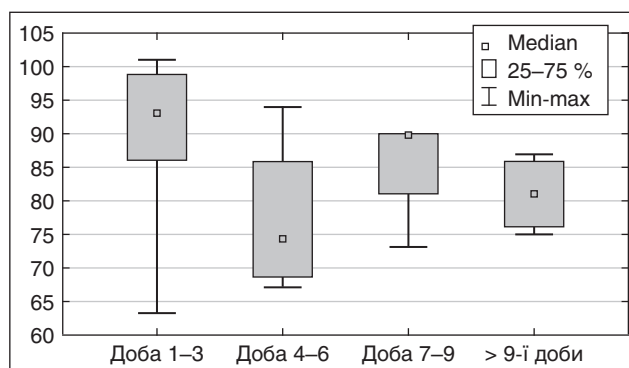


Рисунок 19. Динаміка рівня ПТІ у хворих, які отримували 8 мг дексаметазону та одужали

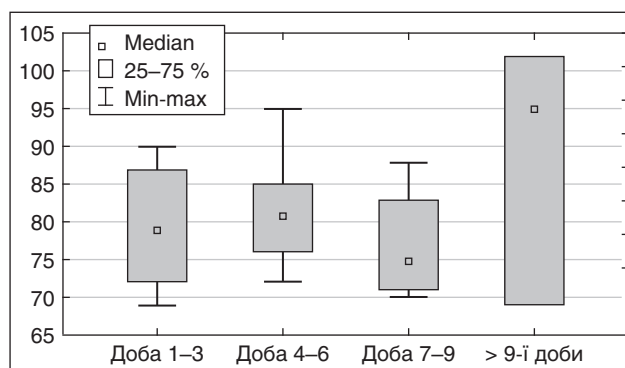


Рисунок 20. Динаміка рівня ПТІ у хворих, які отримували 8 мг дексаметазону та померли

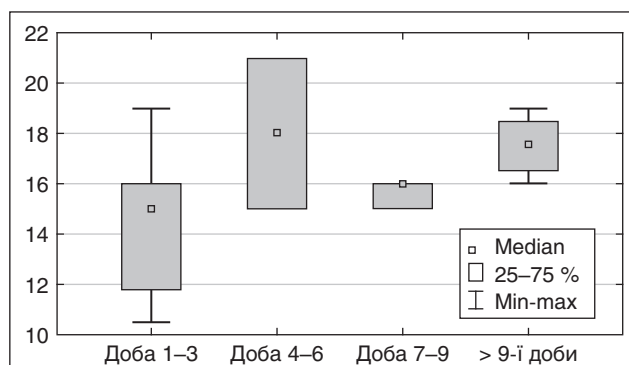


Рисунок 21. Динаміка рівня ТЧ у хворих, які отримували 8 мг дексаметазону та одужали

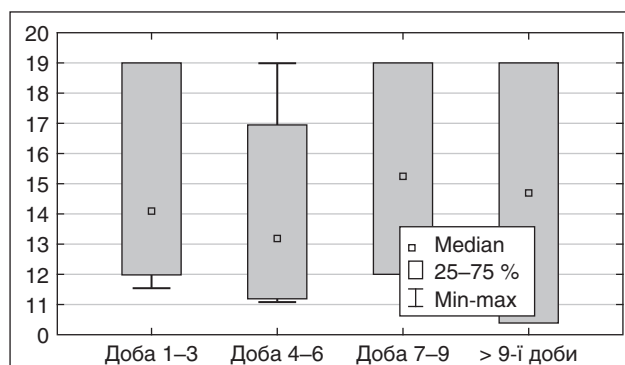


Рисунок 22. Динаміка рівня ТЧ у хворих, які отримували 8 мг дексаметазону та померли

метазону, наведена на рис. 21, 22. Видно, що у хворих, які в подальшому померли, протягом усіх періодів спостереження підвищений рівень ТЧ реєструвався дещо частіше, ніж у групі порівняння.

Висновки

Привертає увагу, що хворі з тяжким перебігом (які як одужали, так і померли) можуть мати при надходженні на лікування різні клініко-лабораторні прояви, що здатні вводити в оману лікаря у зв'язку з невідповідністю проявів стану хвороби.

Висновок щодо перебігу хвороби, часу необхідності проведення корекції лікування слід робити з урахуванням декількох показників (клінічних, інструментальних, лабораторних).

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

Список літератури

1. Rafiullah M., Siddiqui K. Corticosteroid use in viral pneumonia: experience so far and the dexamethasone breakthrough in coronavirus disease-2019. *J. Comp. Eff. Res.* 2020 Oct. 10.2217/ce-2020-0146. [Електронний ресурс]. Точка доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7694443/>
2. Yang J.-W., Yang L., Luo R.-G., Xu J.-F. Corticosteroid administration for viral pneumonia: COVID-19 and beyond. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020 Sep. 26(9). 1171–1177. [Електронний ресурс]. Точка доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7320691/>

3. Mukhtar H.A., Arez H. Dexamethasone for the Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19): a Review. *SN Compr Clin Med.* 2020 Oct 31. 1-10. [Електронний ресурс]. Точка доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7599121/>

4. Yousefifard M., Ali K.M., Aghaei A. et al. Corticosteroids on the Management of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systemic Review and Meta-Analysis. [Електронний ресурс]. Точка доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7554375/>

5. Huan Li, Chongxiang Chen, Fang Hu et al. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia.* 2020 May 5. 1-9. [Електронний ресурс]. Точка доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7199650/>

6. COVID-19 Treatment Guidelines. [Електронний ресурс]. Точка доступу: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/immunomodulators/corticosteroids/>

7. Han Zhong, Yan Wang, Zai-Li Zhang et al. Efficacy and safety of current therapeutic options for COVID-19 — lessons to be learnt from SARS and MERS epidemic: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol. Res.* 2020 Jul. 157. 104872. [Електронний ресурс]. Точка доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7192121/>

8. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02 квітня 2020 року № 762 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 17 вересня 2020 року № 2116). [Електронний ресурс]. Точка доступу: https://moz.gov.ua/upload/s/5/26129-dn_2106_17_09_2020_dod_1.pdf

Отримано/Received 16.01.2021

Рецензовано/Revised 02.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 12.02.2021 ■

V.I. Trykhlіb¹, T.I. Lysenko¹, A.O. Yeroshenko¹, O.S. Martynchuk¹, K.P. Bieliaieva¹, N.R. Tsiurak¹,

T.I. Shevelova², S.S. Popova², S.M. Samoilova², S.M. Chaika², O.S. Holubenko³, A.V. Moroz³

¹ Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

² Central Hospital of the Ministry of Internal Affairs, Kyiv, Ukraine

³ Central Polyclinic of the Ministry of Internal Affairs, Kyiv, Ukraine

Dynamics of clinical and laboratory indicators in serious patients and deaths with new coronavirus infection of COVID-19 under treatment of 8 mg dexamethasone

Abstract. The article provides a review of the literature on the effectiveness of glucocorticoids in viral infections, including the new coronavirus infection COVID-19. The results of our research of the dynamics of laboratory parameters in patients who recovered and those who died are presented. The average age of patients who received 8 mg of dexamethasone and recovered was less than that of the deceased. The average day on which the patients were hospitalized in the ICU and who received 8 mg of dexamethasone in both groups was the same (on average on day 7). It is noteworthy that in patients who recovered, the febrile temperature was more often recorded before hospitalization, while in those who died it was more often subfebrile. The temperature during hospitalization in all categories of patients was on average at subfebrile numbers. The respiratory rate on admission in all categories of patients did not differ significantly and on average was about 19/min (up to 20/min was in 50 % of patients who recovered and 58.3 % of those who died). Those who recovered were more likely to have a normal heart rate on admission, but tachycardia was less common than within those who died. In patients who subsequently died, lower saturation levels were more often recorded upon admission. In the first 3 days after hospitalization, in patients who recovered and received 8 mg of dexamethasone, leukocytosis and granulocytosis were recorded more often; there was an increased number of stab neutrophils and the number of patients with it. The patients who subsequently died more often developed leukopenia, more pronounced lymphopenia with an increased quantity of patients with it;

they presented more pronounced thrombocytopenia (the number of patients with it did not differ from those who recovered), higher erythrocyte sedimentation rate. In patients who subsequently died, during the observation period, there was a gradual increase in the number of leukocytes, but a gradual decrease in the number of lymphocytes, the creatine phosphokinase level increased from the 7th–9th days of hospitalization; on days 4–6 of hospitalization, the lactate dehydrogenase level significantly increased with its subsequent decline to a level that was greater than this in patients who recovered. Initially, The patients who recovered had an increase in leukocytes with their subsequent gradual decrease, a gradual increase in the level of lymphocytes, a decrease in the level of creatine phosphokinase, lactate dehydrogenase. In all categories of patients, a gradual decrease in the number of stab neutrophils was observed over time, a gradual increase in the number of platelets was also observed over time, but in those who recovered their level was slightly higher; in both groups, an increase in the urea level was observed over time, but in those who died its level from day 7 and later was significantly higher than in those who recovered; in patients in both groups, an increase in the level of creatinine was observed over time, but in those who died, its level from day 7 and later was significantly higher than in those who recovered; both groups showed a decrease in C-reactive protein over time, but those who died from the very beginning of their hospital stay and during all follow-up periods had higher levels than those who recovered.

Keywords: new coronavirus infection; laboratory parameters

Трихлеб В.И.¹, Лысенко Т.И.¹, Ерошенко А.А.¹, Мартынчик А.С.¹, Беляева К.П.¹, Цюрак Н.Р.¹, Шевелева Т.И.², Попова С.С.², Самойлова С.М.², Чайка С.М.², Голубенко А.С.², Мороз А.В.³

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

² Центральний госпіталь МВД України, м. Київ, Україна

³ Центральна поліклініка МВД України, м. Київ, Україна

Динамика клинко-лабораторных показателей у тяжелобольных и умерших от новой коронавирусной инфекции COVID-19 на фоне лечения 8 мг дексаметазона

Резюме. В статье приведен обзор литературы об эффективности глюкокортикоидов при вирусных инфекциях, в том числе при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Приведены результаты собственных исследований относительно динамики лабораторных показателей у больных, которые выздоровели и умерли. Средний возраст больных, получавших 8 мг дексаметазона, которые выздоровели, был меньше, чем у умерших. Средний день, на который были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии больные, которые получали 8 мг дексаметазона, в обеих группах был одинаковым (в среднем на 7-е сутки). Обращает на себя внимание то, что у больных, которые выздоровели, до госпитализации чаще регистрировалась фебрильная температура, в то время как у тех, которые умерли, — чаще субфебрильная. Температура при госпитализации у всех категорий больных в среднем достигала субфебрильных цифр. Частота дыхания при госпитализации у всех категорий больных существенно не отличалась и в среднем составляла около 19/мин (до 20/мин у 50 % больных, которые выздоровели, и у 58,3 % умерших). У тех больных, которые выздоровели, при поступлении чаще регистрировалась нормальная частота пульса, но тахикардия реже, чем у тех, которые умерли. У больных, которые в последующем умерли, уже при поступлении чаще регистрировался низкий уровень сатурации. В первые 3 дня после госпитализации среди больных, которые получали 8 мг дексаметазона и выздоровели, несколько чаще регистрировались лейкоцитоз и количество лиц с гранулоцитозом, было увеличено количество палочкоядерных нейтрофилов и число лиц с ними. Среди больных, которые в последующем умерли, чаще регистрировались лейкопения, более выраженная лимфопения и число лиц с ней, более выраженная тром-

боцитопения (но количество больных с ней не отличалось от показателей тех, которые выздоровели), более высокая скорость оседания эритроцитов. У больных, которые в последующем умерли, за период наблюдения отмечалось постепенное увеличение количества лейкоцитов, но постепенное уменьшение количества лимфоцитов, уровень креатинфосфокиназы с 7–9-х суток пребывания в стационаре увеличивался, уровень лактатдегидрогеназы на 4–6-е сутки пребывания в стационаре существенно увеличивался с последующим его снижением до уровня, который был выше, чем у тех, которые выздоровели. У больных, которые выздоровели, сначала отмечался рост лейкоцитов с постепенным их снижением, постепенный рост уровня лимфоцитов, снижение уровня креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы. У всех категорий больных в динамике наблюдалось постепенное уменьшение количества палочкоядерных нейтрофилов, также со временем отмечался постепенный рост количества тромбоцитов, но у тех, которые выздоровели, их уровень был несколько выше; в обеих группах со временем наблюдался рост уровня мочевины, но у тех, которые умерли, ее уровень с 7-х суток и позже был значительно выше, чем у тех, которые выздоровели; у больных в обеих группах со временем наблюдался рост уровня креатинина, но у тех, которые умерли, его уровень с 7-х суток и позже был значительно выше, чем у тех, которые выздоровели; в обеих группах со временем наблюдалось снижение уровня С-реактивного белка, но у тех, которые умерли, уже с самого начала пребывания в стационаре и на протяжении всех периодов наблюдения его уровень был выше по сравнению с теми, которые выздоровели.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; лабораторные показатели

Трихліб В.І.

Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Онлайн науково-практична конференція
з міжнародною участю
«Інфекційні захворювання органів
системи дихання.
Клініка, діагностика, лікування,
профілактика»

5 березня 2021 року фахівцями Української військово-медичної академії, ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України», кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Української асоціації медичної освіти, Міжнародного благодійного фонду «Видавництво «Сфера» за підтримки Видавничого дому «Заславський», газети «Новини медицини та фармації», журналів «Актуальна інфектологія» і «Здоров'я дитини», медичного порталу www.tif-ua.com була проведена онлайн науково-практична конференція «Інфекційні захворювання органів системи дихання. Клініка, діагностика, лікування, профілактика».

Конференцію відкрив Володимир Іванович Трихліб, полковник медичної служби у відставці, д.м.н., професор кафедри військової терапії Української військово-медичної академії МО України. З вітальними словами виступили О.В. Охонько, полковник медичної служби, заступник начальника Української військово-медичної академії МО України, В.І. Задорожна, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України».

Для участі в конференції було зареєстровано 1924 медичних працівників (інфекціоністи (дорослі й дитячі), епідеміологи, сімейні лікарі, терапевти, педіатри, гастроентерологи, кардіологи, пульмонологи, організатори, фтизіатри, лаборанти). Ефірний час — 10 год 16 хв. Максимальна кількість учасників, які слухали протягом дня, була близько 360 осіб, на закінчення конференції слухали близько 180 чоловік. Станом на 07:00 9 березня було зареєстровано 3147 переглядів матеріалів конференції.

Багато доповідей було присвячено новій коронавірусній інфекції COVID-19. З питання імунпрофілактики виступили І.Л. Маричев, к.м.н., старший науковий співробітник, В.І. Задорожна, д.м.н., професор,



член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України», м. Київ, Україна.

Стосовно перспективних напрямків лікування й профілактики гепатопатій в еру COVID-19 виступила Г.В. Осьодло, полковник медичної служби, д.м.н., професор, начальник кафедри військової терапії, Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна.

Про різні захворювання печінки на фоні COVID-19 зробили спільну доповідь В.І. Трихліб, полковник медичної служби запасу, д.м.н., професор кафедри військової терапії Української військово-медичної академії, Україна, А.М. Нагієв, полковник медичної служби запасу, медичний центр MedEraHospital, м. Баку, Азербайджан, і слухачі Української військово-медичної академії Т.І. Лисенко, лейтенант медичної служби, О.С. Мартинчик, лейтенант медичної служби, К.П. Беляєва, лейтенант медичної служби, Н.Р. Цюрак, лейтенант медичної служби, А.О. Єрошенко, лейтенант медичної служби, В.А. Черняк, працівник ЗСУ, Україна. Стосовно медикаментозних токсичних гепатитів при антибіотикотерапії доповів Л.Л. Пінський, д.м.н., професор, професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Україна.

О.В. Усачова, д.м.н., професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету, Україна, доповіла про мульти-запальний педіатричний синдром, який розвивається після коронавірусної хвороби COVID-19.

Також про мультисистемний запальний синдром у дітей, асоційований з COVID-19, доповіли О.Р. Буц, к.м.н., доцент, О.В. Корбут, к.м.н., доцент, Г.Г. Юхименко, к.м.н., асистент, О.А. Дмитриєва, к.м.н., асистент, кафедра дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; Л.І. Бойченко, завідувач, О.М. Калініченко, дитячий інфекціоніст, Ю.А. Турій, дитячий інфекціоніст II інфекційно-боксованого відділення, Н.М. Мягка, к.м.н., завідувач, Г.Ю. Борисова, лікар-педіатр, Н.В. Дюденко, лікар-педіатр педіатричного відділення КНП «Дитяча клінічна лікарня № 2», м. Київ, Україна.

Про клінічні особливості COVID-19 у дітей, які перебувають на стаціонарному лікуванні, доповіли В.В. Євтушенко, к.м.н., доцент кафедри, С.О. Крамарьов, д.м.н., професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Т.М. Камінська, д.м.н., директор, О.В. Головач, завідувач відділення, Н.В. Чермеркіна, завідувач відділення, Л.А. Большакова, завідувач відділення КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня»; Н.С. Кириця, асистент кафедри, І.Ю. Серякова, асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Про лікування дітей з COVID-19 на госпітальному етапі доповіли С.О. Крамарьов, д.м.н., професор, завідувач кафедри, Т.М. Камінська, д.м.н., директор, КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня», Л.О. Палатна, к.м.н., доцент, І.В. Шпак, к.м.н., доцент, Н.С. Кириця, асистент, І.Ю. Серякова, асистент, кафедра дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; Т.М. Камінська, д.м.н., директор, А.О. Рязанських, зав. ВАІТ КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня»; С.І. Волгіна, директор, Н.О. Штепа, обласний дитячий інфекціоніст КНП «Черкаська міська інфекційна лікарня»; Ю.Р. Ізирінська, студент 6-го курсу медичного факультету № 3, С.А. Кропивко, студент 5-го курсу медичного факультету № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна.

На даний час лікарі часто зустрічаються з постковідним синдромом, тому відповіді на різні запитання щодо даного синдрому дали О.В. Виговська, професор, професор кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, М.П. Нечаєв, Ю.Р. Ізирінська, студенти 6-го курсу



Галина ОСЬОДЛО
Начальник кафедри військової терапії УВМА
Заслужений лікар України
Доктор медичних наук, професор
полковник медичної служби



Галина ОСЬОДЛО
Начальник кафедри військової терапії УВМА
Заслужений лікар України
Доктор медичних наук, професор
полковник медичної служби

Актуальність проблеми



НЕ ВСЕ ТЕ «МУЛЬТИСИСТЕМНИЙ ЗАПАЛЬНИЙ СИНДРОМ», ЩО ПІСЛЯ КОРОНАВИРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID- 19 У ДІТЕЙ

КАФЕДРА ДИТЯЧИХ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ

Усачова Олена Віталіївна, Воробйова Н.В.



УСАЧОВА О.В.

д.мед.н., професор



медичного факультету № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Про потенційну небезпеку поширення зоонозних штамів грипу доповіли Н.О. Виноград, д.м.н., професор, завідувач кафедри, У.А. Шуль, к.м.н., асистент, З.П. Василишин, к.м.н., доцент, Л.П. Козак, к.м.н., доцент, І.Д. Байдалка, к.м.н., доцент, кафедра епідеміології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна.

З урахуванням постійно існуючої загрози появи нових інфекційних захворювань, активізації природно-осередкових інфекцій Н.О. Виноград, д.м.н., професор, завідувач кафедри, З.П. Василишин, к.м.н., доцент, Л.П. Козак, к.м.н., доцент, І.Д. Байдалка, к.м.н., доцент, У.А. Шуль, к.м.н., асистент кафедри епідеміології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна, зробили доповідь про респіраторні прояви ендемічних природно-осередкових особливо небезпечних інфекцій. Ці автори також зробили доповідь про потенційну небезпеку поширення зоонозних штамів грипу.

Про негоспітальну пневмонію під час епідемії COVID-19 доповіли В.І. Трихліб, полковник медичної служби запасу, д.м.н., професор кафедри військової терапії, Т.І. Лисенко, лейтенант медичної служби, О.С. Мартинчик, лейтенант медичної служби, К.П. Беляєва, лейтенант медичної служби, Н.Р. Цюрак, лейтенант медичної служби, А.О. Єрошенко, лейтенант медичної служби, В.А. Черняк, працівник ЗСУ, слухачі Української військово-медичної академії, м. Київ, Україна. Дані доповідачі також представили доповідь стосовно деяких питань патогенетичної терапії при COVID-19.

А.А. Асауленко, асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна,

доповіла про вірус-індуковані пневмонії в дітей, диференціальну діагностику й підходи до лікування.

Стосовно респіраторного мікоплазмозу в практиці лікаря поділилась інформацією А.М. Гончарук, асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна.

С.А. Бичкова, к.м.н., доцент, В.В. Дяченко, к.м.н., полковник медичної служби, головний терапевт Командування Медичних сил ЗСУ, м. Київ, Україна, зробили доповідь стосовно діагностики й лікування інфекційного загострення хронічного обструктивного захворювання легень.

Я.Б. Савченко, майор медичної служби, ординатор клініки гематології НВМКЦ «Головний військовий клінічний госпіталь», С.А. Гусева, д.м.н., професор кафедри військової терапії Української військово-медичної академії, м. Київ, Україна, поділились інформацією стосовно клініко-лабораторних особливостей анемії в пацієнтів при коронавірусній хворобі.

Після закінчення конференції модератор Володимир Іванович Трихліб, полковник медичної служби у відставці, д.м.н., професор кафедри військової терапії Української військово-медичної академії МО України, подякував усім доповідачам, слухачам за цікаві доповіді, за те, що вони знайшли час для підготовки прекрасних матеріалів і поділитися ними з колегами, і запросив для участі в наступній онлайн-конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря. Алгоритми діагностики, лікування, спостереження», яка планується 8–9 квітня 2021 року.

*З матеріалами конференції
від 5 березня 2021 року
можна ознайомитись після реєстрації
на сайті Видавничого дому «Заславський»* ■

Тези третьої науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні» (12–13 березня 2021 р., м. Одеса, Україна)

Бабенко О.І., Гулла О.В., Чубач М.І.
Одеський національний медичний університет,
м. Одеса, Україна

Динаміка показників причин вертикальної трансмісії ВІЛ у дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів у м. Одесі

Комплексний підхід із вирішення проблеми вертикальної трансмісії ВІЛ, згідно з керівництвом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) із глобального розширення масштабів профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, включає чотири елементи комплексного підходу: первинну профілактику ВІЛ-інфекції серед жінок репродуктивного віку; запобігання небажаний вагітності серед ВІЛ-інфікованих жінок; запобігання передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини та забезпечення необхідного догляду, лікування та підтримки ВІЛ-інфікованих жінок. У країнах пострадянського простору частота передачі ВІЛ від матері до дитини коливається на рівні 4–12 %. Найбільш поширеними причинами передачі ВІЛ від матері до дитини у всьому світі є: відсутність антиретровірусної (АРВ) профілактики під час вагітності та під час пологів, установлення діагнозу ВІЛ-інфекції вже під час пологів, пізнє взяття вагітної на облік у жіночій консультації, змішане вигодовування та, як самий головний чинник, відсутність АРВ-профілактики в дитини. Крім того, сприяють трансмісії ВІЛ: патологія плаценти, коінфекції вірусними гепатитами, туберкульоз. Які ж фактори впливають на вертикальну трансмісію ВІЛ у дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів, безпосередньо в м. Одесі? За даними статистичних звітів базового закладу кафедри інфекційних хвороб ОНМедУ КНП «Центр профілактики та боротьби з ВІЛ-інфекцією/СНІДом» (ЦПБВС) м. Одеси упро-

довж останнього десятиліття, такі: у 2010 році спостерігався 1 випадок відмови від АРВ-профілактики, у 3 випадках матері не перебували на обліку в жіночій консультації (ЖК), в однієї жінки була низька прихильність до профілактики, загалом 4 випадки; у 2011 році в трьох матерів була низька прихильність при прийомі препаратів АРВ-профілактики, по одному випадку — відмова і відсутність нагляду в ЖК, загалом 5 випадків; у 2012 році 4 жінки не перебували під наглядом у жіночій консультації, по 2 випадки відмови від АРВ-профілактики та низької прихильності, загалом 8 випадків; у 2013 році відмічали по 2 випадки низької прихильності та відсутності обліку в жіночій консультації, загалом 4 випадки. Слід відмітити, що з 2013 року в КНП «ЦПБВС» не було зареєстровано відмов від АРВ-профілактики, якщо вагітна вже потрапляла під нагляд акушера-гінеколога даного закладу. У 2014 році троє матерів не перебували під наглядом у ЖК, у 1 жінки була низька прихильність до АРВ-профілактики, загалом 4 випадки. У 2015 році 4 матері не стали до обліку в жіночу консультацію, в 1 була низька прихильність, загалом 5 випадків. У 2016 році в однієї жінки відмічалась низька прихильність, 2 жінки не звертались до жіночої консультації з приводу вагітності, загалом 3 випадки. У 2017 році — по одному випадку відсутності нагляду в ЖК та низької прихильності до прийому АРВ-профілактики. У 2018 році було зареєстровано тільки 2 випадки інфікування новонароджених від ВІЛ-інфікованих матерів у зв'язку з відсутністю нагляду в ЖК під час вагітності. Таким чином, головною причиною передачі ВІЛ від матері до дитини останнім часом у м. Одесі є незвернення жінок до ЖК із приводу вагітності та низька прихильність до прийому препаратів АРВ-профілактики. Подолання цієї проблеми залежить від поінформованості жінок щодо необхідності своєчасного звернення до ЖК із приводу вагітності та роботи не тільки акушера-гінеколога Центру СНІДу, але й соціальних служб.

Байдалка І.Д.

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

Ураження слизової оболонки ротової порожнини хворих при інфекційних захворюваннях подорожувачів

Актуальність. Початок ХХІ сторіччя супроводжувався суттєвою інтенсифікацією міграційних процесів в Україні. Від моменту здобуття незалежності щорічно зростала кількість наших громадян, які відвідували інші країни. У переліку найпоширеніших країн серед українців для туризму значаться Туреччина, Єгипет, але багато хто надає перевагу екзотичним країнам із тропічним кліматом (Індія, Коморські острови, Маврикій, Сейшельські острови, Мадагаскар, Реюньйон, Бразилія тощо). Україна стала привабливою для іноземців також: щоквартально до 2020 року прибувало до 29 мільйонів громадян інших країн. Ці позитивні соціально-економічні зміни водночас мають і тривожні тенденції, які зумовлені зростанням кількості занесених випадків інфекційних і паразитарних захворювань, у тому числі зумовлених збудниками особливо небезпечних інфекцій, вчасне виявлення яких не завжди можливе.

Мета дослідження: дослідити і проаналізувати прояви інфекційних і паразитарних захворювань із групи «захворювання подорожувачів», що маніфестують ураженнями слизової порожнини рота людини, як один із варіантів виявлення завезених випадків, зумовлених збудниками особливо небезпечних інфекційних (ОНІ) та/або паразитарних захворювань.

Матеріали та методи. Здійснено інформаційний пошук щодо спектра потенційних патогенних біологічних агентів (ПБА), клінічна маніфестація яких супроводжується ураженнями слизової ротової порожнини в різні періоди захворювання. Використано вітчизняні та закордонні інформаційні ресурси за напрямками екосистемного аналізу, біологічної безпеки, тропічних захворювань, хвороб подорожувачів, епідеміології, стоматології.

Результати та обговорення. З огляду на вагомість проблеми низки інфекційних і паразитарних захворювань більшість країн світу має визначені стандарти їх контролю відповідно до національних пріоритетів. Ризики занесення збудників ОНІ з інших територій чи держав означені також з урахуванням небезпеки здійснення біотерористичних атак. Питання раннього виявлення факту занесення ПБА розпрацьовують з урахуванням клінічної маніфестації захворювань, епідеміологічного анамнезу, лабораторної верифікації. На підставі здійсненого нами аналізу першоджерел у групі захворювань подорожувачів до 25 % пацієнтів мають прояви уражень слизової оболонки порожнини рота (СОПР). Так, у хворих на малярію в порожнині рота можуть спостерігатися сколи емалі та зламані зуби (при церебральній малярії) внаслідок нападів фебрильних судом. Висока температура тіла викликає

ксеростомію та обезводнення, клінічними ознаками чого можуть бути сухість у роті, відчуття прилипання язика до піднебіння, труднощі жування, ковтання або мовлення, порушення смакових властивостей, спрага; постійне облизування губ, печія та болючість слизової оболонки порожнини рота, язика. Недостатня кількість слини та пов'язаних із нею імуноглобулінів, електролітів і захисних властивостей може сприяти виникненню дискомфорту, утрудненню прийому їжі, ковтання та підвищує ризик виникнення карієсу. За відсутності лікування ксеростомія збільшує утворення біоплівки в порожнині рота, що викликає захворювання ясен, втрату зубів та ураження карієсом. Тяжка анемія, спричинена малярією, перешкоджає нормальному розвитку еритроцитів, що маніфестує блідістю СОПР, кутовим хейлітом, еритемою, атеротомією СОПР та втратою ниткоподібних і грибоподібних сосочків на тильній стороні язика. Унаслідок імуносупресії можлива *Candida oris*, або нома (гангренозна інфекція порожнини рота, яка уражає вже виснажених та хворих дітей). Супроводжується болючістю в порожнині рота, набряком та локалізованим підвищенням температури, легким утворенням кірок на губах/кутиках рота, кратероподібними виразками СОПР, набряком у порожнині рота. Іншим актуальним ОНІ захворюванням є лихоманка денге, при якій можливі ясенна кровотеча, болючість ясен, СОПР, альвеол м'якого піднебіння, наявність пухирів, утруднене ковтання протягом 10 днів, у тому числі на європейському континенті. У таких хворих на СОПР виявляється ураження з множинними невеликими афтами, ерозіями, хейлітом, що супроводжуються сильним болем, генералізованим гінгівітом та відчуттям печії при розмові, ковтанні, порушенням гігієни порожнини рота, неможливістю пережовувати їжу та втратою смаку. Гарячка, спричинена вірусом Зіка, також може мати симптоми ураження СОПР: екхімози, афтозні та виразкові ураження слизових.

Висновки. Таким чином, з урахуванням значних міграційних потоків із територій і держав африканського, азійського, американського континентів, що розташовані в ареалах циркуляції збудників особливо небезпечних інфекційних і паразитарних захворювань, доцільно використовувати при клінічній діагностиці хвороб подорожувачів диференціальні підходи з урахуванням особливостей уражень СОПР відповідно до епідеміологічного анамнезу.

Білокобила С.О., Рябоконт О.В.,
Рябоконт Ю.Ю.

Запорізький державний медичний університет,
м. Запоріжжя, Україна

Взаємозв'язок серологічного профілю дорослих хворих на кір із розвитком ускладнень

Актуальність. За даними ВООЗ, у 2017–2019 роках у країнах Європи, зокрема і в Україні, було відзначено значне зростання кількості хворих на кір. За перші

шість місяців 2019 року було виявлено майже 90 тис. випадків кору, що більше, ніж за весь 2018 рік, в якому було зафіксовано 84 тис. випадків цієї інфекції. Україна очолила десятку країн, де у 2018 році було зареєстровано найбільшу кількість випадків кору. На сьогодні країни з високим рівнем імунізації населення проти кору залишаються під загрозою епідемічного неблагополуччя, оскільки в них завдяки тривалому періоду планової імунізації відбулася зміна епідеміології кору за рахунок збільшення захворюлих серед дорослого населення. У цих країнах спостерігається зниження вмісту поствакцинальних IgG у дорослих, при цьому можливі наслідки цього явища в період елімінації залишаються недостатньо з'ясованими.

Мета дослідження: з'ясувати взаємозв'язок серологічного профілю в дорослих хворих на кір із розвитком ускладнень.

Матеріали та методи. Під спостереженням були 88 хворих на кір віком від 21 до 53 років, які лікувалися в КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня ЗОР» протягом 2017–2019 рр. Чоловіків було 36, жінок — 52. Діагноз кору встановлювали за критеріями ВООЗ (2013). У 75,0 % дорослих хворих діагноз було підтверджено виявленням IgM до вірусу кору наприкінці першого тижня захворювання, у 25,0 % діагноз «кір» встановлено за клініко-епідеміологічними критеріями. Усі включені в дослідження хворі на кір стверджували про наявність вакцинації проти кору в дитинстві. Для з'ясування наявності вірогідно поствакцинальних антитіл при надходженні до стаціонару визначали IgG до вірусу кору (Vircell Microbiologists, Spain) методом імуноферментного аналізу на базі навчально-лабораторного центру ЗДМУ. Статистична обробка даних виконана в програмі Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J).

Результати. Установлено, що на $4,8 \pm 0,2$ день захворювання 71,6 % хворих були серопозитивні з наявністю IgG до вірусу кору, а 28,4 % хворих мали негативний результат. Серед дорослих хворих на кір переважали пацієнти молодого віку (63,6 %), лише кожен третій пацієнт був юного віку (33,0 %), в поодиноких випадках була зафіксована кір у дорослих середнього віку (3,4 %). Серед серонегативних пацієнтів була найбільша частка ($p < 0,01$) хворих віком від 25 до 44 років, що становила 80,0 % проти 57,1 % серопозитивних пацієнтів. Ускладнення кору розвинулися в 76,1 % дорослих хворих, а їх поява мала взаємозв'язок із серопозитивністю, а саме розвиток ускладнень частіше зафіксовано в серонегативних хворих (92,0 проти 69,8 %, $p < 0,01$). Аналіз спектра ускладнень кору в дорослих показав, що в серонегативних пацієнтів частіше, ніж у хворих із наявністю IgG до вірусу кору, у зазначений термін спостереження розвинулися ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту (68,0 проти 30,2 %, $p < 0,001$), насамперед за рахунок частішого розвитку ураження печінки у вигляді гепатиту (68,0 проти 28,6 %, $p < 0,001$). Порівняння частоти розвитку ускладнень із боку дихальної системи не виявило статистично значущого впливу серопозитивності за IgG до вірусу кору в зазначений термін спостереження ($p > 0,05$). Проте частота розвитку по-

еднання двох та більше ускладнень чітко залежала від наявності IgG до вірусу кору в пацієнтів у зазначений термін спостереження та становила 64,0 % у серонегативних пацієнтів проти 31,7 % у серопозитивних хворих ($p < 0,01$). Порівняння кількісного вмісту IgG до вірусу кору в серопозитивних дорослих хворих на кір показало залежність від розвитку ускладнень. Так, найвищий рівень IgG до вірусу кору, що становив 23,58 [21,87; 26,78] опт.од., зафіксовано в пацієнтів, які мали неускладнений перебіг кору. У серопозитивних дорослих хворих на кір, що ускладнився гепатитом, вміст IgG до вірусу кору був статистично значуще нижчим та становив 18,67 [15,02; 24,05] опт.од. ($p = 0,004$), ніж у пацієнтів із неускладненим перебігом кору. Така ж закономірність встановлена й при розвитку пневмонії, а саме в цих хворих рівень IgG до вірусу кору становив 16,80 [14,68; 20,26] опт.од. ($p = 0,0002$) порівняно з хворими з неускладненим перебігом. Кореляційний аналіз підтвердив взаємозв'язок вмісту IgG до вірусу кору з гематологічними параметрами, які відображають тяжкість перебігу та розвиток ускладнень захворювання, а саме вміст IgG до вірусу кору мав прямий корелятивний зв'язок із вмістом тромбоцитів ($r = +0,32$, $p < 0,05$) та відносною кількістю лімфоцитів ($r = +0,46$, $p < 0,05$), а також обернений зв'язок з активністю АлАТ у сироватці крові ($r = -0,45$, $p < 0,05$) та відсотком палочкоядерних лейкоцитів ($r = -0,36$, $p < 0,05$).

Висновки. У дорослих хворих на кір на $4,8 \pm 0,2$ день захворювання серопозитивність із наявністю IgG до вірусу кору відзначається в 71,6 % випадків. Ускладнення вірогідно частіше розвиваються в серонегативних, ніж у серопозитивних пацієнтів (92,0 проти 69,8 %, $p < 0,01$), а розвиток пневмонії ($p < 0,01$) та гепатиту ($p < 0,01$) асоціюється з найнижчим рівнем IgG до вірусу кору в крові.

Бодня І.П.

Харківський національний медичний університет
МОЗ України, м. Харків, Україна

Фагоцитуючі клітини та їх роль при протозоозах

Імунологічні механізми відіграють важливу роль у патогенезі паразитарних хвороб людини. Особливе місце серед них належить процесам фагоцитозу. Розрізняють дві основні категорії фагоцитів — мононуклеарні та полінуклеарні. Основу полінуклеарів становлять нейтрофільні гранулоцити (НГ) (внесок еозинофілів та базофілів у загальний фагоцитарний потенціал незначний). Мононуклеари відокремлені в систему мононуклеарних фагоцитів й об'єднують моноцити (Мц) кісткового мозку та крові, вільні та фіксовані тканинні макрофаги (Мф). Процес фагоцитозу — це система послідовних, взаємопов'язаних та взаємообумовлених стадій. Фагоцит поглинає чужорідний матеріал тоді, коли останній вкритий опсонінами — молекулами, які сприяють прилипанню мікроорганізму або чужих клітин до фагоцитів і готують їх до поглинання. Найефек-

тивнішими опсонінами є цитофільні антитіла, які належать до підкласів IgG1, IgG3. Подібно до специфічних антитіл працює C3-комплемент. Крім знищення мікроорганізмів, опсонізація сприяє вилученню продуктів тканинного розпаду, руйнуванню малігнізованих клітин, елімінації антигенів, які міцно пов'язані з базальними мембранами та іншими тканинними структурами. Процес опсонізації супроводжується реакціями в різноманітних системах гомеостазу, що призводить до гіперпродукції біологічно активних речовин, які прямо чи опосередковано впливають на клітинну реактивність. При ураженні кишковими найпростішими, у тому числі бластоцистозі, Мф виконують значно складніші функції, ніж нейтрофілоцити. Результат взаємодії між Мф та чужорідним агентом може бути різним. Зокрема, фагоцит може знищити найпростіші, і тоді в його цитоплазмі зберігаються зруйновані фрагменти, але здебільшого Мф і найпростіші (бластоцисти) живуть у симбіозі. Таке існування патогенних мікроорганізмів в організмі людини можливе завдяки реалізації еволюційно набутих механізмів уникнення, пригнічення чи руйнування захисних пристосувань організму хазяїна. На відміну від НГ, які гинуть у міру наповнення перетравленими залишками, Мф продовжують фагоцитувати, перетравлювати, вивергувати залишки. У деяких випадках, коли фагоцитований матеріал неможливо перетравити, певна частина Мф трансформуються в «гігантські клітини» Пирогова — Лангханса, які є «пастками» для цих патогенів. В імуногенезі Мф посів своє законне місце як антигенперероблена (процесуюча) та антигенпредставляюча (презентуюча) клітина. Відомо, що одна з форм алергії — гіперчутливість сповільненого типу, що має місце при паразитарних хворобах, реалізується у взаємодії Т-лімфоцитів (Т-Лф) та Мф. Оскільки Т-Лф повинні взаємодіяти з клітинами, які містять паразити, то впізнають Лф-антиген тільки в тому разі, коли він експресований на поверхні клітини в комплексі з поверхневим маркером. Ці клітинні маркери належать до найважливішої групи молекул, які називаються головним комплексом гістосумісності (МНС, від англ. Major histocompatibility complex). Макрофагам властива поліфункціональність у регуляції багатьох систем організму. Їх імунорегуляторні можливості реалізуються шляхом продукції і секреції цитокінів. Завдяки цьому цитокіни модулюють властивості й активність Мф, а Мф контролюють роботу цитокінової регуляторної мережі. Серед основних цитокінзалежних функцій моноцитів/макрофагів виділяють такі: гемопоетичну, імуностимулюючу, прозапальну, імуносупресивну та протизапальну. Зараз є чимало повідомлень про те, що фагоцитуючі клітини (ФК) очолюють одну з провідних низок протипаразитарного захисту організму. Макрофагальні цитокіни беруть участь у неспецифічному ланцюгу протипаразитарного захисту організму. Так, цитокіни IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8 сприяють хемотаксису клітин запалення, збільшують їх адгезивність до ендотелію капілярів, оточуючих місце проникнення патогена, активують мікробіцидність і цитотоксичність Мф і лейкоцитів, перешкоджають поширенню збудника хвороби в організмі шляхом тромбування капілярів,

підвищують температуру тіла, зменшують поріг реактивності центральної нервової системи, викликають продукцію гострофазних білків, активують гормони гіпоталамо-гіпофізарної системи, сприяють неоваскуляризації й утворенню рубцевої тканини. Установлено, що TNF- α та IFN- γ , які синтезують природні кілери під впливом моноцитів/макрофагів, при захворюваннях із внутрішньоклітинною персистенцією найпростіших (малярія, токсоплазмоз) відіграють провідну роль у їх елімінації. Аналіз макрофагальних цитокінів при різних експериментальних інфекціях, у тому числі і при деяких паразитарних, дав можливість припустити, що мікроорганізми, які викликають хронічні інфекції із супутньою внутрішньоклітинною персистенцією збудників, індукують у заражених Мф синтез down-регулюючих цитокінів, тобто пригнічуючих клітинний імунітет. Але невідомо, як працюють фагоцитуючі клітини при кишкових найпростіших, зокрема при бластоцистозі. Отже, фагоцитуючі клітини відіграють одну з провідних ролей у клітинній взаємодії, переробці та наданні антигена при ураженні найпростішими. Усі різноманітні зміни в стані систем гуморально-клітинної регуляції первинно є реакціями захисту, адаптації чи компенсації, але водночас перебіг та завершення захворювання багато в чому залежать від синтезу, дії мікробіцидних та цитотоксичних факторів фагоцитів.

Бодня К.І., Скорик Л.І., Потапова Л.М.

*Харківська медична академія післядипломної освіти
МОЗ України, м. Харків, Україна*

Вивчення стану ураженості комарів мікрофіліаріями *D. repens* у Харківській області

Актуальність. Останнім часом в Україні все більшу актуальність набуває проблема трансмісивного гельмінтозу — дирофіліаріозу. Дирофіліаріози — тканеві зоонозні гельмінтози, для яких характерна трансмісивна передача, повільний розвиток, тривалий перебіг та вогнищева поширеність. Вони ендемічні не тільки для територій із теплим та вологим кліматом, але і для багатьох країн із помірним кліматом. Головними чинниками, які впливають на виникнення і поширення дирофіліаріозів у зоні помірного клімату, є: зміна соціально-економічних умов; збільшення чисельності бродячих собак та котів; міграція диких м'ясоїдних тварин, яка не контролюється; зміна екологічних умов та збільшення чисельності комарів; потепління клімату, що сприяє більш швидкому дозріванню інвазійних личинок у переносниках та обороту інвазії в природі; соціальні фактори, які сприяють передачі інвазії протягом всього року «підвальними» популяціями комарів роду *Culex*. На території України зустрічається єдиний трансмісивний гельмінтоз, що спричиняє захворювання людей, — дирофіліаріоз, збудником якого є *Dirofilaria repens* (Raillet et Henry, 1911). Останнім часом можна спостерігати тенденцію до наростання публікацій про дирофіліаріози, що може бути пов'язане з по-

ліпшенням діагностики, збільшенням числа випадків (через відносно потепління клімату й активізацію переносників).

Мета дослідження: проаналізувати сучасну ситуацію з дирофіляріозу в Харківській області.

Матеріали та методи. Нами були проаналізовані епідеміологічні карти хворих на дирофіляріоз, зареєстрований на території Харківської області з 2013 до 2020 р. Дирофілярії — живородні і дуже плідні паразити. За добу вони виділяють у кров близько 5 тисяч личинок розміром 300–320 мкм у довжину і 6,8 мкм у ширину. Личинки дирофілярій — мікрофілярії циркулюють по кровоносних і лімфатичних судинах, тому можуть проникати в будь-які органи і тканини, спричиняючи різну патологію. Вони можуть передаватися внутрішньоутробно від матері плоду. Людина заражається на дирофіляріоз тільки при укусі кровосисних комах, в основному комарів. Безпосередньо від собак і котів людина не заражається. На сьогодні дирофіляріоз собак реєструється в м. Києві, Київській області, м. Одесі, а також у м. Харкові і м. Полтаві. Проблема дирофіляріозу для України на сьогодні є актуальною, оскільки серед собак захворювання приймає характер ензоотії (тобто епідемії, яка спостерігається серед різних видів тварин). Тому гостро встає питання про способи профілактики дирофіляріозу як у тварин, так і в людей. Для території Харківської області дирофіляріоз — природно-вогнищеве захворювання місцевого характеру. Ентомологічний моніторинг у складі вивчення природного вогнищу був проведений у Дергачівському районі Харківської області.

Результати. У природних вогнищах (у радіусі 3 км) комарі зустрічалися в усіх біотопах. Основними біотопами, де вивчалися комарі, були: змішаний, листовий, сосновий ліси та пойменний луг. При проведенні обліків чисельності в різних біотопах загальна активність кровосисних комарів спостерігалася з кінця квітня — початку травня до кінця жовтня, тобто протягом п'яти-шести місяців. Зростання чисельності залежно від погодних умов було виражено двома піками. Перший пік чисельності припадав на травень, другий — на липень. Частота нападу кровососів залежить від ступеня їх активності та чисельності. Якщо у 2009–2011 рр. середньосезонний показник перевищували комарі р. *Anopheles*, то починаючи з 2015 року перевищують середньосезонний показник комарі р. *Aedes*. На інтенсифікацію епідеміологічного процесу з дирофіляріозу в Дергачівському районі впливає наявність 148 водоймищ (1669 га), де й відбувається виплід комарів — основних переносників дирофіляріозу. При вивченні видового складу комарів було встановлено, що для Дергачівського району найбільш поширеними є три види: домінантним видом є *Aedes* — 37,4 %, *Culex* — 33,2 %, *Anopheles* — 29,4 %. Збір імаго комарів проводився стандартним методом (20-хвилинний облік на собі) за загальноприйнятою методикою. Усі зібрані комарі доставлялися в паразитологічну лабораторію ДУ «Харківський обласний лабораторний центр МОЗ України» для дослідження на мікрофілярії. Найбільша ураженість мікрофіляріями була виявлена

в комарів р. *Culex*, *Aedes*, що ще раз доводить специфічність комарів, яка підтверджується ентомологічним обстеженням методом розтину комарів із метою виявлення мікрофілярій *D. repens*. Наявність у природі комарів, що уражені мікрофіляріями, свідчить про існування природного вогнища інфекції в конкретному біотопі населеного пункту району. Одним із факторів, що приводить до росту захворювання населення на дирофіляріоз, є збільшення чисельності безпритульних собак, іноді котів — основного джерела інвазії. У районі випадки дирофіляріозу реєструвалися спорадично в смт. Мала Данилівка, смт. Козача Лопань, Дергачі.

Висновки. Отже, ризик ураження на дирофіляріоз для населення Дергачівського району Харківської області збільшується, тому що існують всі необхідні для цього передумови: наявність значної кількості основного джерела інвазії — собак (свійських і безпритульних), що потребує вивчення та вірогідної оцінки їх небезпеки в поширенні дирофіляріозу; збільшення популяції комарів, що зумовлене недостатнім обсягом деларваційних заходів на водоймищах району.

Бочаров В.М.

*Одеський національний медичний університет,
м. Одеса, Україна*

Клінічний випадок гідатидозного ехінококозу печінки

Паразитарні захворювання, за даними ВООЗ, більше ніж у 32 % випадків є причинами смертей. Ехінококоз є одним із найбільш небезпечних зооантропогельмінтозів. Ендемічними регіонами поширення ехінококозу є: Південна Америка; Середземноморський регіон, що включає Північну Африку, Іспанію, Португалію, Туреччину; Близький Схід; Центральна Азія, регіони Китаю, деякі регіони Великобританії. В Україні, за санітарно-епідеміологічними даними, відзначається неухильне зростання захворюваності на ехінококоз. У 2019 році зареєстровано 9 випадків, а у 2020 році — 13 випадків. У більшості спостережень за допомогою сучасних методів дослідження (УЗД, КТ, імунологічні методи) можна встановити вірогідний діагноз гідатидозного ехінококозу. На користь даного діагнозу свідчать специфічні імунологічні дослідження і проживання хворого в ендемічному з ехінококозу регіоні. Ефективність ультразвукового дослідження в діагностиці ехінококозу загальноновизнана. Точність дослідження коливається в межах 85–95 %. Комп'ютерна томографія дозволяє визначити топографічну локалізацію вогнища, зв'язок його з великими судинами, а також обрати найбільш раціональний доступ до порожнини кісти. При гідатидозному ехінококозі є абсолютні показання до хірургічного лікування. Хіміотерапія з використанням бензimidазолу (албендазол і мебендазол) і PAIR (пункція, аспірація, ін'єкція, реаспірація) рекомендовані як альтернативне лікування, особливо для пацієнтів із протипоказаннями для оперативного втручання. Хірургічний метод загальноновизнано основним у лікуванні ехінококозу.

Наводимо клінічний випадок ехінококозу, діагностований при зверненні на консультацію, у хлопчика 9 років. Основна скарга — на нудоту в денні та вечірні години. З анамнезу відомо, що протягом двох років у дитини спостерігаються диспептичні розлади у вигляді нудоти, болю в животі, періодичних одноразових випадків діареї, а також проявів алергічних реакцій, кропивниці, набряку Квінке. З анамнезу життя відомо, що дитина народилася в строк, із добрими фізичними показниками, щеплена за віком, із перенесених захворювань — сезонні простудні захворювання. Так само відомо, що проживає в приватному будинку, каналізацією та водопостачанням будинок оснащений, є домашня тварина — собака, з яким дитина проводить вільний час. Тварину щеплено, харчується сирими субпродуктами великої рогатої худоби. При огляді хлопчика: в проєкції печінки пальпується помірно щільне безболісне утворення по середньоключичній лінії. Відзначається збільшення печінки на 2,0 см, селезінка не збільшена, болючість при пальпації в надчеревній ділянці помірно інтенсивності. Пацієнт був направлений на КТ-дослідження органів черевної та грудної порожнини. Висновок дослідження: множинні ехінококові кісти печінки черевної порожнини. Вогнищевих й інфільтративних змін грудної порожнини не визначається. Під час дослідження методом ІФА встановлено збільшення титру антитіл IgG і IgM до ехінококу (результат). Установлено діагноз: гідативний ехінококоз печінки, неускладнений перебіг. Хворий направлений у хірургічне відділення обласної дитячої лікарні для оперативного лікування. Проведена операція в плановому порядку під внутрішньовенним наркозом — ехінококтомія. Інтраопераційно у II–IV сегментах виявлені і вилучені ехінококові кісти розміром: $5 \times 3 \times 3$; $7 \times 4 \times 3$ і $1,5 \times 1 \times 1$ см відповідно. Післяопераційний період проходив без ускладнень. Призначений ворміл по 1 таблетці (400 мг) 2 рази на день протягом 28 днів, 3 курси з перервами в 14 днів. На сьогодні при проведенні контрольних досліджень КТ без об'ємних утворень черевної порожнини, рівень титру антитіл IgG знизився в 4 рази, а рівень IgM у межах норми.

Таким чином, відмічається низький рівень настороженості з боку медичної спільноти до випадків рідкісних гельмінтозів у дорослих та дітей.

Будаєва І.В.¹, Литвин К.Ю.¹, Галущенко С.А.¹, Якуніна О.М.¹, Якімова С.В.²

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

² Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 21 ім. проф. Є.Г. Попкової» Дніпровської міської ради, м. Дніпро, Україна

Особливості сучасного перебігу вітряної віспи

Актуальність. Вітряна віспа значно поширена у всьому світі і за кількістю зареєстрованих захворювань посідає третє місце після грипу та інших гострих

респіраторних інфекцій. Щорічно в світі реєструється близько 90 млн випадків вітряної віспи. У країнах, де вакцинація проти вітряної віспи рекомендована в дитячому віці, показники захворюваності і госпіталізації значно знизились (Gershon A.A. et al., 2015). Майже 100% сприйнятливість до цієї інфекції за відсутності планової імунізації в нашій країні призводить до високої захворюваності. За даними Центру громадського здоров'я МОЗ, в Україні щороку реєструють до 200 000 випадків вітряної віспи, що обумовлює сучасну актуальність цієї хвороби. Відносно нетяжкий перебіг, низька летальність (близько 2 на 100 тис. випадків) були тривалий час причиною спокійного ставлення до цієї інфекції. Але сучасні клінічні спостереження за цією хворобою дозволяють стверджувати про появу деяких особливостей перебігу. Так, наприклад, такі тяжкі ускладнення, як пневмонія та енцефаліт, на сьогодні спостерігаються рідко: 1 на 50 випадків — для пневмонії і 1 на 4000 випадків вітряної віспи — для енцефаліту, що переважно проявляється церебральною атаксією. Останнім часом (2015–2019 рр.) спостерігалось чергове збільшення захворюваності на вітряну віспу, переважно серед молодих дорослих осіб.

Мета роботи: на підставі клінічного аналізу випадків вітряної віспи в госпіталізованих пацієнтів виявити особливості перебігу хвороби на сучасному етапі.

Матеріали та методи. Під наглядом перебували 128 пацієнтів із діагнозом «вітряна віспа», які отримували лікування в Дніпропетровській міській лікарні № 21 ім. проф. Є.Г. Попкової (інфекційній) у 2018–2019 рр.

Результати та обговорення. Серед 128 госпіталізованих із діагнозом «вітряна віспа» хворих переважали дорослі особи — 77 (60,1 %), середній вік яких становив $24,5 \pm 0,28$ року, більшість становили чоловіки — 49 (63,6 %). Дітей віком від 1 місяця до 18 років було 43 (39,9 %), серед них 23 (53,5 %) — хлопчики. У переважної більшості хворих (120 — 93,8 %) вітряна віспа перебігала в типовій, везикулярній формі, у решти (8 осіб — 6,2 %) діагностовані атипові форми: пустульозна — у 7 (5,4 %) і бульозна — у 1 (0,8 %). Спостерігалась характерна зимово-весняна сезонність захворюваності. Максимальна частота звернень (117 — 92,1 %) зареєстрована з грудня по квітень. Медіана інкубаційного періоду становила 15,4 (IQR — 11,0–21,0) дня. Переважали легка та середньотяжка форми захворювання — відповідно 47 (36,7 %) та 65 (50,8 %). Аналіз «сучасної» вітряної віспи в госпіталізованих пацієнтів показав наявність повторних епізодів типової форми хвороби, які спостерігались у 5 (2,4 %) випадках. Інтервал між епізодами вітряної віспи становив від 3 до 10 років. Ще однією особливістю перебігу вітряної віспи в означений період було приєднання в 5 госпіталізованих дітей скарлатиноподібного висипу у вигляді яскравої дрібнокрапчастої та дрібнопапульозної екзантеми на гіперемованому фоні шкіри. Термін виникнення такої екзантеми був різним: за 1–2 доби до появи або через 1–3 доби після появи везикулярного висипу, характерного для VZV-інфекції. У двох із таких пацієнтів спостерігалась ще і помірна кількість пустул. Скарлатиноподібний висип регресував раніше герпе-

тичного — через 1–3 доби, без лущення та пігментації, його поява не призводила до обтяження клінічного перебігу хвороби та розвитку ускладнень. Медикаментозна терапія включала антипіретики (ацетамінофен), при тяжких формах призначався ацикловір, при проявах бактеріальної інфекції призначалися антибіотики (амінопеніциліни, макроліди, цефалоспорины 2–3-го покоління). Для діагностики можливої стрептококової інфекції нами було проведено дослідження на наявність антистрептолізину О у 11 хворих на 3–4-му тижнях після перенесеної VZV-інфекції. У всіх обстежених пацієнтів результат виявився негативним. У рутинній практиці визначитися в етіології скарлатиноподібної екзантеми на фоні VZV-інфекції складно. За літературними даними, подібна скарлатиноподібна екзантема може бути обумовленою приєднанням інфекції, що викликана *Staphylococcus aureus*. Цей збудник здатний виділяти токсин-ексfolіатин, дія якого призводить до місцевого розширення судин, що, зі свого боку, сприяє виникненню висипу. Дослідження показало, що при поєднанні вказаних варіантів висипу у хворих на вітряну віспу спостерігалась наявність абсолютного чи відносного нейтрофілозу. У 29 (22,7 %) пацієнтів із вітряною віспою, у тому числі і без скарлатиноподібної екзантеми, із ротоглотки та носоглотки було виділено бактеріологічну культуру *Staphylococcus aureus*.

Висновки. Висока захворюваність на вітряну віспу серед працездатних молодих дорослих осіб визначає потребу в профілактичній вакцинації проти VZV-інфекції як дітей, так і дорослих. На сучасному етапі вітряна віспа переважно зберігає свої традиційні клінічні ознаки, проте в окремих випадках має деякі особливості перебігу, а саме приєднання скарлатиноподібного висипу внаслідок можливого коінфікування *Staphylococcus aureus*, що змушує розглядати питання призначення антибіотиків. Спостерігаються повторні випадки типової форми вітряної віспи, причини виникнення яких потребують подальшого детального вивчення.

Верба Н.В.

Одеський національний медичний університет,
м. Одеса, Україна

Вплив комплексного лікування на показники перекисного окислення ліпідів та перебіг фібротичних процесів у печінці хворих на хронічний гепатит С

Актуальність. Єдиної схеми щодо лікування нон-респондерів із хронічним гепатитом С (ХГС) досі не існує. Саме в цієї частки хворих необхідно знайти такий спосіб комплексного лікування, який би мав вплив на основні низки патогенезу ХГС. Так, необхідно використовувати препарати для підвищення стійкості гепатоцитів до продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), індукованого впливом вірусу гепатиту С (HCV), а також перешкоджати утворенню фібронектину та колагену, що гальмує процес розвитку цирозу печінки.

Мета дослідження: вивчити показники ПОЛ та активність процесів фіброзоутворення у хворих на ХГС під впливом комплексного лікування.

Матеріали та методи. Обстежено 64 хворих на ХГС з ознаками помірно вираженого фіброзу печінки (ФП). Залежно від способу лікування хворі розподілені на 2 групи: 32 хворих I групи використовували лікування софгеном-Л по 1 таблетці один раз на добу протягом 12 тижнів; 32 хворих II групи отримували софген-Л по 1 таблетці один раз на добу протягом 12 тижнів, а також метадоксин у дозі 0,5 г двічі на добу протягом 12 тижнів, упродовж наступних 12 тижнів по 0,5 г один раз на добу. Діагноз ХГС встановлювали, враховуючи клініко-епідеміологічні дані, виявлення в сироватці крові хворих специфічних антитіл методом ІФА та РНК HCV за допомогою ПЛР. Ступінь вираженості процесів фіброзоутворення в печінці вивчали методом FibroScan. Оцінку показників ПОЛ визначали за концентрацією малонового діальдегіду (МДА) за методом І.Д. Стальної та дієнових кон'югатів (ДК) за методом І.Д. Стальної та Т.Г. Гаришвілі в сироватці крові та еритроцитах.

Результати та обговорення. У хворих I групи відбувалось прогресування ФП, про що свідчило збільшення кількості хворих з ознаками вираженого ФП та цирозу печінки в стадії компенсації, тоді як у II групі була позитивна динаміка. Так, при обстеженні через 12 місяців у I групі ознаки вираженого ФП діагностовано у 12 (37,5 %) хворих, а цироз печінки розвивався у 2 (3,25 %) хворих. У II групі ознаки помірно вираженого ФП діагностовано через 12 місяців у 28 (87,5 %) хворих, а у 4 (12,5 %) хворих відбувалось припинення прогресування ФП і виявлені ознаки слабковираженого ФП, тоді як цироз печінки не розвивався. Активність процесів ПОЛ знижувалась у хворих I та II групи, проте нормалізація відбувалась лише у хворих II групи. Так, рівень МДА у сироватці та еритроцитах при зверненні перевищував фізіологічні показники в 1,8 та 2,3 раза відповідно. При визначенні концентрації цього продукту в сироватці та еритроцитах крові через 4 тижні у хворих I групи вона була більшою, ніж у здорових осіб, у 1,8 та 2,5 раза відповідно, у хворих II групи — у 1,4 та 1,5 раза відповідно. При обстеженні хворих через 12 тижнів у II групі відмічали нормалізацію рівня МДА як у сироватці, так і в еритроцитах. Таку ж тенденцію мали зміни концентрації ДК у сироватці й еритроцитах крові. При первинному обстеженні виявлено збільшення концентрації ДК у сироватці та еритроцитах крові в 1,4 та 1,7 раза відповідно. Під час повторного обстеження хворих I та II групи через 4 тижні концентрація ДК у сироватці й еритроцитах була більшою, ніж у здорових осіб, у 1,4 та 1,1 раза відповідно. Нормалізація вмісту ДК відбувалась лише у хворих II групи, які отримували антиоксидант метадоксин, тоді як у I групі ДК продовжував бути більшим, ніж у здорових осіб. Так, при обстеженні через 12 тижнів рівень ДК перевищував такий у здорових осіб у 1,4 раза в сироватці та еритроцитах, через 24 тижні — у 1,4 раза в сироватці та 1,3 раза в еритроцитах, через 6 місяців — у 1,4 раза в сироватці й у 1,2 раза в еритроцитах, через 12 місяців — у 1,4 раза в сироватці та 1,3 раза в еритроцитах. Тобто при призначенні комплексного лікуван-

ня відбувалось значне зниження активності процесів ПОЛ на 4-му та 12-му тижнях від початку лікування з подальшою нормалізацією показників на 24-му тижні, тоді як у хворих, які отримували лише ПБТ, активність процесів ПОЛ залишалась на високому рівні протягом 12 місяців спостереження. Таким чином, призначене лікування мало виражену антифібротичну дію, оскільки при обстеженні хворих через 12 місяців не розвивався цироз печінки. Під впливом комплексного лікування софгеном-Л і метадоксином значно знижувалась активність процесів ПОЛ. Це підтверджувалось зменшенням рівня продуктів ПОЛ у сироватці й еритроцитах крові хворих на ХГС у 2 рази і більше на 12-му тижні лікування та його нормальних показників через 12 місяців від початку лікування. У сироватці та еритроцитах крові хворих І групи, які отримували лише софген-Л, активність процесів ПОЛ зберігалась на високому рівні — вміст продуктів ПОЛ — МДА і ДК перевищував показники в здорових осіб.

Висновки. Отже, застосування метадоксину є патогенетично обґрунтованим, сприяє відновленню рівноваги в системі ПОЛ/АОС, призводить до припинення прогресування процесів фіброзоутворення в печінці хворих на ХГС.

Виноград Н.О., Шуль У.А.

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

Москітні гарячки як актуальна проблема для України

Актуальність. Гарячка Тоскана і сицилійська гарячка — ендемічні арбовірусні захворювання з трансмісивним механізмом передачі, збудники яких належать до роду *Phlebovirus* родини *Phenuiviridae*. Вірус сицилійської гарячки вперше був виявлений в Італії (Палермо, Сицилія) під час Другої світової війни в 1943 році, коли виник спалах невідомої хвороби серед військовослужбовців. Серокомплекс збудника включає три серологічні види: *Dashli phlebovirus*, *Toros phlebovirus* та *Sicilian phlebovirus*. Основними специфічними векторами є москити *Phlebotomus papatasi* (Marklewitz M. et al., 2019). Специфічними векторами вірусу гарячки Тоскана, який був вперше виділений в Італії в 1971 році, є москити роду *Phlebotomus*, серед яких найбільш епідеміологічно значущу роль відіграють *P. perfiliewi* та *P. perniciosus*, хоча вірус також був виділений з інших видів, зокрема *P. longicuspis*, *P. sergenti*, *P. zapostavljen* та *Sergentomyia minuta* (Remi N. Charrel, 2014). Територія України є сприятливою для формування і довготривалого існування природних вогнищ низки трансмісивних арбовірусних захворювань. Процеси глобалізації активно впливають на поширення нових патогенних інфекційних агентів, у тому числі збудників москітних гарячок, які відносять до так званих гарячок подорожувальників. Упродовж тривалого часу циркуляція збудників москітних гарячок географічно була обмежена Італією та Португалією, але останнім часом вірус стрімко по-

ширився серед середземноморських країн. За філогенетичними особливостями вірус гарячки Тоскана поділяється на три типи: тип А (італійський тип, здебільшого поширений в Італії, Франції, Алжирі, Тунісі, Туреччині), тип В (іспанський тип, циркулює в Іспанії, Франції, Португалії, Марокко, Туреччині) та тип С (у Хорватії, Греції) (Tetsuro Ikegami, 2020; Ayhan N. et al., 2020). Територією, куди спрямовані потужні міграційні процеси з України/в Україну (як трудові, так і рекреаційні) упродовж останніх років, є Середземномор'я. Великі потоки переміщення громадян із метою працевлаштування чи відпочинку в цю ендемічну зону з москітних гарячок підвищують ризики завезення збудників гарячок Тоскана і сицилійської гарячки інфікованими людьми та/або інтродукцією заражених москітів на територію України.

Мета дослідження: оцінити актуальність і ризики формування ареалів поширення москітних гарячок на території України внаслідок впливу кліматичних змін та антропогенних факторів, у тому числі міграційних процесів людей і векторів-москітів.

Матеріали та методи. Аналіз літературних джерел та інтернет-ресурсу; аналітичний прийом комплексного епідеміологічного методу дослідження; імунохроматографічний серологічний метод із дослідженням сироваток крові хворих на сезонні гарячкові стани.

Результати та обговорення. На першому етапі за стандартами госпітального нагляду з використанням серологічного методу здійснено обстеження на москітні гарячки хворих із синдромальними комплексами, що не виключали ці захворювання. З огляду на відсутність патогномонічних симптомів під час госпітального нагляду брали до уваги клініко-епідеміологічні характеристики москітних гарячок. Інкубаційний період гарячки Тоскана становить 3–7 днів, а сицилійської гарячки — 3–5 днів. Клінічно гарячка Тоскана характеризується різким початком, лихоманкою, вираженим головним болем, міалгією, нудотою та різними неврологічними симптомами, пов'язаними з ураженням центральної нервової системи (ЦНС) (менінгітом або менінгоенцефалітом). Значна частка серед захворілих на ендемічних територіях має безсимптомний перебіг (Cusi M.G. et al., 2016). У Центральній Італії щорічно близько 52 % дорослих хворих, госпіталізованих із симптомами ураження ЦНС, інфіковані вірусом гарячки Тоскана, а серед дітей — у 40 % випадків (Cusi M.G. et al., 2016). Сицилійська гарячка клінічно маніфестує триденною лихоманкою, що супроводжується різким початком, вираженим головним болем, міалгіями, світлобоязню, ретроорбітальним болем та нудотою (Ahmed A. et al., 2011). У групі обстежених 52 пацієнтів було серологічно верифіковано 5 випадків захворювань на сицилійську гарячку і 3 — на гарячку Тоскана. За епідеміологічним анамнезом по троє хворих із кожної групи за 1–5 днів до клінічної маніфестації повернулися в Україну з Греції (2), Хорватії (2), Чорногорії (1) та Італії (1), що дозволило визначити ці випадки як занесені екзотичні інфекційні захворювання. У двох випадках сицилійської гарячки в анамнезі були відсутні дані про перебування хворих поза місцем постійного проживання у період максимального інкубаційного періоду. Це дозволило висунути гіпотезу про

існування ендемічних вогнищ москітних гарячок на території нашої держави. На другому етапі було здійснено оцінювання регіонів України з метою визначення потенційних територій ризику поширення збудників флєботомних гарячок. Аналіз базувався на структурі паразитарних систем, ефективних температурах довкілля, тривалості сезонів ризику зараження. Було враховано, що сезонний розподіл захворюваності на москітні гарячки припадає на теплі місяці (травень — жовтень), що обумовлено життєвим циклом та періодом активності переносників. Також брали до уваги, що на щільність популяції москітів роду *Phlebotomus* прямо впливають сезонні зміни температури та опадів. Територіями ризику були визначені Херсонська, Одеська, Миколаївська, а також Закарпатська області.

Висновки. Москітні гарячки є актуальною проблемою подорожуючих, що вимагає подальшого вивчення. Кліматичні зміни та активні міграційні процеси значно підвищують ризики занесення збудників москітних гарячок та формування ареалів їх поширення на території України.

Воробйова Н.В., Усачова О.В.

Запорізький державний медичний університет,
м. Запоріжжя, Україна

Динамічні зміни метаболітів кишкової мікрофлори як показник стану мікробіоценозу кишечника в дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією

Актуальність. Ротавірусна інфекція (РВІ) щороку спричиняє близько 450 000 смертей у дітей до 5 років та ще мільйони госпіталізацій. Через високу поширеність та переважно тяжкий перебіг даної інфекції в дітей раннього віку виникає необхідність поглибленого вивчення її патогенетичних механізмів. Доведено, що метаболічна активність кишкової мікробіоти може виступати важливою складовою патогенезу РВІ.

Мета: вивчити динамічні зміни стану мікробіоценозу кишечника при ротавірусній інфекції в дітей раннього віку шляхом визначення загального пулу та концентрації окремих коротколанцюгових жирних кислот (КЖК) як основного індикатора стану кишкової мікрофлори.

Матеріали та методи. У дослідження увійшли 60 дітей віком 1–24 міс. на грудному вигодовуванні з ротавірусною інфекцією, які становили основну групу спостереження, та 30 здорових дітей, репрезентативних за віком та статтю, що увійшли до групи порівняння. Усі діти основної групи були госпіталізовані до дитячого кишкового відділення КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР (головний лікар — Шинкаренко В.Л.), де проходили стаціонарне лікування, протягом перших двох діб від появи симптомів хвороби. Визначення антигенів ротавірусу у фекаліях проводили імунохроматографічним методом за допомогою тест-систем CITO TEST ROTA. Окрім загальноклінічного обстеження, всім дітям

основної групи тричі в динаміці хвороби (на 2-гу — 3-тю, 5-ту, 10-ту добу) та дітям групи порівняння одноразово проводили визначення концентрації основних метаболітів кишкової мікрофлори — КЖК (оцтової, пропіонової та масляної). Концентрації КЖК у фекаліях визначали методом рідинної хроматографії з використанням високоефективної рідинної хроматографічної системи із маспектрометричною детекцією (ВЕРХ-МС). Статистичну обробку даних здійснювали з використанням сформованої бази даних пацієнтів у програмі Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Нормальність розподілу визначалася з використанням W-критерію Шапіро — Уїлка. Через відхилення від нормального закону розподілення для аналізу даних застосовували непараметричні статистичні методи. Кількісні значення виражали у вигляді медіани (Me) та міжквартильного інтервалу (IQR: Q25–Q75). Вірогідність різниці показників у двох незалежних групах визначали за допомогою U-критерію Манна — Уїтні, у залежних групах — критерію Вілкоксона.

Результати та обговорення. Аналіз результатів дослідження показав значне пригнічення метаболічної активності кишкової мікрофлори в гострий період РВІ. Так, у перші дні хвороби спостерігалось вірогідне зниження загальної концентрації КЖК — 324,48 [251,63; 590,39] мкмоль/л порівняно з 978,60 [681,83; 1286,05] мкмоль/л у здорових дітей відповідного віку ($p < 0,05$) із незначним підвищенням їх рівня в розпал хвороби (на 5-ту добу) до 448,02 [218,54; 651,52] мкмоль/л ($p < 0,05$ відносно групи порівняння). Лише в період реконвалесценції загальний пул КЖК вірогідно збільшувався майже у 2 та 1,5 рази відносно 2-ї та 5-ї доби хвороби до 619,82 [344,60; 769,93] мкмоль/л ($p < 0,05$), проте не досягаючи рівня здорових дітей ($p < 0,05$ відносно групи порівняння). Аналіз концентрації окремих КЖК показав статистично значуще зниження рівня кожної з них порівняно зі здоровими дітьми. Так, концентрація оцтової кислоти, яка є основним метаболітом кишкової мікрофлори, становлячи 83,38 % від кількості всіх КЖК у здорових дітей раннього віку, у гострий період РВІ знижувалася більше ніж удвічі — до 315,34 [233,59; 574,37] мкмоль/л та 396,02 [209,18; 611,68] мкмоль/л на 3-тю та 5-ту добу хвороби відповідно відносно рівня здорових дітей — 861,17 [606,26; 993,61] мкмоль/л ($p < 0,05$), підвищуючись у 1,8 рази на 10-ту добу РВІ — до 569,36 [308,14; 749,00] мкмоль/л, проте не досягаючи показників здорових дітей ($p < 0,05$). Істотніша зміна показників у дітей із РВІ спостерігалася в концентрації пропіонової кислоти, що була нижчою в 7,4 та 10 разів, ніж у дітей групи порівняння, становлячи 13,16 [2,55; 51,18] мкмоль/л та 9,46 [3,39; 53,98] мкмоль/л проти 97,49 [74,73; 183,85] мкмоль/л відповідно на 2-гу та 5-ту добу РВІ ($p < 0,01$). У реконвалесцентний період рівень пропіонової кислоти вірогідно підвищувався до 33,02 [12,25; 79,96] мкмоль/л ($p < 0,01$ за критерієм Вілкоксона), залишаючись, однак, майже втричі нижчим за показник здорових дітей ($p < 0,01$). Необхідно зауважити, що серед всіх метаболітів кишкової сахаролітичної мікрофлори найістотніше знижувалася концентрація

масляної кислоти у фекаліях, рівні якої протягом перших п'яти діб РВІ були мінімальними, дорівнюючи 0 [0; 0,58] та 0 [0; 1,87] мкмоль/л, а в 71,8 % дітей групи спостереження взагалі не визначалися. Звертало на себе увагу те, що навіть на 10-й день хвороби концентрація даного метаболіту залишалася дуже низькою — 0,25 [0; 2,58] мкмоль/л проти 32,99 [14,43; 53,21] мкмоль/л у здорових дітей ($p < 0,01$).

Висновки. При ротавірусній інфекції в дітей раннього віку з перших діб хвороби спостерігається порушення мікробіоценозу кишечника, що виражає істотне зниження метаболічної активності кишкової мікрофлори у вигляді виснаження загального пулу КЖК та концентрацій кожної з них окремо. Зазначені порушення мають найбільшу вираженість протягом перших п'яти діб РВІ, проте без повної нормалізації показників у періоді реконвалесценції.

*Дуда О.К., Вега А.Р., Манжелеєва І.В.,
Коцюбайло Л.П., Бойко В.О., Печінка А.М.
Національний університет охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна*

Місце амброксолу в лікуванні пацієнтів із COVID-19

Актуальність. Відомо, що прогноз захворювання в пацієнтів із тяжким перебігом значно гірший, ніж у пацієнтів із легким/середньотяжким. Одноцентрове ретроспективне дослідження Янга та його колег показали, що у тяжкохворих пацієнтів із COVID-19 високий рівень смертності — показник смертності за 28 днів становить 61,5 %. Отже, контроль прогресування захворювання у тяжкохворих пацієнтів із COVID-19 є найважливішою метою лікування нової коронавірусної хвороби. Останні результати розтину пацієнтів із COVID-19 виявили значну кількість в'язких виділень у дихальних шляхах. Тому ефективне та раннє видалення слизу з респіраторного тракту має важливе значення для прогнозу перебігу COVID-19 та зниження смертності. На сьогодні немає доступних досліджень, які б конкретно описували та аналізували характеристики мокротиння та ефекти різних методів відведення мокротиння на прогноз пацієнтів із COVID-19.

Мета дослідження: визначити місце амброксолу в лікуванні пацієнтів із COVID-19.

Матеріали та методи. В одноцентровому ретроспективному дослідженні проаналізовано клініко-лабораторні дані 37 пацієнтів, які були госпіталізовані в КНП «КМКЛ № 4» із діагнозом COVID-19 у тяжкому стані. Тяжкий ступінь COVID-19 у дорослих визначався за наявності будь-якого з таких критеріїв: задишка та частота дихання ≥ 30 вдихів/хвилину; насиченість киснем ≤ 93 % у стані спокою; парціальний тиск кисню в артеріальній крові (PaO_2); концентрація кисню (FiO_2) ≤ 300 мм рт.ст.; або візуалізація легень, що показує > 50 % значного прогресування легеневих уражень протягом 24–48 годин. Клінічно критичний ступінь хвороби в дорослих пацієнтів визначав будь-який із

таких критеріїв: наявність дихальної недостатності, що вимагає штучної вентиляції легень; шок або відмова органа, що вимагає спостереження та лікування у відділенні інтенсивної терапії. Діагноз був підтверджений методом полімеразної ланцюгової реакції з оберненою транскрипцією в режимі реального часу. Усі пацієнти з тяжким перебігом захворювання були розподілені на 2 групи залежно від того, чи мало місце прогресування захворювання від тяжкого до критичного. Були зібрані дані про вік, стать, супутні захворювання, скарги, лабораторні показники (кількість лейкоцитів, кількість нейтрофілів та лімфоцитів), перебіг захворювання, лікування (киснева терапія, противірусні засоби, антибіотики, зволоження дихальних шляхів, вживання відхаркувальних препаратів, небулайзерна терапія, відходження мокроти та дренажування) і в'язкість мокроти для кожного пацієнта на 5-й і 10-й день лікування. Різницю між тяжкими випадками (група 1 — 14 пацієнтів) та тяжкими з прогресуванням до критичних випадків (група 2 — 23 пацієнти) досліджували за допомогою критерію t Стюдента для параметричних змінних та критерію χ^2 або точного тесту Фішера для категоріальних змінних. Статистична обробка даних проводилася за допомогою пакета програм Statistica 6.0.

Результати. Серед 37 учасників дослідження кількість чоловіків становила 21 (56,8 %) і жінок — 16 (44,2 %). Після статистичного аналізу виявлено, що порівняно з 1-ю групою пацієнти з групи 2 були старшими ($P = 0,024$), мали більше нейтрофілів ($P = 0,019$) та виражену лімфопенію ($P = 0,035$) через 7 днів рутинного лікування. Ці пацієнти мали і більш високий відсоток липкої мокроти 3-го ступеня ($P = 0,026$). Відсоток пацієнтів у групі 2, які отримували раннє внутрішньовенне введення амброксолу ≥ 270 мг на добу та дренаж у положенні лежачи, був нижчим, ніж у групі з тяжким захворюванням ($P = 0,043$, $P = 0,037$).

Висновки. Смертність критично хворих пацієнтів із COVID-19 є високою. Вплив на характер мокротиння може бути одним із ранніх запобіжних ознак розвитку критичного захворювання. Раннє застосування високих доз амброксолу та пром-позиції в пацієнтів із COVID-19 може допомогти уникнути прогресування хвороби від тяжкої до критичної та покращити прогноз пацієнтів. Отримані результати є попередніми і потребують подальшого вивчення.

Задорожна В.І.

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

Основні епідеміологічні аспекти щодо зв'язку COVID-19 із міграцією населення

Актуальність. Уже понад року світ живе в нових умовах широкомасштабних обмежень, обумовлених безпрецедентною до сьогодні ситуацією — глобальним поширенням COVID-19, хвороби, яка ще в березні

2020 р. була визнана ВООЗ пандемією. У разі спалаху або епідемії будь-якої інфекційної хвороби ВООЗ одночасно з повідомленням про відповідну подію на своєму сайті у розділі «Готовність до надзвичайних ситуацій, реагування» надає загальні рекомендації мандрівникам щодо протиепідемічних і профілактичних заходів, але при цьому майже ніколи не рекомендує обмежувальні заходи щодо в'їзду в країну або пересування по її території. Із COVID-19 ситуація розвивається в інший спосіб, коли на певний час країни закривають кордони, при в'їзді в іншу країну або поверненні з мандрівки людина перебуває в обсервації або ізоляції, навіть незважаючи на той факт, що в країні, в яку вона прибуває, епідемічна ситуація є також неблагополучною. На окремий розгляд в аспекті міграції населення заслуговує проблема молекулярно-епідеміологічних особливостей SARS-CoV-2, що останнім часом набуває особливого значення у зв'язку з появою повідомлень про майже одночасне визначення близьких мутацій цього вірусу на різних територіях і континентах, що підвищують репродуктивне число COVID-19 для нових варіантів збудника, які швидко витісняють із циркуляції віруси-попередники та несуть теоретичні ризики зниження ефективності вже існуючих вакцин.

Мета роботи полягала у висвітленні основних епідеміологічних питань COVID-19, пов'язаних із міграцією населення як у країні, так і за її межами.

Матеріали та методи. У роботі було використано бібліосемантичний та аналітичний методи.

Результати. Саме при появі нового збудника можна простежити швидкість його поширення в глобальних масштабах. COVID-19 є інфекцією, головним механізмом передачі збудника якої на сьогодні за умов формування нової паразитарної системи є крапельний. Саме цим пояснюється й та швидкість, з якою країни долучалися до епідемічного процесу. Якщо протягом 08.12.2019–02.01.2020 було зареєстровано лише 41 випадок в Ухані (Китай), звідки й почалося поширення COVID-19, то перші завісні випадки були виявлені вже через місяць у Таїланді (08.01.2020) та Японії (16.01.2020). На 09.02.2020 мало місце 40 628 випадків у 28 країнах світу, а через 2 тижні (на 25.02.2020) — 80 423 випадки в 41 країні. На 13.05.2020 показник захворюваності зріс у понад 50 разів (4 373 661), а випадки виявлялися майже в усіх країнах. Зазначене ще раз підтверджує той факт, що за умов сучасного швидкісного сполучення між країнами й інтенсивності міграційних процесів (мандрівки, бізнес, навчання тощо) навіть не тільки при формальному дотриманні вимог Міжнародних медико-санітарних правил (2005), а й при застосуванні додаткових жорстких карантинних вимог неможливим є стримування швидкого поширення емерджентного вірусу з крапельним механізмом передачі. Ні одна розвинута країна світу із, здавалося б, досконалою на той час системою біобезпеки не змогла цього зробити. У той же час цей глобальний виклик світовій охороні здоров'я став надзвичайним поштовхом для прискорення механізмів і строків створення нових вакцин, зокрема інноваційних, прискорив або ініціював розвиток біотехнологічних та молекулярно-епідеміо-

логічних напрямків у країнах. Результати молекулярно-епідеміологічних досліджень дозволяють простежити поширення вірусу з вогнища, де виникли перші випадки захворювання, по різних країнах світу, а також у межах країни, його еволюцію з формуванням нових ліній, підліній, варіантів із тими генетичними змінами, що забезпечують їх превалювання в циркуляції та можуть впливати на інтенсивність епідемічного процесу.

Висновки. COVID-19 є прикладом глобального поширення емерджентної інфекції з крапельним механізмом передачі збудника за рахунок міграційних процесів та їх впливу на прискорення еволюції SARS-CoV-2.

*Коваль Т.І., Марченко О.Г., Сизова Л.М.,
Полторапавлов В.А., Руденко С.С.,
Лимаренко Н.П., Прийменко Н.О.*

*Українська медична стоматологічна академія,
м. Полтава, Україна*

Клініко-імунологічні особливості перебігу туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на фоні антиретровірусної терапії з урахуванням носійства алелі 299Gly гена TLR4

Актуальність. ВІЛ-інфекція є серйозною проблемою сучасної інфектології. Так, за останніми даними UNAIDS, у світі близько 38 млн осіб мають ВІЛ-інфекцію. Антиретровірусна терапія (АРТ) сприяє суттєвому сповільненню темпів поширення захворювання та зниженню смертності ВІЛ-інфікованих осіб, однак відомо, що її призначення не завжди дозволяє стримати прогресування хвороби та появу тяжких СНІД-асоційованих опортуністичних інфекцій, зокрема туберкульозу (ТБ), що є причиною у понад 50 % випадків смерті від СНІДу в Україні. Установлено, що носійство певних алелей генів Toll-like-рецепторів (TLR) пов'язано з підвищеною сприйнятливістю до інфекційних захворювань, зокрема ТБ. Особливий інтерес у розумінні імунопатогенезу розвитку ТБ у ВІЛ-інфікованих становить ген TLR4.

Мета дослідження: оцінити особливості перебігу туберкульозу на фоні АРТ з урахуванням рівнів CD4-лімфоцитів і носійства алелі 299Gly гена TLR4.

Матеріали та методи. Обстежені ВІЛ-інфіковані пацієнти (n = 181), які перебували на диспансерному обліку й отримували АРТ на базі КП «Обласний центр профілактики та боротьби з ВІЛ/СНІД Полтавської обласної ради» за період спостереження з 2003 по 2017 р. Серед них чоловіків було 127 (70,2 %), середній вік пацієнтів становив $34,71 \pm 0,55$ року. Середня тривалість спостереження — $3,42 \pm 0,15$ року. Діагноз ВІЛ-інфекції встановлювали згідно з міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду. Діагноз ТБ встановлювався на основі даних клінічного обстеження та даних додаткових методів дослідження згідно з існуючими протоколами обстеження. Згідно з виявленими генотипами генів TLR4, хворі були розпо-

ділені на 2 групи: I — із носійством алелі 299Gly гена TLR4 (27 осіб: чоловіків — 21, жінок — 6; середній вік — $31,33 \pm 1,17$ року); II — із генотипом гена TLR4 (Asp299Asp) (154 особи: чоловіків — 106, жінок — 48; середній вік — $35,31 \pm 0,56$ року).

Результати та обговорення. Спостереження в динаміці на фоні АРТ показало, що протягом цього періоду в групі ВІЛ-інфікованих із носійством алелі 299Gly гена TLR4 ТБ реєструвався у 2,6 раза частіше (33,3 проти 13,0 %, $p = 0,008$) порівняно з носіями генотипу Asp299Asp, зокрема у 2,4 раза — його легенева форма (29,6 проти 12,3 %, $p = 0,020$). При розрахунку показника OR встановлено, що за наявності алелі 299Gly гена TLR4 ризик розвитку ТБ на фоні АРТ у ВІЛ-інфікованих підвищується в 3,4 раза ($OR = 6,29$ [95% CI 1,33–8,47], $p = 0,008$). У пацієнтів I групи на фоні АРТ туберкульоз діагностували при вищих рівнях CD4-лімфоцитів. Так, при рівні CD4-лімфоцитів ≥ 350 кл/мкл ТБ реєстрували в 3,2 раза частіше (14,8 проти 4,6 %, $p = 0,064$) порівняно з II групою. Аналіз функції виживання за методом Каплана — Мейєра дозволив установити, що період часу від моменту ініціації АРТ до моменту розвитку/реактивації ТБ при рівні CD4-лімфоцитів ≥ 350 кл/мкл вірогідно скорочується в пацієнтів із носійством алелі 299Gly гена TLR4 (Log-rank test = 9,98, $p = 0,002$).

Висновки. Установлено, що особи з носійством алелі 299 Gly гена TLR-4 мають підвищений ризик розвитку ТБ, зокрема його легеневих форм, причому маніфестація в даній категорії пацієнтів відбувалась при вищих рівнях CD4-лімфоцитів. Носійство алелі 299Gly гена TLR4 є прогностично несприятливою ознакою щодо швидкості розвитку/реактивації ТБ у ВІЛ-інфікованих хворих, які отримують АРТ.

Люльчук М.Г.^{1,2}, Щербінська А.М.¹,
Кирпичова В.В.¹

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

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

Особливості популяції ВІЛ-1 субтипу А, що циркулює в Україні в умовах активної міграції населення

Актуальність. Для вірусу імунодефіциту людини, що спричинив епідемію ВІЛ/СНІДу у світі та Україні, притаманним є високий рівень генетичного різноманіття, молекулярно-генетичне вивчення якого дозволило розподілити варіанти ВІЛ на чотири групи (клади): М, N, O, P. Найбільш епідемічно актуальною є група М, до якої входять субтипи вірусу А–Н, які відрізняються реплікативною активністю, частотою формування мутацій резистентності до антиретровірусних препаратів, швидкістю прогресії СНІДу. Нагляд за субтиповою структурою популяції ВІЛ в Україні розпочато в 90-х

роках минулого століття і продовжується до сьогодні як одна з низок нагляду за епідемічним процесом, оскільки епідемія ВІЛ/СНІДу продовжується в Україні вже понад 30 років. За оперативною інформацією ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», у 2020 р. в Україні виявлено 15 659 нових випадків ВІЛ-інфекції, 4131 випадок СНІДу, 2112 пацієнтів померли від хвороб, обумовлених СНІДом, усього на обліку в закладах охорони здоров'я перебуває 144 089 хворих на ВІЛ-інфекцію, серед них у 47 778 діагностовано СНІД. У роки державної незалежності України характер, склад та спрямованість внутрішніх і зовнішніх міграційних потоків зазнали суттєвих змін і значно активізувалися у зв'язку з демократизацією суспільного життя, спрощеністю виїзду за кордон та зміною місця проживання. Проте вагомою міграційною активністю в Україні зросла з 2014 року на тлі економічної кризи, анексії Кримського півострова, початку військового конфлікту на сході країни.

Мета: вивчити особливості популяції ВІЛ-1 субтипу А, що циркулює в Україні в умовах активної міграції населення.

Матеріали та методи. Дослідження проводили з використанням зареєстрованої в Україні тест-системи ViroSeq™ Genotyping System v.2.1 (фірма Abbott, США) згідно з інструкцією виробника. Методом секвенування визначали послідовність нуклеотидів гена *pol* ВІЛ-1 у ділянках, які кодують протеазу (кодони 1–99) та обернену транскриптазу (кодони 1–335). Проведено філогеографічний аналіз 448 генетичних послідовностей ВІЛ-1, отриманих від пацієнтів із 24 українських регіональних центрів СНІДу. В аналізі використовувалися всі наявні високоякісні (< 5 % неоднозначних нуклеотидів) зразки підтипу А ($n = 427$). Послідовності вирівнювалися із застосуванням програмного забезпечення MEGA 7.0.

Результати. Дослідження проводили в рамках наукового співробітництва між ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», ДУ «Український центр профілактики і боротьби зі СНІДом МОЗ України» та Оксфордським університетом (Великобританія). З метою вивчення особливостей популяції ВІЛ-1 субтипу А, що циркулює в Україні в умовах активної міграції населення, нами проведено філогеографічний аналіз послідовностей гена *pol* субтипу А ВІЛ-1, отриманих при обстеженні 427 ВІЛ-інфікованих пацієнтів із вірусологічно неефективністю АРТ, які перебували на АРТ у регіональних центрах профілактики і боротьби зі СНІДом України. Для філогеографічного аналізу послідовностей розподілили на 7 географічних зон, так званих географічних локацій: центр, схід (з урахуванням Донецької і Луганської областей), що беруть участь у військовому конфлікті), захід, південь, АР Крим, міста Київ та Одеса. Отримані результати показали, що відбувається перерозподіл вірусних ліній із регіонів, зайнятих війною, до решти території України: більшість нами проаналізованих послідовностей ВІЛ, відібраних в Україні протягом 2012–2015 років, мали походження, прямо чи опосередковано, з Донецька та Луганська. Схід був головним експортером вірусних ліній (92 % міграційних подій у наборі даних). Найбільш інтенсивний рух вірусних ліній спостерігав-

ся від східного до центрального і південного регіонів, у напрямку місць із значною часткою осіб, які вживають ін'єкційні наркотики (ЛВІН), зокрема, до міст Одеси та Києва. У Криму та локації «захід», навпаки, міграційних подій спостерігалось дуже мало (< 1 % у кожному).

Висновки. На основі філогеографічного аналізу нуклеотидних послідовностей гена *pol* ВІЛ-1 підтипу А відстежено напрямки руху вірусних ліній резистентних штамів ВІЛ у межах України. Установлено, що міграція населення внаслідок збройного конфлікту на сході України призвела до географічного перерозподілу популяції ВІЛ зі сходу (Донецька і Луганська області) до інших регіонів країни. Виявлено, що більш інтенсивний рух вірусних ліній здійснюється в напрямку місць із значною часткою осіб, які вживають ін'єкційні наркотики та практикують ризиковану сексуальну поведінку.

Маврутенков В.В.¹, Литвин К.Ю.¹,
Якуніна О.М.¹, Якімова С.В.², Смірнов Б.М.²

¹ Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна
² Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 21 ім. проф. Є.Г. Попкової» Дніпровської міської ради, м. Дніпро, Україна

Синдром Гієна — Барре як раннє ускладнення нової коронавірусної інфекції SARS-CoV-2 (клінічний випадок)

Актуальність. Новий штам коронавірусу SARS-CoV-2 здатний вражати будь-який орган та систему організму. Патогенез цих уражень обумовлений як прямим ушкодженням клітин організму вірусом, так і розвитком імунопатологічних реакцій, що можуть призвести до демієлінізуючих захворювань нервової системи, зокрема синдрому Гієна — Барре, що становить потенційну загрозу життю пацієнта.

Мета роботи: покращити менеджмент пацієнтів із новою коронавірусною хворобою шляхом вивчення клінічного випадку розвитку синдрому Гієна — Барре внаслідок зараження вірусом SARS-CoV-2.

Матеріали та методи. Наведений клінічний випадок розвитку синдрому Гієна — Барре, пов'язаного з коронавірусною хворобою, в чоловіка 71 року, який із 26.01.2021 по 05.02.2021 перебував на лікуванні в Дніпропетровській міській лікарні № 21 ім. проф. Є.Г. Попкової (інфекційній).

Результати. Хворий Л., 71 рік, українець, пенсіонер, мешканець м. Дніпра, потрапив до лікарні на сьому добу захворювання зі скаргами на непродуктивний кашель, слабкість, лихоманку в межах 37,5–38,7 °C, задуху при фізичному навантаженні. Клінічний діагноз був підтверджений наявністю в секреті з носоглотки РНК нового штаму вірусу SARS-CoV-2 методом ПЛР. З епіанамнезу: жінка пацієнта хворіє на коронавірусну інфекцію. Анамнез життя: у 2015 році встановлений кардіостимулятор. Клінічно захворювання перебігало

за респіраторним типом: за даними цифрової рентгенограми визначена наявність інтерстиціальної пневмонії. Киснева підтримка не призначалась: сатурація кисню (SpO₂) — 95–97 %. Маркери системної запальної відповіді були відсутні. Лікування включало: профілактику тромботичних ускладнень («активізація», перебування в прон-позиції під час тривалого сну, носіння високих компресійних панчохів, ривароксабан 15 мг/добу); протизапальну імунодепресивну терапію — дексаметазон 32 мг/добу в/в; ад'ювантну системну антибактеріальну терапію: цефалоспорины 3-ї генерації. На тлі лікування стан поступово покращився, ПЛР-дослідження на 14-й день: РНК SARS-CoV-2 не виявлено, у зв'язку із задовільним станом пацієнта було заплановано виписку під нагляд сімейного лікаря, але на 16-ту добу перебування в стаціонарі (23-тю — 24-ту добу захворювання) вранці при спробі встати з ліжка пацієнт неочікувано втратив рівновагу та впав унаслідок різкої слабкості в ногах. При огляді: свідомість за шкалою коми Глазго 15 балів, рівень SpO₂ — 96 %, частота дихання — 18/хв, АТ — 135/90 мм рт.ст. При неврологічному обстеженні: значний неврологічний дефіцит у вигляді м'язової гіпотонії нижніх та верхніх кінцівок при збереженні чутливості, менінгеальні знаки негативні. Діагностовано полінейропатію (синдром Гієна — Барре), тетрапарез, тяжкий перебіг. Призначено лікування: гомологічний імуноглобулін людини з розрахунку 1 г/кг на добу в/в, курс — 5 днів. Для подальшого лікування хворий у той же день був переведений до неврологічного відділення, де продовжено введення імуноглобуліну та призначений метилпреднізолон у режимі пульс-терапії. На час подання тез (31-ша доба захворювання) стан хворого залишається тяжким за рахунок відсутності динаміки відновлення неврологічних функцій.

Висновки. Нова коронавірусна інфекція, викликана вірусом SARS-CoV-2, може бути причиною розвитку демієлінізуючих захворювань периферичної нервової системи, зокрема синдрому Гієна — Барре. Слід очікувати з часом збільшення кількості цих захворювань. Перебіг синдрому Гієна — Барре, що розвинувся після інфікування новим штамом вірусу SARS-CoV-2, у даному випадку тяжкий та має сумнівний прогноз. Потрібний пошук клінічних предикторів, які б дозволили спрогнозувати виникнення неврологічних ускладнень у пацієнтів із коронавірусною хворобою.

Москалюк В.Д., Баланюк І.В.

Буковинський державний медичний університет,
м. Чернівці, Україна

Оптимізація лікування хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД шляхом доповнення антиретровірусної терапії пробіотиком ентерол-250

Актуальність. Завдяки більше як трьом десятиліттям все активніших зусиль, які докладаються для зупинення і профілактики поширення вірусу імунодефі-

циту людини (ВІЛ), зараз збудовано міцне підґрунтя для подолання СНІДу. Антитретровірусна терапія (АРТ) у поєднанні з іншими методами профілактики ВІЛ-інфекції відіграє унікальну і важливу роль у досягненні вказаної цілі завдяки своїй здатності як радикально знижувати рівень захворюваності і смертності серед людей, які живуть із ВІЛ, так і запобігати новим випадкам ВІЛ-інфекції. За наявними на сьогодні оціночними даними, АРТ подовжує тривалість життя осіб, які живуть із ВІЛ, приблизно на п'ять десятиліть. Етіотропна терапія гострих кишкових інфекцій та дисбіозу кишечника буває складною ще й тому, що, крім антибіотикорезистентності, існує негативний фактор, пов'язаний із деструктивним впливом препаратів на мікрофлору товстої кишки. Порушення мікробіоценозу товстої кишки відіграє важливу роль у патогенезі ВІЛ-інфекції. Тому комплексна терапія хворих на ВІЛ-інфекцію із застосуванням засобів для корекції дисбіозу кишечника — пробіотиків є патогенетично обґрунтованою.

Мета: вивчити вплив пробіотика ентеролу-250 окремо чи за потреби в комбінації з АРТ на стан мікробіоти кишечника хворих на ВІЛ-інфекцію.

Методи дослідження: бактеріологічний, інструментальний та статистичний.

Результати. Після курсу терапії за допомогою пробіотика ентеролу-250, що призначали по 2 капсули двічі на добу протягом 30 днів окремо або в комбінації з АРТ 82 хворим на ВІЛ-інфекцію/СНІД, відзначено статистично вірогідне зменшення клінічних проявів дисбіозу. Під впливом апробованого лікування суттєво змінювався мікробний пейзаж кишечника: на тлі лікування ентеролом-250 окремо чи в комбінації з АРТ значно поліпшувався якісний і кількісний склад мікрофлори товстої кишки, що статистично вагомо відрізняється від показників мікробного пейзажу пацієнтів, які разом з АРТ приймали симптоматичний препарат імодіум або не отримували медикаментозної терапії ($P < 0,001$). Згідно з бактеріологічними даними, під впливом терапії ентеролом-250 відмічене значне зниження частоти виділення умовно-патогенної мікрофлори. Високоєфективним препарат був при стафілококових, стрептококових і клебсієльозних формах дисбіозу. Аналіз стану мікробіоценозу товстої кишки після закінчення 30-денного курсу лікування ентеролом-250 виявив, що порушення кількісного та якісного складу мікрофлори вдалося ліквідувати у 24,1 % осіб, а дисбіоз IV ступеня — цілком (в обох випадках $P < 0,001$). У той же час комбінація АРТ з імодіумом не мала істотного впливу на дисбіоз товстої кишки порівняно з ВІЛ-інфікованими, які жодного лікування не отримували. Отримані дані вказують на доцільність повторних курсів пробіотика ентеролу-250 окремо чи за потреби в комбінації з АРТ для нормалізації мікробіоти кишечника хворих на ВІЛ-інфекцію. Було встановлено, що в результаті 30-денної терапії тільки за допомогою ентеролу-250 ректороманоскопічна картина нормалізувалася в 40,7 % хворих на ВІЛ-інфекцію. Це статистично вірогідно перевищує частоту відсутності морфологічних ознак запалення термінального відділу

кишечника до лікування ($P < 0,001$). У жодного хворого, який отримував цей пробіотик, не виявляли виразкового запалення слизової оболонки термінального відділу кишечника ($P < 0,05$).

Висновки. Попри здатність ентеролу-250 суттєво покращувати, а у 24,1–32,1 % хворих на ВІЛ-інфекцію — навіть відновити порушену до лікування мікробіоту товстої кишки, цей пробіотик не забезпечує вагомому впливу на морфологічні ознаки запалення термінального відділу кишечника. Це доводить невідомий раніше побічний вплив антитретровірусних препаратів у вигляді подразнення слизової оболонки товстої кишки. Разом із тим, що використання ентеролу-250 не супроводжується виникненням небажаних побічних реакцій, підтверджено здатність цього пробіотика швидко, у межах 5–8 діб, усувати диспептичні побічні реакції АРТ: нудоту, періодичні болі в животі, пронос, метеоризм.

Moskaliuk V.D., Boiko Iu.I.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsy, Ukraine

Cognitive dysfunction in HIV patients

Background. It is known that HIV-infected patients have cognitive impairment (memory, intelligence, learning), disorders of consciousness and attention, emotional and behavioral disorders up to severe CNS damage — HIV-associated dementia. It has been reported that 15 % of patients with AIDS have common symptoms of HIV-associated dementia. With the successful introduction of antiretroviral therapy (ART), HIV-associated dementia has become significantly less registered, but mild forms of cognitive impairment have begun to attract attention, affecting 50 % of people living with HIV. At present, given that people with HIV-positive status are aging, the number of people living with HIV (PLHIV) with symptoms of neurocognitive disorders is likely to increase. Purpose was to establish features of disorders of cognitive functions in patients with HIV infection.

Materials and methods. The study involved 116 HIV-infected people. All patients underwent neuropsychological examination. Formalized screening techniques with quantitative assessment of the obtained results were chosen, which allow to assess the main cognitive functions (memory, attention, language, visual-spatial functions and regulation of voluntary activity): scale of general cognitive impairment (GDS), short scale of mental status assessment (MMSE), frontal dysfunction battery, clock drawing test, test “Literal Associations”. For in-depth study of cognitive functions in the examined patients also used more detailed tests, which in addition to quantitative assessment allowed to conduct a qualitative analysis of the detected deviations, tests of learning 10 words, test 12 words of Grober and Bushke, Schulte test. The control group consisted of 39 practically healthy volunteers, whose average age was (33.8 ± 5.5) years, of which 23 (59.0 %) were men and 16 (41.0 %) were women. The same tests were offered as for HIV-infected patients.

The survey was performed twice in order to obtain more accurate results. Mental condition was assessed using the minimum mental status assessment (MMSE). According to V.V. Zakharov, H.H. Yakhno (2005): the presence of 28–30 points characterizes the absence of cognitive impairment or mild cognitive impairment, 25–27 points — moderate cognitive impairment. This study included patients who had an MMSE (26.52 ± 0.64) score.

Results and discussion. It was found that in 26 patients (22.4 %) psychological testing revealed clinical signs of HIV-associated CNS damage in the form of a moderate decrease in neurocognitive functions. Other researchers point to a similar frequency of such disorders. The “Literary Associations” test found that HIV patients generally called fewer words per letter of the alphabet per minute than members of the comparison group. Thus, in III–IV clinical stages of HIV infection (91.7 ± 5.6) % of patients were able to name no more than 10 words per minute, which significantly exceeded the number of relevant representatives of the control group — (10.3 ± 4.9) % ($P < 0.001$). The 10-word memorization test indicated that with the deepening of immunodeficiency, moderate memory impairment (memorization of no more than 5–6 words before the 3rd reproduction) is characteristic of as many as (37.5 ± 9.9) % of patients. However, none of the healthy individuals had such a memory impairment ($P < 0.001$). Grober and Bushke’s test (memorization of 12 words using a semantic hint; direct and delayed reproduction, with a hint and without a hint) allowed to divide memory disorders in patients of the compared groups into amnesic and non-amnesic. According to the results of this test, it was found that memory impairments were more common in patients with HIV infection, with a predominance of non-amnesic disorders in HIV infection — (75.0 ± 8.8) %, which was statistically significantly higher than the number of relevant representatives comparison groups — (23.1 ± 6.7) % ($P < 0.001$). According to the results of testing on the scale of general depravation of cognitive functions (GDS) in patients did not show significant cognitive deficits, but HIV-infected with severe immunodeficiency in more cases corresponded to stage 3 GDS than the control group ($P < 0.001$). Significant deviations of cognitive functions in HIV patients were also found according to the results of MMSE tests and battery frontal dysfunction (BPD). Differences in groups were obtained during the GDS test, clock drawing, Schulte test.

Conclusions. Thus, with the deepening of immunodeficiency, a general deterioration of cognitive functions (GDS-test), short-term and operative memory, ability to concentrate, comprehension of spoken language, perception of speech by ear and in writing, praxis (short scale for assessing the mental status of MMSE) are established, such persons performed the clock drawing test worse and the Schulte test slower. Neuropsychological examination of HIV-infected patients and healthy individuals showed that patients perform significantly worse on the Schulte test, the test “Literary Associations”, that is mostly there is a violation of attention, mental pace, speed of speech. Also, people living with HIV are more likely to have visual-spatial disorders (according to the results of the clock drawing test) than healthy people and memory impairment. The last in most cases are secondary, as a result

of impaired attention. The detected changes correspond to mild and moderate cognitive impairment of a neurodynamic nature. With the deepening of immunodeficiency, neurodynamic disorders increase mainly due to the slowing down of mental processes. At the same time weakening of attention and decrease in rate of speech activity change insignificantly. In addition, with the deepening of immunodeficiency, visual-spatial disorders and mnestic disorders increase.

Moskaliuk V.D., Kolotylo T.R.

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Influence of some opportunistic infections on the course of HIV infection in association with tuberculosis

Background. Currently in Ukraine there is an increase in the incidence of tuberculosis. Indirect data show that our country is the undisputed leader in the prevalence of not only tuberculosis, but also its multidrug-resistant forms. The problem of the combined course of HIV infection and tuberculosis is especially relevant today. Tuberculosis in HIV-infected patients is malignant, prone to generalization and progression due to severe immunodeficiency. Although tuberculosis is the most common and earliest opportunistic infection in AIDS patients, these individuals are usually accompanied by many other secondary diseases, which inevitably leave their mark on the course of such an associated infection. The purpose of the study was to establish the features of the course of HIV infection in association with active tuberculosis in the presence of other secondary diseases and opportunistic infections.

Materials and methods. 231 persons were monitored — 184 (79.7 %) men and 47 (20.3 %) women aged 23 to 60 years. The mean age was (38.8 ± 1.2) years. All patients underwent a comprehensive laboratory examination and were divided into the following groups: uninfected HIV (immunocompetent) individuals with active newly diagnosed tuberculosis — 76 patients (TB group); HIV-infected with active newly diagnosed tuberculosis — 155 patients (HIV/TB group).

Results and discussion. There were no other secondary diseases or opportunistic infections in the group of patients with TB monoinfection, and 58 people (37.4 %) in the group of HIV/TB. The level of HIV load, indicators of CD4⁺ T-lymphocytes IL-4, IFN- γ for some secondary infections and conditions in patients with HIV/TB were assessed. Given the fact that several diseases inevitably leave their mark on the studied indicators, from all patients we selected only those persons who were diagnosed with only one opportunistic infection. Among opportunistic infections most often found shingles, oropharyngeal candidiasis or mycosis of the hands and feet, cerebral toxoplasmosis, cachexia. It was found that the lowest number of CD4⁺ T-lymphocytes was in patients with frequent recurrences of shingles, which led to the formation of “herpes label” — (102.0 ± 10.3) cells/mm³, compared, for example, with a group of people in which oropharyngeal candidiasis or mycosis of the hands and feet ($P < 0.05$) was detected. The concentration of spontaneous

production of IL-4 was characterized by a statistically significant increase in the case of registration of cerebral toxoplasmosis, continuously recurrent shingles and cachexia ($P < 0.05-0.01$). The level of serum IFN- γ was the lowest in cerebral toxoplasmosis — (7.8 ± 1.6) pg/ml, and spontaneous production of this cytokine — in patients with frequent recurrences of shingles — (2.4 ± 0.6) pg/ml/ 10^6 compared with all other secondary diseases and opportunistic infections ($P < 0.05-0.001$). Viral load was highest in cerebral toxoplasmosis, continuously recurrent herpes infection and cachexia, and lowest in fungal lesions of the oropharynx, hands, and feet. Thus, the most significant increases in spontaneous production of IL-4, serum concentration of IFN- γ , viral load and decrease in spontaneous production of IFN- γ are observed in such extensive symptoms as cerebral toxoplasmosis, recurrent herpes infection with the formation of “herpetic label” more than 10 % within 6 months) — cachexia. Less significant deviations were found in the localized form of mycosis and in the case of clinically manifest reactivation of cytomegalovirus infection.

Conclusions. The association of HIV and tuberculosis in 37.4 % of cases is accompanied by other secondary diseases and opportunistic infections. In the presence of secondary diseases and opportunistic infections, the number of CD4⁺ T-lymphocytes was significantly lower, and the level of serum concentration and spontaneous production of IL-4, IFN- γ and viral load - higher compared with patients without these diseases ($P < 0.05-0.02$). The most significant increases in spontaneous production of IL-4, serum concentration of IFN- γ , viral load and decrease in spontaneous production of IFN- γ are observed in such extensive symptoms as cerebral toxoplasmosis, recurrent herpes infection with the formation of “herpes mark” over 10 %, loss of silence for 6 months) — cachexia. Less significant deviations were found in the localized form of mycosis and in the case of clinically manifest reactivation of cytomegalovirus infection.

Ніколаєнко С.М.¹, Сагач О.С.¹, Трихліб В.І.²

¹ ДУ «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

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

Стан захворюваності на аскаридоз, ентеробіоз в Україні

Актуальність. Гельмінтози залишаються актуальними і на сьогодні. Актуальність цих захворювань обумовлюється і тим, що останнім часом спостерігаються різноманітні кліматичні катаклізми, внаслідок чого погіршуються екологічні умови. Актуальність обумовлена і зростанням міграції населення в різні країни, в яких спостерігається висока захворюваність на деякі гельмінтози і з яких відбувається завезення їх в Україну.

Метою нашого дослідження було проведення аналізу захворюваності на аскаридоз, ентеробіоз в Україні за останні роки.

Матеріали та методи: були проаналізовані звіти з регіонів.

Результати та обговорення. Аскаридоз є найбільш поширеним захворюванням у всіх регіонах України — у структурі ураженості гельмінтами займає понад 40 %. За 2015–2019 рр. рівень захворюваності коливався від 97,98 (2016 р.) до 74,31 на 100 тис. населення (2019 р.). Захворювання переважно реєструвалось серед дітей 0–17 років, показники захворюваності яких були майже в 4 рази вищими за середні показники в Україні. У 2019 р. в Україні було виявлено 31 373 випадки аскаридозу. Діти до 17 років становили 60 % від усіх виявлених хворих. Ендемічними регіонами є Західна та Центральна Україна, захворюваність в них становить 84 % від загальної кількості зареєстрованих випадків. В Івано-Франківській обл. кількість зареєстрованих випадків перевищує середні в країні у 5,1 раза, у Тернопільській обл. — у 3,7 раза, у Закарпатській, Вінницькій обл. — у 3 рази, у Львівській, Рівненській, Хмельницькій, Чернівецькій обл. — у 2 рази, у Київській, Житомирській, Волинській обл. — в 1,3 раза. За результатами 2019 року зареєстровано зменшення кількості хворих на аскаридоз дітей 0–17 років — 284,3 проти 323,2 вип. на 100 тис. у минулому році. Найвища інтенсивність епідпроцесу серед дітей спостерігалась в Івано-Франківській обл., де інтенсивний показник сягав 238,0 вип. на 100 тис., у Тернопільській обл. — 225,25 вип. на 100 тис., у Закарпатській обл. — 792,6, у Чернівецькій обл. — 129,37, у Вінницькій обл. — 128,51, у Львівській обл. — 123,09, у Рівненській обл. — 116,51, у Хмельницькій обл. — 101,87, у Київській обл. — 68,8, у Житомирській обл. — 63,38. У 2019 році серед дитячого населення відмічається зменшення показників захворюваності на аскаридоз у всіх вікових групах, за виключенням дітей віком до 1 року, в яких зафіксовано зростання ураженості на 20 %, зазвичай за рахунок Вінницької та Львівської обл., де зареєстровано зростання захворюваності у вказаній віковій групі відповідно на 47 та 8 %. Населення у сільській місцевості хворіє на аскаридоз в 1,6 раза частіше за жителів міст. Інтенсивні вогнища аскаридозу серед сільського населення зареєстровані в Івано-Франківській, Львівській, Закарпатській, Чернівецькій і Тернопільській обл., де показники захворюваності перевищують середні в країні в 1,6–3,9 раза. Захворюваність на аскаридоз міського населення перебільшувала середній показник в 12 областях: у Тернопільській — у 6,8 раза, в Івано-Франківській — у 5,8 раза, у Вінницькій — у 4,2 раза, у Закарпатській — у 4,0 раза, у Рівненській — у 3,3 раза, у Хмельницькій — у 2,9 раза, у Чернівецькій — у 2,7 раза, у Львівській — у 2,5 раза, у Київській — в 1,8 раза, у Житомирській — в 1,5 раза, у Волинській — в 1,3 раза, у Чернігівській — в 1,1 раза. Серед дитячого населення із міст також захворюваність на аскаридоз перевищує середні показники у цих же регіонах — від 1,2 раза у Житомирській обл. до 7,3 раза у Тернопільській. Рівень захворюваності на ентеробіоз за 2015–2019 роки має тенденцію до зниження, за цей час він зменшився в 1,8 раза, що обумовлено, ймовірно, щорічним зменшенням кількості проведених досліджень. Велика кількість випадків захворювань залишається невиявленою через недоліки існуючої системи обліку та реєстрації

паразитарних хвороб. Захворювання реєструвались зазвичай серед дітей 0–17 років (92 %, 390,4 вип. на 100 тис.), показники захворюваності яких були майже в 5 разів вищими від середніх показників в Україні. У 2019 році рівень ураженості ентеробіозом знизився на 26 %. У регіонах показники дитячої інвазованості коливались у межах від 49,9 на 100 тис. (м. Київ) до 807,9 (Тернопільська область). Найвища інтенсивність епідпроцесу серед дітей спостерігалась у Тернопільській і Херсонській областях. Високі рівні захворюваності зареєстровано у Миколаївській (719,1 вип./100 тис.), Одеській (675,87/100 тис.), Запорізькій (645,52/100 тис.), Сумській (586,19/100 тис.), Житомирській (570,21/100 тис.), Полтавській (505,1/100 тис.) та Івано-Франківській (489,92/100 тис.) областях. Найвища захворюваність на ентеробіоз у 2019 р. спостерігалась серед дітей 5–9 років (593,45/100 тис.) та 1–4 років (439,87/100 тис.). У структурі хворих переважають школярі (43,9 %), діти дошкільних навчальних закладів (25,7 %), неорганізовані діти (24,2 %). Захворюваність дорослого населення становить 7,6 на 100 тис. (9,37 у 2018 р.). Найвищі рівні ураженості ентеробіозом сільських дітей спостерігались у Харківській (953,48/100 тис.), Миколаївській (944,88), Херсонській (911,53), Одеській (875,11), Сумській (789,96), Тернопільській (771,87), Запорізькій (756,49), Житомирській (731,67) та Вінницькій (644,3) областях.

Висновки. Велика кількість випадків захворювань паразитарної етіології залишається невиявленою через недоліки існуючої системи обліку та реєстрації паразитарних хвороб і через скорочення штатних паразитологів, тому слід відновлювати їх посади та готувати ці спеціальності починаючи із медичних університетів. З урахуванням різноманітної клінічної картини паразитарних захворювань лікарям на це слід звертати увагу при обстеженні хворих і переважно з числа дітей.

Ніколаєнко С.М.¹, Сагач О.С.¹, Трихліб В.І.²

¹ ДУ «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

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

Стан захворюваності на лямбліоз, малярію в Україні

Актуальність. Протозойні захворювання в Україні актуальні і на сьогодні, що обумовлено тим, що деякі протозойні інфекції дуже поширені серед населення, а деякі, незважаючи на їх незначну кількість, тим, що мають різноманітні клінічні прояви, пізно діагностуються та для їх лікування в Україні не зареєстровані ефективні лікарські препарати. Серед протозойних захворювань лямбліоз є поширеним захворюванням як серед населення України, яке не виїздить за межі України, так і серед мандрівників у зв'язку з тим, що лямблії є поширеною етіологією діареї мандрівників. У зв'язку з тим, що збільшується міграція населення в ендемічні країни, в яких реєструється висока захворюваність, але мандрів-

ники, робітники, моряки, льотчики, студенти не проводять хіміопротекції, і відбувається завезення деяких захворювань, у тому числі малярії, в Україну з наступним розвитком захворювання і можливим розвитком різноманітних ускладнень та навіть летальних наслідків.

Метою нашого дослідження було проведення аналізу захворюваності на лямбліоз, малярію в Україні за останні роки.

Матеріали та методи: були проаналізовані звіти з регіонів.

Результати та обговорення. Лямбліоз є найбільш поширеним протозойним захворюванням в Україні. За 2015–2019 рр. рівень захворюваності коливався у межах від 30,1 (2015 р.) до 20,7 на 100 тис. населення (2019 р.). Захворювання реєструвались переважно серед дітей 0–17 років, показники захворюваності яких були в 3,6 раза вищими за середні показники в Україні. У 2019 р. було виявлено 8740 випадків лямбліозу, інтенсивний показник становив 20,7/100 тис. нас., що на 15 % менше, ніж у 2018 р. Порівняно з 2018 р. захворюваність зросла у наступних областях: у Вінницькій (на 27,6 %), Тернопільській (на 25,8 %), Чернігівській (на 20,1 %), Хмельницькій (на 16,3 %), Івано-Франківській (на 8 %) і Запорізькій (на 4, %). У 2019 р. найвища інтенсивність епідпроцесу спостерігалась у Рівненській і Вінницькій областях. У 2019 р. рівень захворюваності серед дітей до 17 років становив 80,81 (6149 вип.) проти 97,16 (7399 вип.) у 2018 р. Найбільшої поширеності лямбліоз набув серед дітей 5–9 років (123,37), 1–4 років (117,08) та 10–14 років (82,14). Серед інфікованих найбільшу частку становлять школярі (44,5 %), неорганізовані діти (25,2 %) та діти дошкільного навчального закладу (24,5 %). Згідно з офіційними статистичними формами медико-профілактичних закладів України, за 2015–2019 рр. на територію України було завезено 223 випадки малярії, у тому числі у 12 (5,38 %) хворих розвинувся летальний наслідок. Для порівняння: в країнах Європи летальність від малярії становить до 1 %. Рівень захворюваності людей не перевищував середні багаторічні показники, коливаючись у межах від 0,09 (2017 р.) до 0,097 на 100 тис. населення (2019 р.). За 2018–2019 роки до країни було завезено 84 випадки малярії, з яких у 50 (60 %) осіб була тропічна малярія (*Pl.falciparum*). У 2018–2019 рр. переважно малярія завозилась чоловіками, особами віком 18–40 років, які проживали у містах, студентами (32–44,2 %), моряками (до 16,3 %), безробітними (до 16,3 %). За останні два роки малярія реєструвалась майже в усіх областях України, більше всього було зареєстровано, як і в попередні роки, у м. Києві (20 вип., 23 %), Харківській (15 вип., 18 %) та Одеській (9 вип., 11 %) областях. Більше половини випадків (60 %) було завезено в сезон можливої передачі збудника — з квітня по жовтень. Слід взяти до уваги, що тривалість сезону у 2019 р. була довшою, ніж у 2018 р. Більшість випадків завезено із країн Африки: 74 (88 %) випадки із 19 країн, решта — із країн Південної Азії та Південної Америки. У більшості громадян, які повернулися з країн Африки, реєструвалась тропічна малярія (*P.falciparum*), з Азії — триденна (*P.vivax*). Постійне завезення малярії на територію України з ендемічних

країн, нестійка ентомологічна та гідротехнічна ситуація в країні за наявності 7 видів малярійних комарів, здатних передавати збудника малярії, сприятливі клімато-географічні умови, а також відсутність сучасних протималярійних препаратів для хіміопрофілактики, ефективного лікування хворих сприяють появі місцевих випадків малярії та можливого поширенню їх серед населення, як це було до 1960 р. Щорічно реєструються летальні випадки від тропічної малярії, що пов'язано з пізнім зверненням хворих за медичною допомогою, пізньою її діагностикою та лікуванням.

Висновки. Лікарям слід бути уважними при обстеженні осіб, які повернулись з-за кордону, стосовно протозойних інвазій, тому що ці захворювання можуть мати атиповий, блискавичний перебіг. Слід пам'ятати, що пізній початок лікування, навіть ефективними препаратами, призводить до летального наслідку. Ці захворювання можуть сприяти виникненню вторинних випадків та розвитку навіть спалахів як в сезон передачі, так і не під час нього (внутрішньобудинкові).

*Павленко О.В., Скрипник Л.М.,
Роганкова А.Л.*

*Одеський національний медичний університет,
м. Одеса, Україна*

Клінічний випадок токсичного гепатиту в підлітка

Щорічне погіршення екологічної ситуації, безконтрольний прийом лікарських препаратів, недотримання населенням країни здорового способу життя, наявність численних шкідливих звичок сприяють значному поширенню останніми роками токсичних гепатитів серед дорослого та дитячого населення. Токсичний гепатит розвивається в результаті дії практично будь-яких хімічних речовин, включаючи лікарські препарати, алкоголь, важкі метали, промислові отрути і т.д. В Україні, як і в усьому світі, збільшується поширеність токсичних уражень печінки. Так, частота уражень печінки алкогольної етіології становить, за даними різних авторів, від 5 до 32–35 % залежно від регіону, лікарських гепатитів — від 1 до 28 % випадків, у США 25 % випадків фульмінантної печінкової недостатності пов'язано з розвитком токсичного гепатиту. В рамках проведення диференційно-діагностичного пошуку при постановці діагнозу ми хотіли б описати цікавий клінічний випадок.

Хворий К., 15 років, у вересні 2019 року був госпіталізований в ОМКІБ на 6-й день хвороби з попереднім діагнозом «вірусний гепатит». Скарги при надходженні на слабкість, нездужання, тяжкість в правому підреб'ї, зниження апетиту, нудоту і повторне блювання, жовтяницю шкіри і склер, що з'явилася на 5-й день від початку захворювання. З епіданамнезу відомо, що хворий — учень середньої школи, мешкає в квартирі, в оточенні всі здорові, контакт з інфекційними хворими не встановлено. П'є фільтровану некип'ячену воду. Шкідливі звички, вживання різних токсичних речовин категорично заперечує. Дані анамнезу, вік хворого, сезон року

і початок захворювання дозволяли припустити у хворого вірусний гепатит А. При огляді стан хворого середньої тяжкості. Свідомість ясна, млявий. Температура тіла 36,8 °С. Гемодинамічні показники в нормі. Живіт м'який, чутливий при пальпації в правому підреб'ї. Печінка виступає з-під краю реберної дуги на 2 см, край загострений, еластичний. Селезінка не пальпується. Сеча темна, кал ахолічний. Однак під час динамічного обстеження ні маркерів вірусного гепатиту А, ні маркерів інших вірусних гепатитів виявлено не було. На тлі погіршення стану хворого, наростаючої гіпербілірубінемії, гіпертрансфераземії, підвищення вмісту в крові маркерів холестазу, зниження протромбінового індексу проводилося комплексне всебічне обстеження хворого з метою виключення інших інфекційних і неінфекційних захворювань печінки. Як етіологічні причини були виключені інші вірусні та бактеріальні агенти, зокрема були проведені дослідження й отримані негативні результати на цитомегаловірусну-, Епштейна — Барр-, HHV-6-вірусну інфекцію, лептоспіроз, ієрсиніози, тифо-паратифозні захворювання, сальмонельоз. Були проведені імунологічні дослідження, визначення рівня металів, визначення рівня фіброзу методом еластометрії печінки — F2. У рамках повторного уточнення епідеміологічного анамнезу, після розмови з друзями підлітка, було з'ясовано, що хворий протягом останнього року вживав насвай — наркотичну речовину перорального застосування, що містить нікотин, гашене вапно, психотропні речовини, важкі метали, що викликають, крім іншого, і тяжкі токсичні ураження печінки. Так само вдалося з'ясувати, що протягом останнього року значно погіршилася успішність в школі. На тлі проведення тривалої, інтенсивної та комплексної терапії (в/в введення колоїдних і кристалоїдних розчинів, альбуміну, адеметіоніну, урсодезоксихолевої кислоти) стан хворого поступово покращився, і після 1,5 місяця госпіталізації він був виписаний.

Описаний випадок дає підстави продовжити вивчення даної проблеми, особливо у віковій групі 15–20 років. Не можна переоцінити значення епіданамнезу в даному питанні, а також широти діагностичного пошуку причин, що викликали тяжке ураження печінки.

*Пришляк О.Я., Матвіюк О.Я., Бойчук О.П.
Івано-Франківський національний медичний
університет, м. Івано-Франківськ, Україна
Обласна клінічна інфекційна лікарня,
м. Івано-Франківськ, Україна*

Клініко-епідеміологічні особливості кору у студентів факультету підготовки іноземних громадян ІФНМУ в період спалаху 2017–2019 рр.

Актуальність. Кір — керована інфекція у більшості країн світу, що не втрачає своєї актуальності та залишається вагомою соціально-економічною проблемою. За даними CDC, щорічно у світі реєструється понад 30 млн

випадків захворювання на кір. Як повідомляє ВООЗ, за період 2017–2019 рр. відбувся найбільший спалах кору в країнах Європи за останні 20 років, під час якого 45 % ураженого населення — особи працездатного віку. Труднощі діагностики та лікування «дитячої» інфекції у дорослих полягають у тому, що ускладнення можуть виникати у будь-якому періоді захворювання та в умовах відносного благополуччя, що вимагає поглибленого вивчення та індивідуального підходу.

Мета дослідження: вивчити особливості клініко-епідеміологічної картини захворюваності на кір у студентів факультету підготовки іноземних громадян (ФПІГ) Івано-Франківського національного медичного університету (ІФНМУ) у період спалаху 2017–2019 рр.

Матеріали та методи. Проаналізовано 21 випадок кору у студентів ФПІГ ІФНМУ, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в обласній клінічній інфекційній лікарні (ОКІЛ) м. Івано-Франківська з вересня 2018 р. по квітень 2019 р. Діагноз встановлювали на основі епідеміологічного анамнезу (контакт з хворим на кір), типових клінічних симптомів та серологічних досліджень (визначення специфічних IgM до вірусу кору).

Результати та обговорення. При аналізі 21 медичної карти студентів, хворих на кір, які перебували на стаціонарному лікуванні в ОКІЛ з вересня 2018 р. по квітень 2019 р., встановлено: в структурі захворюваності переважали чоловіки — 18 (85,7 %), жінок відповідно — 3 (14,3 %). Середній вік пацієнтів становив $20,3 \pm 0,6$ року. Серед захворілих на кір було 6 (28,6 %) невакцинованих осіб та 15 (71,4 %) осіб, імунізованих згідно з календарем. Пацієнти були громадянами наступних країн: Єгипет — 9 (42,8 %) студентів, Індія — 6 (28,6 %), Туреччина — 3 (14,3 %) та Польща — 3 (14,3 %). Переважали студенти спеціальності «лікувальна справа» — 19 (90,5 %) хворих. На контакт із хворим на кір за 10–14 днів до початку захворювання вказували 14 (66,6 %) госпіталізованих осіб. Кір тяжкого ступеня діагностовано в 1 хворого (4,8 %), середньої тяжкості — у 16 (76,2 %), легкого ступеня — у 4 (19 %). У 7 (33,3 %) пацієнтів кір мав ускладнений перебіг. Найчастішими ускладненнями захворювання були: з боку органів дихання — гострий необструктивний бронхіт — 5 (23,8 %) та вірусно-бактеріальна пневмонія — 2 (9,5 %); з боку травної системи — реактивний гепатит — 6 (28,6 %) та реактивний панкреатит — 4 (19 %). Преморбідний фон хворих із ускладненим перебігом не обтяжений. Середня тривалість перебування в стаціонарі пацієнтів із ускладненнями становила $10,6 \pm 2,1$ дня. У гемограмі хворих на кір на 2-гу — 3-тю добу захворювання відмічали лейкопенію до $3,2 \times 10^9/\text{л}$ із паличкоядерним зсувом лейкоцитарної формули вліво від 12 до 57 %, підвищення ШОЕ, лімфопенію на початкових етапах захворювання з наступним лімфоцитозом, тромбоцитопенію та анемію легкого та середнього ступенів тяжкості. Цікавою клінічною особливістю кору у студентів неслов'янської національності було збереження плям Копліка на слизовій щік до 2–3-го дня від початку розвитку екзантеми, з яскравою її вираженістю.

У пацієнтів з ускладненим перебігом захворювання відмічали поодинокі елементи висипу на обличчі, незначно виражену пастозність обличчя та ясні елементи висипу на шкірі передньої грудної стінки, живота та спини з розвитком позитивного симптому Пастія на 4–5-й день висипу. Афтозний стоматит розвинувся у 12 (57,2 %) госпіталізованих. Лікувальний комплекс включав палатний режим, діету, патогенетичну терапію (дезінтоксикаційна, протизапальна, інгібітори протеолізу, гепатопротектори, антигістамінні засоби, протикашльові, деконгестанти, вітамін А). На фоні призначеного лікування відмічали нормалізацію гематологічних показників даних пацієнтів та їх повне видужання.

Висновки. Отже, клінічний перебіг кору у студентів факультету підготовки іноземних громадян ІФНМУ в період спалаху з 2017 по 2019 рік має дещо атипичну клінічну картину з розвитком ускладнень з боку органів дихальної та травної систем. Складність діагностики та лікування полягає у відсутності ранніх, типових прогностичних ознак як самого вірусного захворювання, так і розвитку ускладнень, та в малоефективності монотерапії. Високий відсоток захворілих серед імунізованих осіб свідчить, ймовірно, про низький титр протективних антитіл та ставить питання перед сучасними дослідниками про більш детальне вивчення тривалості та ефективності поствакцинального імунітету.

Рябоконт О.В.¹, Черкаський В.В.²,
Оніщенко Т.Є.¹, Рябоконт Ю.Ю.¹

¹ Запорізький державний медичний університет,
м. Запоріжжя, Україна

² КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня ЗОР»,
м. Запоріжжя, Україна

Порівняння спектра коморбідної патології у хворих з тяжким і критичним перебігом COVID-19 залежно від наслідків хвороби

Актуальність. При появі в Китаї перших хворих на інфекцію, яка викликана новим SARS-CoV-2, було з'ясовано, що кожен третій пацієнт мав супутню патологію. При пандемічній поширеності COVID-19 дані щодо факторів ризику несприятливого перебігу хвороби інтенсивно вивчаються та постійно поповнюються даними з різних регіонів світу. Особливу увагу привертають пацієнти із тяжким і критичним перебігом COVID-19, які потребують тривалої кисневої підтримки. Саме у цієї категорії пацієнтів з'ясування ролі коморбідної патології в перебігу хвороби є найбільш актуальним. Однак дані літератури щодо спектра супутньої патології, яка має суттєвий вплив на наслідки COVID-19, мають значні розбіжності за даними різних авторів та певною мірою відображають особливості поширеності соматичної патології в популяції. Так, американські дослідники звертають увагу, що ожиріння слід вважати одним із головних факторів ризику дихальної недостатності та необхідності проведення

штучної вентиляції легень, звертаючи увагу, що частка пацієнтів у цій когорті, яка потребувала механічної вентиляції, була в 10 разів вищою, ніж за даними китайських авторів.

Мета роботи: порівняти спектр коморбідної патології хворих з тяжким і критичним перебігом COVID-19 залежно від наслідків захворювання.

Матеріали та методи. Проаналізовано спектр коморбідної патології 170 хворих з тяжким і критичним перебігом COVID-19, які лікувалися у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня ЗОР» протягом березня — грудня 2020 року. Діагноз COVID-19 у всіх пацієнтів був підтверджений виділенням РНК SARS-CoV-2 методом ПЛР в ДУ «Запорізький обласний лабораторний центр МОЗ України». Вік хворих був від 36 до 91 року, в середньому становив $67,9 \pm 1,2$ року. Чоловіків було 87, жінок — 83. Дані щодо коморбідної патології було отримано з амбулаторних карток хворих та виписок при переведенні пацієнтів до інфекційного стаціонару з інших лікарень. Хворі були розподілені на групи залежно від наслідків хвороби: I група — 140 хворих із одужанням; II група — 30 пацієнтів, у яких захворювання завершилося летально. Статистичну обробку здійснено з використанням сформованої бази даних пацієнтів у програмі Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J).

Результати. Встановлено, що середній вік хворих досліджуваних груп статистично не відрізнявся ($p > 0,05$) та становив у хворих I групи $66,1 \pm 1,6$ року та у пацієнтів II групи — $68,9 \pm 2,7$ року. Проте аналіз вікової структури дозволив встановити певну різницю, насамперед відсутність осіб молодого віку та меншу частку осіб середнього віку в групі хворих з летальним результатом COVID-19 порівняно з хворими I групи: 6,7 проти 28,6 % ($p < 0,05$). Серед пацієнтів II групи статистично значуще переважали хворі похилого та старечого віку: 93,4 проти 67,2 % пацієнтів I групи ($p < 0,05$). Проведений аналіз показав, що серед хворих з тяжким і критичним перебігом COVID-19 лише 10,5 % не мали коморбідної патології. Найчастіше у пацієнтів була супутня хронічна серцево-судинна патологія (81,2 %), зокрема ішемічна хвороба серця (74,2 %), гіпертонічна хвороба II–III стадій (41,1 %), порушення ритму серця (4,7 %), частина пацієнтів в анамнезі вказували на раніше перенесений інфаркт міокарда (7,1 %). У хворих на COVID-19, які померли, частіше, ніж у пацієнтів, які одужали, мали місце гіпертонічна хвороба (93,4 проти 30,1 %, $p < 0,001$), постінфарктний кардіосклероз (26,8 проти 2,8 %, $p < 0,001$), порушення ритму (20,1 проти 1,4 %, $p < 0,01$). Серед коморбідної патології, яка частіше мала місце у хворих II групи, слід відзначити наявність хронічної хвороби нирок II–IV стадій (20,1 проти 4,3 %, $p < 0,05$). Наявність коморбідної хронічної хвороби нирок II–IV стадій асоціювалася з летальним результатом COVID-19 ($p < 0,05$), при цьому, за результатами наших досліджень, у всіх випадках ця патологія поєднувалася з іншими коморбідними станами. У 8,5 % мав місце ішемічний інсульт, який розвинувся ще до маніфестації COVID-19, що вірогідно вплинуло

на результат захворювання ($p < 0,05$). У 41,4 % хворих з тяжким і критичним перебігом COVID-19 мав місце супутній цукровий діабет 2-го типу, у 8,3 % — ожиріння II–III ступеня, у 6,0 % — онкопатологія, у 2,4 % — хронічні вірусні гепатити, однак частота цих коморбідних станів не відрізнялася ($p > 0,05$) у хворих досліджуваних груп. Більшість пацієнтів обох досліджуваних груп мали поєднання декількох супутніх захворювань. Наявність двох коморбідних станів відзначено у 45,8 % хворих I групи та у кожного третього пацієнта II групи — 33,4 %. Встановлено взаємозв'язок між наявністю комбінації 3 та більше коморбідних станів з летальним результатом захворювання ($p < 0,01$), а саме серед хворих з летальним результатом COVID-19 46,7 % мали комбінацію 3 та більше супутніх захворювань проти 17,5 % пацієнтів, які одужали.

Висновки. У структурі коморбідної патології хворих з тяжким і критичним перебігом COVID-19 переважають захворювання серцево-судинної системи. У хворих на COVID-19, які померли, частіше ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів, які одужали, має місце супутня гіпертонічна хвороба, постінфарктний кардіосклероз, порушення ритму, хронічна хвороба нирок II–IV стадій та ішемічний інсульт. У хворих з летальним результатом COVID-19 частота поєднання 3 та більше коморбідних станів вище, ніж у пацієнтів, які одужали ($p < 0,01$).

Скрипник Л.М., Павленко О.В.,
Роганкова А.А.

Одеський національний медичний університет,
м. Одеса, Україна

Криптоспоридії як збудники секреторних діарей

Серед кишкових інфекцій, що викликаються найпростішими, лідирує криптоспоридіоз — інфекція, що перебігає зазвичай у формі ентериту або гастро-ентериту, яка може супроводжуватися зневодненням. Криптоспоридіоз дуже поширений, відноситься до опортуністичних інфекцій, тому що становить значну загрозу для життя людей з імунodefіцитними станами, хворих на СНІД. Збудники криптоспоридіозу — кокцидії роду *Cryptosporidium* — облигатні паразити, які інфікують микроворсинки слизових оболонок шлунково-кишкового тракту тварин і людини. В організмі господаря утворюються два типи ооцист: товстостінні, що виділяються з фекаліями, і тонкостінні, що вивільняються спорозоїти в кишечнику, за рахунок чого відбувається автоінфекція. Ооцисти тривало зберігаються в навколишньому середовищі, виявляються у водопровідній і річковій воді, у стічних водах, на полях зрошення, в колодязях. Джерело інвазії для людини — різні ссавці (домашня худоба, гризуни). Механізм інфікування — фекально-оральний, при контакті з інфікованою людиною або твариною, а також з об'єктами навколишнього середовища (частіше з водою), харчовими продуктами, що контаміновані криптоспоридіями. Сприйнятливість людей невисо-

ка. До захворювання більше схильні діти до 2 років, а також особи з різними імунodefіцитними станами. Найбільш типова локалізація процесу — дистальні відділи тонкої кишки. При розмноженні паразита в кишечнику уражається велика кількість ентероцитів, що призводить до атрофії ворсинок, значної гиперсекреції води та електролітів, порушення їх реабсорбції і розвитку водянистої діареї. Порушується ферментативна діяльність кишечника. Виникають вторинні мальабсорбція і стеаторея. За відсутності імунodefіциту інкубаційний період триває близько 1 тижня, потім з'являються часті (10–20 разів на добу) рідкі, без домішок випорожнення, помірний біль в животі, нудота, блювання, підвищення температури тіла. Одуjuanня настає через 1–2 тижні, але в ослаблених пацієнтів хвороба може тривати більше 3 тижнів і закінчитися фатально. Єдиної схеми лікування криптоспоридіозу немає. Пропонується синдромальна терапія на тлі динамічного спостереження і контролю за наявністю симптомів зневоднення. У тяжких випадках — госпіталізація в інфекційні стаціонари.

Клінічний випадок. Хвора А., 14 років, 22.05.2020 р. звернулася на кафедру інфекційних хвороб зі скаргами на рясні водянисті випорожнення без домішок крові та слизу, з дуже неприємним запахом, з частотою від 5 до 10 разів на добу протягом 10 днів. Діарея супроводжувалася болем у животі перед актом дефекації, нудотою вранці, двічі блюванням, періодичним підвищенням температури тіла до 37,5 °С, головним болем, відсутністю апетиту, втрата ваги становила 3 кг. З анамнезу встановлено, що сім'я мешкає в приватному секторі. Ніхто з членів сім'ї не хворів. Захворювання ні з чим не пов'язують. При огляді загальний стан середньої тяжкості. Млява. Шкірні покриви звичайного кольору, чисті. Тургор тканин знижений. Язик обкладений білим нальотом, сухий. Живіт м'який, помірно болючий при пальпації в окологупочній і в правій клубовій ділянках. Печінка у края реберної дуги. Одночасно з рутинними загальноклінічними і бактеріологічними методами діагностики було проведено дослідження калу на криптококоз, методом мікроскопії були виявлені ооцисти в фекаліях пацієнтки. При бактеріологічному дослідженні калу отримано негативний результат. Результат обстеження на ВІЛ-інфекцію також негативний. Для диференціювання ооцист криптоспоридій від інших найпростіших, дріжджових грибків, а також схожих з ними за морфологією частинок, що містяться у фекаліях, застосували метод фарбування мазків карболфуксіном за Цілем — Нільсеном з наступною мікроскопією за допомогою імерсійної системи мікроскопа. У препаратах були знайдені ооцисти криптоспоридій в 20–40–60 полях зору. Протягом 3 днів в денному стаціонарі проводилася інфузійна терапія з введенням глюкозо-сольових розчинів, були призначені ентеросорбенти, пробіотики, ферментативні препарати. На тлі проведеного лікування стан дівчинки значно покращився. Стул нормалізувався, нудота, біль в животі не турбували, покращився апетит, збільшилася маса тіла. При контрольній мікроскопії калу ооцисти криптоспоридій не виявлено.

Висновки. 1. Незважаючи на схильність до захворювання дітей до 2 років, а також осіб з імунodefіцитом, необхідно призначати обстеження на криптоспоридіоз для всіх пацієнтів із затяжним перебігом ентериту. 2. Імунокомпетентним пацієнтам антибіотики та антипротозойні препарати можна не призначати. 3. У групі пацієнтів без імунodefіциту криптоспоридіоз протікає як ГКІ з високою концентрацією криптоспоридій в фекаліях, що дозволяє ефективно використовувати мікроскопічне дослідження калу для діагностики. 4. Метод фарбування мазків карболфуксіном за Цілем — Нільсеном з наступною мікроскопією за допомогою імерсійної системи мікроскопа дозволяє диференціювати ооцисти криптоспоридій від інших найпростіших.

Совірда О.С., Майстренко О.М.

*Одеський національний медичний університет,
м. Одеса, Україна*

Вакцинопрофілактика грипу в умовах пандемії COVID-19

На тлі пандемії коронавірусної інфекції, що викликана вірусом SARS-CoV-2, циркуляція сезонного грипу у світі продовжується. Так, за даними Центру громадського здоров'я України, з початку епідсезону у 2020 році до 31 січня 2021 року на грип та ГРВІ перехворіло 7,2 % населення країни, за аналогічний період минулого сезону — 6,6 % населення. Госпіталізовано 52 402 особи, із них 34,3 % — діти віком до 17 років, тоді як за аналогічний період минулого сезону було госпіталізовано 74 454 особи, діти становили 78,1 %. При одночасному тестуванні методом полімеразної ланцюгової реакції на грип та SARS-CoV-2 з початку поточного сезону виявлено віруси грипу типів A(H1) pdm09, A не субтипований та інші віруси респіраторної групи інфекцій — SARS-CoV-2, коронавіруси типів OC-43 і NKU-1, риновірус, бокавірус. Таким чином, загроза одночасного захворювання на грип та COVID-19 підвищується, що особливо небезпечно для медичних працівників, осіб похилого віку й інших груп ризику. Таке поєднання може призвести до вкрай тяжкого перебігу хвороби, розвитку ускладнень та тривалої реабілітації або навіть до летального наслідку. За даними Центру громадського здоров'я України, з початку епідемічного сезону проти грипу вакциновано 187 628 осіб, що на 45 820 осіб менше, ніж за аналогічний період минулого сезону, що вкрай недостатньо для захисту вразливих верств населення. Слід перш за все забезпечити вакцинацію працівників охорони здоров'я, людей старше 65 років, осіб із супутніми хронічними захворюваннями та тих, які знаходяться в установах тривалого перебування. Таким чином, світовий і вітчизняний досвід боротьби з інфекційними хворобами показує, що саме вакцинація є найбільш доступним та ефективним засобом індивідуальної і масової профілактики, тому лікарі всіх спеціальностей мають брати активну участь у формуванні прихильності до вакцинопрофілактики грипу та COVID-19, особливо в умовах сучасної пандемії.

Старець О.О., Котова Н.В.
Одеський національний медичний університет,
м. Одеса, Україна

Клінічні особливості
стрептококового тонзилофарингіту
у дітей раннього віку

Актуальність. *Streptococcus pyogenes* (β-гемолітичний стрептокок групи А) є найпоширенішою причиною бактеріального тонзилофарингіту в дітей. На нього припадає 15–30 % усіх випадків фарингіту в дітей 5–15 років [1]. Загальна поширеність цього захворювання серед дітей до 18 років, які звертались до поліклініки або відділення невідкладної допомоги з ангіною, становила 37 %, а серед дітей до 5 років — 24 % [2]. При встановленні тонзилофарингіту в дітей найважливішим питанням є визначення ризику його стрептококової етіології, тому що це зумовлює високу ймовірність ускладнень та вимагає негайного призначення відповідної антибактеріальної терапії, зазвичай більш тривалої, ніж при інших бактеріальних збудниках. Для визначення ймовірності стрептококового тонзилофарингіту найчастіше використовують шкалу Сентора, проте її прогностична цінність значно нижча, ніж швидкі тести на антигени стрептококу. Тому ці тести рекомендуються всім пацієнтам з високим ризиком (3 або більше критеріїв шкали Сентора) стрептококо-

вого тонзилофарингіту: 1) температура тіла > 38,0 °С; 2) відсутність кашлю; 3) збільшення і болючість шийних лімфатичних вузлів; 4) набряк мигдаликів і наявність ексудату. Стафілококовий тонзилофарингіт частіше зустрічається у дітей шкільного віку, але може виникати й у дітей раннього віку, у яких, за даними літератури, є відмінності клінічних проявів захворювання, що стає причиною відмови від етіологічної діагностики та неадекватної терапії [3].

Мета дослідження: визначити клінічні відмінності ознак стрептококового тонзилофарингіту у дітей раннього віку.

Матеріали та методи. У ретроспективне когортне дослідження включено 76 пацієнтів віком від 10 місяців до 16 років, які протягом 2018–2019 років звернулися до Педіатричної клініки Одеського національного медичного університету для надання стаціонарної допомоги з ознаками гострого тонзилофарингіту та мали позитивні результати швидкого тесту на антигени стрептококу групи А методом хроматографічного імунологічного аналізу зразків (мазок з горла). Для виявлення вікових відмінностей ознак стрептококового тонзилофарингіту всі випадки, включені в когортне дослідження, були розподілені на дві вікові групи: I група (n = 46) — діти віком ≤ 3 років; II група (n = 30) — діти віком від 3 років. За допомогою on-line калькулятора SISA проведена статистична оцінка частоти ознак і відношення шансів (ВШ) з розрахунком 95% довірчого інтервалу (95% ДІ).

Таблиця 1. Частота ознак стрептококового тонзиліту в дітей

Ознака	I група (n = 46), так/ні; % (95% ДІ)	II група (n = 30), так/ні; % (95% ДІ)	ВШ (95% ДІ)
Лихоманка < 38,0 °С	23/23; 50 (35,6–64,5)*	7/23; 23,3 (8,2–38,4)*	3,29* (1,18–9,15)
Лихоманка ≥ 38,0 °С	23/23; 50 (35,6–64,5)*	23/7; 76,7 (61,6–91,2)*	0,30 (0,11–0,85)
Сильний біль у горлі/утруднення ковтання	38/8; 82,6 (71,6–93,6)	27/3; 90,0 (79,3–100)	0,53 (0,13–2,17)
Закладеність носа/нежить	18/28; 39,1 (25,0–53,2)*	5/25; 16,7 (3,4–30,1)*	3,21* (1,04–9,93)
Біль у вухах	10/36; 21,7 (9,8–33,6)*	2/28; 6,7 (0–15,5)*	3,89 (0,79–19,2)
Кашель	7/39; 15,2 (4,8–25,6)	2/28; 6,7 (0–15,7)	2,51 (0,49–13,02)
Біль у животі	5/41; 10,9 (1,9–19,9)*	10/20; 33,3 (16,4–50,2)*	0,24 (0,07–0,81)
Блювання	16/30; 34,7 (20,9–48,5)	10/20; 33,3 (16,4–50,2)	1,07 (0,40–2,82)
Контакт із хворим	18/28; 39,1 (25,0–53,2)*	5/25; 16,7 (3,4–30,1)*	3,21* (1,04–9,93)
Скарлатиноподібний висип на шкірі	0; –	3/27; 10 (0–20,7)	–
Збільшені, болючі шийні лімфовузли	30/16; 65,3 (51,5–79,1)*	27/3; 90,0 (79,3–100)*	0,22 (0,06–0,79)
Наявність ексудату на мигдаликах	30/16; 65,3 (51,5–79,1)	22/8; 73,3 (57,5–89,1)	0,68 (0,25–1,88)
Піднебінні петехії	10/36; 21,7 (9,8–33,6)*	12/18; 40,0 (22,5–57,5)*	0,42 (0,14–1,15)

Примітка: * — відмінності вірогідні.

Результати та обговорення. Статистичний аналіз частоти обраних для аналізу ознак (табл. 1) продемонстрував, що у дітей раннього віку порівняно з дітьми старше 3 років вірогідно частіше виявляються: замість гарячки вище 38,0 °C субфебрильне підвищення температури тіла (ВШ = 3,29); катаральні явища — закладеність носу або нежить (ВШ = 3,21); скарги на біль у вухах; контакт із хворим на стрептококову інфекцію (ВШ = 3,21). У них вірогідно рідше виявляються збільшені болючі передні шийні лімфатичні вузли і піднебінні петехії.

Висновки. Таким чином, клінічні прояви стрептококового тонзиліту у дітей раннього віку мають певні клінічні відмінності, що знижують прогностичну цінність оцінки за шкалою Сентора, можуть стати причиною несвоєчасної діагностики етіологічної причини захворювання і, як наслідок, неадекватного лікування дитини. При виявленні основного прояву тонзилофарингіту (набряклі гіперемовані мигдалики з ексудатом або без ексудату) іншими ознаками, що слід враховувати для призначення швидкого тесту на антигени стрептококу, можуть бути контакт із хворим на стрептококову інфекцію та субфебрильне підвищення температури тіла замість лихоманки вище 38 °C. У дітей раннього віку необхідно ретельно досліджувати передні шийні лімфатичні вузли, проте відсутність їх збільшення та болючості, як і наявні катаральні явища у вигляді закладеності носа або нежитю, не виключають стрептококову етіологію захворювання.

Список літератури

1. Centor R.M. Expand the pharyngitis paradigm for adolescents and young adults. *Ann. Intern. Med.* 2009. 151. 812.
2. Wald E.R., Green M.D., Schwartz B., Barbadora K. A streptococcal score card revisited. *Pediatr. Emerg. Care.* 1998. 14. 109.
3. Woods W.A., Carter C.T., Schlager T.A. Detection of group A streptococci in children under 3 years of age with pharyngitis. *Pediatr. Emerg. Care.* 1999. 15. 338.

Трихліб В.І.¹, Лисенко Т.І.¹, Єрошенко А.О.¹,
Мартинчик О.С.¹, Беляєва К.П.¹,
Цюрак Н.Р.¹, Шевельова Т.І.², Попова С.С.²,
Самойлова С.М.², Чайка С.М.²,
Голубенко О.С.², Мороз А.В.³

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

² Центральний госпіталь МВС, м. Київ, Україна

³ Центральна поліклініка МВС, м. Київ, Україна

Лабораторні показники у тяжкохворих і померлих від нової коронавірусної інфекції

Актуальність. Відомо, що нова коронавірусна хвороба COVID-19 може мати безсимптомний, легкий та середньотяжкий перебіг, а у деяких хворих може розвинути тяжка та вкрай тяжка форма COVID-19, за яких може виникнути пневмонія, гострий респіраторний дистрес-синдром, септичний шок із розвитком леталь-

ного наслідку. На даний час є багато публікацій стосовно клініко-лабораторних проявів різних форм коронавірусної хвороби COVID-19, але не завжди зрозуміло, на якій стадії хвороби вони були проведені.

Тому **метою** нашого дослідження було встановити динаміку змін у лабораторних показниках крові у COVID-19-позитивних хворих із тяжким перебігом, які одужали та померли.

Матеріали та методи. Проведений аналіз даних медичних карт стаціонарного хворого осіб, які лікувались у відділенні реанімації та інтенсивної терапії з приводу нової коронавірусної хвороби COVID-19 у Центральному госпіталі МВС та НВМКЦ «ГВКГ». Статистична обробка матеріалів дослідження проводилася за допомогою персонального комп'ютера з використанням програми Statistica.

Результати та обговорення. Приводимо результати попередніх досліджень. У перші 3 дні після госпіталізації у хворих, які одужали, дещо частіше реєструвались лейкоцитоз та лейкопенія, нормальна та збільшена кількість лімфоцитів, частіше виявляються хворі із збільшеною кількістю паличкоядерних нейтрофілів, а у хворих, які в наступному померли, частіше реєструвались нормоцитоз, гранулоцитоз, лімфопенія, тромбоцитопенія, підвищена ШОЕ. Важливе значення при прогнозуванні має оцінка лабораторних показників у динаміці: у хворих, які одужали, на 4–6-ту добу спостерігалось менш виражене зростання лейкоцитів і в подальшому, навпаки, їх зниження; на 4–6-ту добу перебування у стаціонарі спостерігалось зниження кількості лімфоцитів з наступним їх зростанням; високі показники креатинфосфокінази (КФК) на початку госпіталізації з 7–9-ї доби значно зменшились до референтних значень; з часом перебування у стаціонарі спостерігалось зменшення показників лактатдегідрогенази (ЛДГ); середнє значення протромбінового індексу (ПТІ) мало тенденцію до зниження з часом перебування, але в межах норми. У хворих, які померли, вже з 4–6-ї доби спостерігається зростання кількості лейкоцитів, зменшення рівня лімфоцитів, частіше реєструвалась тромбоцитопенія, яка зберігалась з часом, та її значне зменшення, особливо після 9-ї доби; у всі періоди спостереження були вищі показники ШОЕ (медіана близько 30–40 мм/год); із 7-ї доби спостерігаються значні коливання максимальних показників КФК із суттєвим їх збільшенням; вже на початку госпіталізації ці хворі мали вищі показники ЛДГ порівняно з першою групою та переважали протягом усіх періодів спостереження зі значними коливаннями максимальних значень; у цих хворих по періодах спостереження були незначні коливання показників ПТІ, які найчастіше реєструвались у близько 80 % з подальшим збільшенням після 9-ї доби, але в межах норми, також на початку госпіталізації спостерігались і значні коливання мінімальних значень ПТІ до дуже низьких показників.

Висновки. Лікарям при прогнозуванні перебігу хвороби, корекції лікування слід враховувати динаміку лабораторних показників, яка має свої особливості у тих, хто одужав, і у тих, хто помер.

Усачова О.В., Дралова О.А.

Запорізький державний медичний університет,
м. Запоріжжя, Україна

Застосування комбінованого препарату для лікування токсокарозної інвазії з ураженням шкіри у дітей

Актуальність. Токсокароз — це паразитарне захворювання, що може викликати ураження багатьох органів і тканин. У пацієнтів може визначатися вузловата еритема, дрібнопапульозний висип, кропив'янка, рецидивуючі болючі утворення під шкірою в ділянці попереку, кінцівок тощо.

Мета дослідження: вивчення ефективності комбінованого препарату для лікування токсокарозної інвазії з ураженням шкіри у дітей.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням перебувало 30 дітей з токсокарозною інвазією, серед них у 10 відмічено ураження шкіри: 6 — з кропив'яним та 4 — з дрібнопапульозним висипом. Усім пацієнтам з патогенетичною метою застосовували комбінований препарат, що містить діоксид кремнію та лактулозу.

Результати. У дітей з токсокарозною інвазією ураження шкіри відмічалось разом з ураженням дихальної системи. При цьому екзантема переважно локалізувалась по всьому тулубу, була рожевого кольору без згущення у різних ділянках, на незміненому фоні, досить ясна, а у 6 дітей у вигляді кропив'янки із вираженим свербіжем шкіри. При застосуванні комбінованого препарату, який містить ентеросорбент та пробіотичну сполуку (діоксид кремнію та лактулозу), відмічалось нівелювання висипу вже на 3-й день лікування, зменшення свербіжу з другого дня та покращення загального стану. При цьому побічних реакцій в жодного пацієнта не відмічено.

Висновки. 1. У кожної 10-ї дитини з токсокарозною інвазією реєструється поширена екзантема. 2. Комбінований препарат, що містить діоксид кремнію та лактулозу, може застосовуватись як патогенетичне лікування разом з етіотропною терапією у дітей з ураженням шкіри на тлі токсокарозної інвазії. Ефективність лікування відмічається вже з 2-го дня лікування.

Усиченко О.М.¹, Усиченко К.М.¹,
Лаврюкова С.Я.¹, Пастерначенко Н.С.¹,
Мозгова В.О.²

¹ Одеський національний медичний університет,
м. Одеса, Україна

² КНП «Одеська міська клінічна інфекційна лікарня»
ОМР, м. Одеса, Україна

Досвід роботи гепатологічного центру КНП «Одеська міська клінічна інфекційна лікарня»

Парентеральні вірусні гепатити залишаються актуальною проблемою охорони здоров'я як у всіх країнах світу, так і в Україні. Це визначається щорічною реєстрацією високого рівня захворюваності на хронічні

форми гепатитів С, В та змішаної етіології. Висока частота прогресування хронічних вірусних гепатитів у цироз печінки та розвитку гепатоцелюлярної карциноми дозволяють зробити припущення, що вірусні гепатити є проблемою не тільки медичною, але й соціально-економічною. З метою підвищення якості діагностики та ефективності амбулаторного лікування населення Одеси та Одеської області в 1999 році при Одеській міській інфекційній лікарні був створений гепатологічний центр. У зв'язку з реформою вторинної ланки охорони здоров'я робота гепатоцентру набула особливого значення з точки зору надання амбулаторної медичної допомоги. На диспансерному обліку в 2018 році знаходилось 855 хворих, із них хворих на хронічний гепатит В — 59 (6,9 %), на хронічний гепатит С — 655 (76,6 %), на хронічний гепатит В + С — 16 (1,9 %). На диспансерному обліку в 2019 році знаходилось 1366 хворих, із них хворих на хронічний гепатит В — 23 (1,6 %), на хронічний гепатит С — 1142 (83,6 %), на хронічний гепатит В + С — 107 (7,8 %). На диспансерному обліку в 2020 році знаходилось 958 хворих, із них хворих на хронічний гепатит В — 104 (10,9 %), на хронічний гепатит С — 879 (91,8 %), на хронічний гепатит В + С — 9 (0,93 %). Отже, кількість проконсультованих хворих на вірусні гепатити збільшується при порівнянні 2018 та 2019 років. Зниження кількості звернень в 2020 році пов'язане з пандемією COVID-19. Крім хворих на різні гепатити до гепатоцентру КНП «Одеська міська клінічна інфекційна лікарня» звертаються хворі з іншими захворюваннями: токсичним гепатитом, механічною жовтяницею, синдромом Жильбера, холецистопанкреатитом, цирозом печінки, дискінезією жовчопрохідних шляхів, гельмінтозами, VEB- та CMV-інфекцією. Усього в 2018 році проконсультованих хворих з інфекційною патологією (без вірусних гепатитів) та неінфекційною патологією було 824 особи, у 2019 році — 1007 осіб, у 2020 році — 801 особа. Після ретельного клінічного обстеження в усіх хворих досліджували загальні аналізи крові та сечі, традиційні печінкові та ниркові проби. Підтвердження етіології хвороби визначали за допомогою специфічних серологічних маркерів HCV (aHCV-IgM, aHCV загальні) та маркерів HBV (HBeAg, HBsAg) методом імуноферментного аналізу «ДіаПроф-Мед». Обов'язково проводились молекулярно-генетичні дослідження — визначення HBV DNA та HCV RNA кількісним та якісним методом ПЛР (Abbott RealTime). При зверненні до гепатологічного центру всі хворі на хронічні гепатити проходили «АктиТест» та «ФіброТест». Згідно з протоколом МОЗ України, біохімічні маркери фіброзу та фіброеластографія використовуються як інформативна альтернатива біопсії печінки. Відповідно до міжнародних протоколів лікування, хворі на хронічний гепатит С отримували препарати прямої противірусної дії. З 2019 року в Одесі працює програма безкоштовного забезпечення ліками хворих на хронічний гепатит С «Програма протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, туберкульозу, гепатитам та наркоманії». У рамках цього заходу безкоштовний курс противірусного лікування отримали 347 пацієнтів, у яких був виявлений хронічний гепатит С. Хворі на хро-

нічний вірусний гепатит та гепатит змішаної етіології (В + С) отримували інтерферонову або безінтерферонову схему лікування. Діагностично-лікувальна робота гепатологічного центру здійснюється у співробітництві з кафедрою інфекційних хвороб ОНМедУ. Професорсько-викладацький колектив кафедри впроваджує нові методи діагностики вірусних інфекцій у рамках науково-дослідницької роботи кафедри інфекційних хвороб «Патогенетичне значення порушень у системі ПОЛ/АОС у хворих вірусними інфекціями різної етіології» 0118U007316. Був досліджений поліморфізм алелей генів цитокінів SMAD 7 (rs4939827), TNF- α (rs1800620), IL-10 (rs1800896), IL-4 (rs2243250) (ПЛР тест-системи «SNP-експрес» НПФ «Літех», РФ). Ідентифікація проводилась на базі лабораторного комплексу «Німецький діагностичний центр Св. Павла». За допомогою кореляційного аналізу параметричних і непараметричних показників був виявлений зв'язок між певними поліморфізмами та ступенем фіброзу печінки. Цей пілотний проєкт дозволить в майбутньому здійснювати персоналізований підхід у діагностиці та лікуванні хворих на хронічні вірусні гепатити. На підставі отриманих даних були створені 2 патенти: патент на корисну модель та патент на винахід «Спосіб прогнозування швидкості прогресування фіброзу печінки».

Фурик О.О., Рябоконт О.О., Задирака Д.А., Савельєв В.Г., Пак К.А.

Запорізький державний медичний університет,
м. Запоріжжя, Україна

Клінічні особливості Лайм-бореліозу у Запорізькій області за період 2015–2019 рр.

Актуальність. Лайм-бореліоз — одне із найпопулярніших трансмісивних природно-вогнищевих захворювань, що невпинно зростає за останні два десятиліття, при цьому в Запорізькій області у 2020 році захворюваність становить 1,83 на 100 000 населення. При тривалій персистенції спірохета *Borrelia burgdorferi* індукує аутоімунні та інші імунопатологічні процеси, що сприяє прогресуванню захворювання з розвитком затяжного перебігу та хронізації (Андрейчин М.А. та ін., 2019; Голубовська О.А. та ін., 2018; Малий В.П. та ін., 2018).

Мета дослідження: провести ретроспективний аналіз та визначити клінічні особливості перебігу Лайм-бореліозу у Запорізькій області за період 2015–2019 рр.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз 62 медичних карт стаціонарних хворих, які проходили обстеження та лікування у КУ «Обласна інфекційна клінічна лікарня ЗОР» за період 2015–2019 рр. Критерієм виключення з дослідження був вік хворих молодше 18 років. Серед обстежених пацієнтів 38 (59,7 %) чоловіків й 24 (40,3 %) жінки. Вік хворих коливався від 18 до 79 років, середній вік становив $46,00 \pm 2,17$ року. Окрім традиційних лабораторних досліджень антитіла до *Borrelia burgdorferi* (IgM, IgG) виділяли у сироватці крові методом імуноферментного аналізу.

Результати та обговорення. Проаналізувавши клініко-епідеміологічні дані у хворих на Лайм-бореліоз протягом останніх 5 років, встановлено, що укуса кліща був зареєстрований лише у 80,6 % пацієнтів, найбільша кількість хворих (56,5 %) була госпіталізована у літній період, значно рідше — у весняний та осінній періоди (відповідно 25,8 і 16,1 %). Враховуючи вираженість ознак інтоксикації, у пацієнтів було діагностовано легкий перебіг захворювання у 9 випадках (14,5 %), середньотяжкий — у 53 (85,5 %), тяжкий — не виявлено. Залежно від тривалості захворювання у більшості пацієнтів зареєстровано гострий перебіг — 56, також мали місце поодинокі випадки затяжного — 2 та хронічного — 4 перебігу. При аналізі клінічних даних виявлено, що у більшості пацієнтів з гострим перебігом Лайм-бореліозу форма перебігу захворювання була еритемною, значно рідше — шкірно-суглобовою й безеритемною, також зареєстровано 1 випадок з безеритемною формою з ураженням суглобів і нервової системи. Проаналізувавши еритемні форми захворювання, виявлено, що найчастішою локалізацією місцевих проявів (мігруючої еритеми) були нижні кінцівки, рідше — верхні кінцівки, спостерігались поодинокі випадки на передній поверхні грудної клітки й передній стінці черевної порожнини, молочної залози, ділянці попереку, калитки, вуха. Аналізуючи діаметр мігруючої еритеми, зареєстровані розміри від 0,5 см із збільшенням в динаміці до 40 см, з наявністю свербіжу шкіри лише у 9 (18 %) пацієнтів. При оцінці результатів серологічного дослідження встановлено, що обстежено на наявність антитіл (IgM, IgG) до збудника захворювання лише 54 (87,1 %) пацієнти з 62 хворих, при цьому 8 необстежених осіб мали клінічно гострий перебіг захворювання. Аналізуючи результати пацієнтів з гострим перебігом Лайм-бореліозу серед обстежених 48 осіб, встановлено, що у 6 (12,5 %) специфічні антитіла не були виявлені, тобто пацієнти мали негативний результат, а відповідно рівень антитіл був позитивним лише у 48 (87,5 %). Так, пацієнти з гострим перебігом Лайм-бореліозу найчастіше (у 39,58 %) мали позитивні антитіла IgM та IgG до *Borrelia burgdorferi*, рідше (у 35,42 %) захворювання перебігало на тлі наявності антитіла IgM й відповідно негативних антитіл IgG до *Borrelia burgdorferi*. Відповідно у 14 (25 %) хворих з гострим перебігом Лайм-бореліозу діагноз був виставлений клініко-епідеміологічно. Проте всі пацієнти як із затяжним, так і з хронічним перебігом захворювання мали позитивні результати (50 %) антитіл IgM або IgG до *Borrelia burgdorferi*.

Висновки. Лайм-бореліоз є одним із найпопулярніших трансмісивних природно-вогнищевих захворювань, збудником якого є спірохета *Borrelia burgdorferi* й переносником іксодові кліщі. Виявлено, що у 53 (85,5 %) пацієнтів мав місце середньотяжкий перебіг захворювання, залежно від тривалості захворювання у 56 (90,3 %) пацієнтів зареєстровано гострий перебіг з переважанням еритемних форм 50 (89,28 %) з найчастішою (52 %) локалізацією на нижніх кінцівках, з наявністю антитіл (IgM, IgG) до збудника захворювання лише у 87,5 % хворих серед обстежених 87,1 % осіб.

Хелемендик А.Б., Рябоконт О.В.,
Рябоконт Ю.Ю.

Запорізький державний медичний університет,
м. Запоріжжя, Україна

Вміст TNF- α в сироватці крові хворих на хронічний гепатит В залежно від HBeAg-статусу та ступеня вираженості морфологічних змін у печінці

Актуальність. Хронічний гепатит В (ХГВ) є глобальною медико-соціальною проблемою, обумовлюючи близько 2 млн летальних результатів внаслідок розвитку та прогресування HBV-асоційованих цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. Вважається, що при природному перебігу ХГВ формування цирозу печінки у 5-річній кумулятивній інцидентності оцінюється у 8–20 %, а щорічний ризик декомпенсації печінки за наявності цирозу та розвитку гепатоцелюлярної карциноми варіює в межах 1–5 %. Природний перебіг ХГВ має значну варіабельність, що обумовлює труднощі моніторингу за пацієнтами. Темпи прогресування фібротичних змін в печінці значною мірою залежать від здатності імунної системи контролювати вірусне навантаження. У процесі реплікації антигени вірусу гепатиту В (HBV) здатні впливати на імунну відповідь. При цьому на особливу увагу заслуговує HBeAg, що відіграє значну роль в модуляції імунної відповіді, знижуючи ефективність Т-клітинної ланки. В імунопатогенезі прогресування ХГВ провідну роль відіграють цитокіни, при цьому значна увага приділяється туморнекротизуючому фактору альфа (TNF- α), який продукується під час запалення макрофагами/моноцитами та відповідає за різноманітний спектр сигнальних подій в клітинах, а саме є не лише посередником гепатотоксичності, але й вважається індуктором проліферації гепатоцитів та регенерації печінки, проте в умовах тривалого перебігу хвороби бере участь у формуванні та прогресуванні фібротичних змін в печінці.

Ціль роботи — проаналізувати вміст TNF- α в сироватці крові хворих на ХГВ залежно від HBeAg-статусу та ступеня вираженості морфологічних змін в печінці.

Матеріал та методи. У дослідження було включено 70 хворих на ХГВ, які перебували на диспансерному спостереженні в КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР, віком від 20 до 78 років. Жінок — 24, чоловіків — 46. При визначенні ступеня вираженості фібротичних та некрозозапальних змін в печінці були застосовані неінвазивні методи. У всіх хворих проведено дослідження кількісного вмісту HBV-DNA в крові методом ПЛР, визначено в сироватці крові HBeAg та anti-HBe, кількісний вміст TNF- α (Elabscience, США) методом ІФА на базі Навчально-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету. Контрольна група — 30 здорових осіб. Статистична

обробка проведена в програмі Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J).

Результати. Проведений аналіз частоти виявлення HBeAg в сироватці крові хворих на ХГВ показав переважання HBeAg-негативних пацієнтів (78,6 %). Аналіз сероконверсії HBeAg/anti-HBe показав наявність в сироватці крові більшості HBeAg-негативних пацієнтів anti-HBe, а саме у 89,1 %. Порівняння частоти сероконверсії HBeAg/anti-HBe у HBeAg-негативних пацієнтів з різним ступенем вираженості морфологічних змін в печінці за даними неінвазивних тестів встановив нижчу частоту сероконверсії у хворих зі стадіями фіброзу печінки F2–4 порівняно з пацієнтами з початковими стадіями фіброзу печінки F0–1 (85,7 проти 100 %, $p < 0,05$). При цьому частота виявлення anti-HBe не залежала від ступеня вираженості некрозозапальних змін в печінці ($p > 0,05$). За результатами проведених досліджень було встановлено, що серед хворих на ХГВ переважали HBeAg-негативні пацієнти незалежно від ступеня вираженості фіброзу печінки ($p > 0,05$). Так, за наявності початкових проявів фіброзу печінки частка HBeAg-негативних пацієнтів становила 85,0 %, а за наявності фіброзу 2–4-го ступеня — 70,0 %. Аналіз частоти виявлення хворих на ХГВ з різним HBeAg-статусом показав відсутність статистично значущої залежності від ступеня вираженості некрозозапальних змін в печінці ($p > 0,05$). За наявності ступеня некрозозапальної активності в печінці A0–1 частка HBeAg-негативних пацієнтів становила 81,4 %, а за наявності ступеня A2–3 — 63,6 %. За результатами проведеного аналізу вмісту TNF- α в сироватці крові хворих на ХГВ встановлено, що вміст даного цитокіну виявився вище, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$), незалежно від HBeAg-статусу та ступеня вираженості морфологічних змін в печінці за даними неінвазивних тестів. Проте найвищий вміст TNF- α в сироватці крові реєструвався у HBeAg-позитивних хворих зі ступенями фіброзу печінки F2–4 та становив 14,27 [13,35; 18,23] пг/мл порівняно з HBeAg-негативними пацієнтами та відповідною вираженістю фіброзу печінки — 4,93 [3,5; 6,37] пг/мл ($p < 0,05$). Встановлену закономірність підтвердило виявлення прямої кореляції за Спірменом між ступенем вираженості фіброзу печінки та рівнем TNF- α в сироватці крові ($r = 0,31$, $p < 0,05$).

Висновки. Серед хворих на ХГВ переважають HBeAg-негативні пацієнти (78,6 %) із сероконверсією HBeAg/anti-HBe у 89,1 %. За наявності у HBeAg-негативних хворих фіброзу печінки F 2–4-го ступеня частота сероконверсії нижче порівняно з пацієнтами зі стадіями фіброзу печінки F0–1 (85,7 проти 100 %, $p < 0,05$). У хворих на ХГВ вміст TNF- α в сироватці крові вище, ніж у здорових людей ($p < 0,05$), незалежно від HBeAg-статусу та ступеня вираженості морфологічних змін в печінці за даними неінвазивних тестів. Найвищий вміст TNF- α в сироватці крові реєструється у HBeAg-позитивних хворих зі ступенями фіброзу печінки F2–4 порівняно з HBeAg-негативними пацієнтами та відповідною вираженістю фіброзу печінки ($p < 0,05$).

Чабан Т.В.¹, Солтик С.М.¹, Попадюк А.В.²,
Блохіна А.С.²

¹ Одеський національний медичний університет,
м. Одеса, Україна

² КНП «Чорноморська лікарня»

ЧМР Одеської області, м. Чорноморськ, Україна

Клінічний перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на COVID-19

Коронавірусна інфекція (COVID-19) сьогодні розцінюється як системне захворювання, яке перебігає перш за все з порушенням функції імунної системи, ураженням легень, серця, нирок, кишечника. Слід зазначити, що, за даними різних авторів, частота ураження печінки у хворих на COVID-19 коливається від 14 до 53 %, а при тяжкому перебігу досягає 78–83 %. У низці досліджень висунуто припущення, що пацієнти з хронічними захворюваннями печінки більш сприйнятливі до ураження печінки SARS-CoV-2. Однак відомості щодо наявності прямого впливу хронічного захворювання печінки на тяжкість перебігу COVID-19 і навпаки є вкрай обмеженими. Метаболічні порушення та їх невід’ємна складова неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) діагностуються у 20–40 % населення країн Європи. Приблизно у 50 % хворих відзначається подальше прогресування патологічного процесу з можливим виникненням цирозу печінки, гепатоцелюлярної карциноми, що значною мірою обумовлює прогноз у цієї категорії хворих. Клінічний тягар НАЖХП не обмежується захворюваністю і смертністю, пов’язаною лише з патологією печінки, а є предиктором розвитку серцево-судинних захворювань, вдвічі підвищує ризик хронічного захворювання нирок. Під нашим спостереженням знаходилися 169 хворих з тяжким перебігом коронавірусної інфекції COVID-19. У 133 (78,7 %) хворих діагностували також й НАЖХП. Наявність COVID-19 підтверджували за допомогою методу ПЛР — у всіх хворих виявлений SARS-CoV-2. За даними комп’ютерної томографії відзначали двобічну полісегментарну пневмонію, поширеність патологічного процесу становила 25–75 % об’єму легень. Вік хворих на COVID-19 з НАЖХП був від 19 до 73 років, у середньому становив $53,1 \pm 3,6$ року. Серед обстежених були 62 (46,6 %) чоловіки і 71 (53,7 %) жінка. Слід відмітити, що лише 49 (36,8 %) хворих знаходилися під спостереженням лікарів сімейної медицини, гастроентерологів, інфекціоністів і періодично отримували лікування з приводу НАЖХП. За результатами оцінки індексу маси тіла (ІМТ) діагностовано ожиріння I ступеня ($30-34,9 \text{ кг/м}^2$) у 58 (43,6 %) хворих, II ступеня ($35-39,9 \text{ кг/м}^2$) — у 34 (25,6 %) хворих, III ступеня ($\text{ІМТ} > 40 \text{ кг/м}^2$) — у 18 (13,5 %) хворих. Звертає на себе увагу те, що у 23 (17,3 %) хворих надлишкової маси тіла не було. З метою контролю стану ліпідного обміну крові визначали рівень загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності, ліпопротеїдів високої щільності. Для оцінки маркерів ураження і функціонального стану печінки вивчали активність АлАТ, АсАТ, ГГТП, рівень загального білірубину та його фракцій, рі-

вень загального білка та його фракцій, показник тимолової проби. Оцінку ступеня фіброзу печінки проводили за NAFLD fibrosis score, враховуючи ІМТ, активність АлАТ, АсАТ, кількість тромбоцитів, рівень альбуміну, наявність гіперглікемії натще. Ступінь фіброзу розцінювали як F0–F1 у 69 (51,9 %) хворих, F2 — у 52 (39,1 %) хворих, F3–F4 — у 12 (9,0 %) хворих. Тобто у 91 % хворих ознаки фіброзу не виявлено або встановлено слабкий чи помірний фіброз. Слід зазначити, що у хворих з COVID-19 і НАЖХП триваліше спостерігали прояви інтоксикації (висока гарячка, виражена загальна слабкість, нудота, відсутність апетиту). Також такі хворі частіше і більш тривалий період потребували кисневої підтримки порівняно з хворими без НАЖХП. Усім обстеженим хворим на COVID-19 призначали терапію відповідно до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого Наказом Міністерства охорони здоров’я України № 762 від 2 квітня 2020 р. зі змінами. Хворим із НАЖХП додатково призначали гепатопротектори. Незважаючи на проведення лікування, 7 (5,3 %) випадків закінчилися летально. При морфологічному дослідженні мікропрепаратів печінки відзначали нерівномірне кровонаповнення, гідроскопічну, дрібно- або крупнокрапельну жирову дистрофію різного ступеня, коагуляційний некроз і зморщування гепатоцитів, дискомплектацію печінкових балок. Таким чином, НАЖХП у хворих на COVID-19 є несприятливим фактором, що значно ускладнює перебіг хвороби. Пацієнти з хронічними захворюваннями печінки, у тому числі й НАЖХП, потребують пильної уваги лікарів, особливо в період епідемії. Слід відмітити, що на фоні можливого загострення захворювання збільшується не лише ризик зараження коронавірусною інфекцією COVID-19, але й вірогідність більш тяжкого її перебігу.

Чабан Т.В.¹, Чубач М.І.¹, Тюпа В.В.¹,
Кузьміна О.В.¹, Ніколаєва Г.П.²

¹ Одеський національний медичний університет,
м. Одеса, Україна

² КНП Саф’янівської сільської ради
Ізмайльського району Одеської області
«Центральна районна лікарня»,
село Кам’янка Ізмайльського району, Україна

Клінічний випадок тропічної малярії в Одеській області

За даними Центру громадського здоров’я, за 2020 рік в Україні зареєстровано 19 підтверджених випадків малярії, що становить 0,05 на 100 тис. населення. За аналогічний період 2019 року був зареєстрований 41 випадок захворювання на малярію, або 0,1 на 100 тис. населення. Тому можна припустити, що захворюваність на малярію за 2020 рік вища, ніж реєструється за офіційними даними. Незважаючи на карантинні обмеження, які діють в 2020–2021 роках, повністю не припиняється трудова та туристична міграція населення. Тому практикуючим лікарям важливо не втрачати настороженості щодо можливих випадків завезених інфекцій та не хтувати збором епідемічного анамнезу. Щорічно в

Україні реєструють випадки захворювань на малярію з пізнім зверненням за медичною допомогою. У зв'язку з цим у хворих часто розвиваються тяжкий перебіг хвороби та різноманітні ускладнення, які можуть призводити до летального наслідку. Наводимо випадок тяжкого перебігу тропічної малярії, ускладненої легенеvim гемосидерозом, гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС) та набряком-набуханням головного мозку.

Хворий М., 42 роки, захворів гостро у вересні 2020 р.: щоденне підвищення температури до 38,5 °С, головний біль, озноб, ломота в тілі. До лікаря не звертався, самостійно лікувався жарознижувальними препаратами. Анамнез хвороби встановити детально не вдалося. Хворий знайдений без свідомості родичами у власному помешканні, доставлений каретою швидкої допомоги до лікарні. Об'єктивно: стан дуже тяжкий, хворий без свідомості, шкірні покриви бліді, гарячі, температура тіла 40,1 °С. Серцева діяльність ослаблена, тахіаритмія, тони серця приглушені, пульс ниткоподібний. Артеріальний тиск (АТ) 80/40 мм рт.ст. Над легенями дихання ослаблене, дрібнокаліберні, незвучні хрипи. SpO₂ — 89 %. Живіт м'який, печінка +2,5 см, щільної консистенції, край закруглений, селезінка +1,5 см. Встановлено попередній діагноз «гостра респіраторна вірусна інфекція, підозра на COVID-19. Двобічна полісегментарна пневмонія. Інфекційно-токсичний шок 2–3-го ступеня». Хворого було госпіталізовано до реанімаційного відділення. Призначено інфузію дофаміну, гідрокортизон, реосорбілакт, розчин Рінгера, цефтазидим, інгаляцію зволоженого кисню через лицеву маску, швидкість потоку 15 літрів. Через 2 години після госпіталізації стан хворого погіршився: критично знизилась температура тіла, АТ знизився до 40/0 мм рт.ст., дихання патологічне за типом Чейна — Стокса. Незважаючи на реанімаційні заходи, хворий помер. Полімеразна ланцюгова реакція РНК COVID-19 — негативна. Імуноферментний аналіз: імуноглобуліни до білків COVID-19 не виявлені. У загальному аналізі крові: лейкоцити — $19,3 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцити — 90 %, еритроцити — $2,9 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін — 86 г/л, гематокрит — 25,7 %, тромбоцити — $116 \times 10^9/\text{л}$. У мазку крові виявлені плазмодії *Pl.falciparum* (++++). Після уточнення епідемічного анамнезу та анамнезу хвороби встановлено, що пацієнт два тижні тому повернувся літаком з Нігерії, де судно, на якому він перебував, протягом тижня знаходилося в порту Лагос. З телефонної переписки хворого встановлено, що хвороба почалась гостро, 07.09.2020 р., з підвищення температури тіла та ознобу. За медичною допомогою не звертався. Патологоанатомічний діагноз «малярія, викликана *Pl.falciparum*. Ускладнення: інфекційно-токсичний шок, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання з ураженням головного мозку та легень (дифузний гемосидероз), прояви ГРДС. Вогнищеві некрози коркового шару наднирників. Набряк-набухання головного мозку».

Даний випадок є прикладом гіпердіагностики коронавірусної інфекції COVID-19 в умовах пандемії. Відмічається низький рівень настороженості медичної спільноти щодо випадків інших хвороб, у тому числі й завезених інфекцій, який призводить до серйозних діагностичних помилок.

Чабан Т.В., Чубач М.І., Тюпа В.В.,
Лаврюкова С.Я., Пастерначенко Н.С.,
Бошкова Л.К., Кузьміна О.В.

Одеський національний медичний університет,
м. Одеса, Україна

Клінічний випадок коронавірусної інфекції COVID-19 у пацієнта з коінфекцією ВІЛ/туберкульоз

Від початку епідемії COVID-19 в Україні зареєстровано 1,27 млн підтверджених випадків зараження на цю хворобу. Одночасно з цим в Україні залишається напруженою епідеміологічна ситуація стосовно ВІЛ та туберкульозу. За даними Центру медичної статистики МОЗ України, в Україні за 2019 рік кількість уперше зареєстрованих хворих на туберкульоз, включно з його рецидивами, становила 25 237, або 60,1 на 100 000 населення. А станом на 01.04.2019 р. у закладах охорони здоров'я під медичним наглядом перебувало 142 076 ВІЛ-інфікованих громадян України (336,5 на 100 000 населення). Особливості перебігу COVID-19 у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, поєднаною з туберкульозом, залишаються недостатньо вивченими. Наводимо клінічний випадок коронавірусної інфекції COVID-19 у пацієнта з коінфекцією ВІЛ/туберкульоз.

Пацієнт, 37 років, надійшов до приймального відділення КНП «Міська клінічна інфекційна лікарня» ОМР 24.04.2020 р., на 7-й день хвороби, зі скаргами на підвищення температури до 39 °С, слабкість, кашель, задишку при фізичному навантаженні, біль в грудній клітці справа. В анамнезі ВІЛ-інфекція, 4-та клінічна стадія. Вогнищевий токсоплазмозний енцефаліт. Судомний синдром. Хронічний гепатит С. Об'єктивно: шкіра бліда, SpO₂ — 93–94 %, тахіаритмія, аускультативно в легенях значне послаблення дихання з обох боків. Діагноз при надходженні «ГРВІ, двобічна позагоспітальна пневмонія, підозра на COVID-19». Результат ПЛР (РНК-SARS-CoV-2) позитивний від 24.04.2020 р. На рентгенограмі органів грудної порожнини від 27.04.2020 р. — правобічна нижньодольова плевропневмонія. Увесь час перебування хворого у стаціонарі показники загального аналізу крові були в межах фізіологічних норм, лише швидкість осідання еритроцитів збільшена до 62–65 мм/год, АлАт — 86 Од/л, С-реактивний білок — +++++. Призначено: цефтріаксон, офлоксацин, лазолван, лоратадин, аміксин, реосорбілакт, ібупрофен, аскорбінову кислоту. Незважаючи на лікування, зберігалася гарячка до 38,5 °С, на 7-й день лікування виникли прояви орофарингеального кандидозу, був призначений флуконазол. Через 10 днів після початку лікування при рентгенологічному дослідженні встановлена негативна динаміка, інфільтративне затемнення в нижній долі правої легені, контур діафрагми не визначається. Проведені додаткові обстеження: аналіз мокротиння на КСБ — негативний результат, 05.05.2020 LF-LAM-test — негативний, CD4+ — 386 кл/мл (24 %), вірусне навантаження ПЛР РНК ВІЛ не визначалося. Продовжував отримувати високоактивну антиретровірусну терапію за схемою TDF + 3TC + DTG. На 15-й

день хвороби на КТ ОГК — правобічний осумкований плеврит, вірогідно туберкульозного генезу. Консультований фтизіатром, вперше діагностований туберкульоз правої легені, інфільтративний. Деструктивний правобічний туберкульозний плеврит. Для подальшого лікування туберкульозу переведений в КНП «МПД» ОМР.

Таким чином, у даному клінічному випадку коронавірусна інфекція у хворого з коінфекцією ВІЛ/туберкульоз перебігала порівняно легко, без ознак дихальної недостатності. Разом з тим стійко зберігалось значне підвищення ШОЕ та СРБ. У хворого присутній тривалий хронічний запальний процес — ВІЛ-інфекція. Також ВІЛ-інфекція та коронавірусна інфекція, викликаючи імуносупресію, могли стати причиною активації туберкульозної інфекції.

Юрко К.В., Бодня І.П.

Харківський національний медичний університет
МОЗ України, м. Харків, Україна

Удосконалення лабораторної діагностики діареї мандрівників, обумовленої протозойними паразитами (бластоцистами)

На сьогодні терміном «діарея мандрівників» (ДМ) окреслюють групу шлунково-кишкових інфекційних хвороб із клінічним проявом у формі більш частого (ніж зазвичай притаманного для конкретної людини) проходження несформованих або рідких фекалій та інших симптомів, що виникають в осіб, які подорожують до країн/регіонів, за межами їх звичного проживання. Спектр інфекційних чинників ДМ є дуже широким, а частота протозойних паразитів (*Entamoeba* spp., *Giardia* spp., *Cryptosporidium* spp., *Blastocystis* spp., *Balantidium coli*, *Cyclospora cayetanensis*, *Cystoisospora belli*, *Dientamoeba fragilis*) становить 3–20 %. В Україні тимчасово чи постійно проживає великий прошарок людей з високим ризиком захворювання на ДМ протозойної етіології та потенційною наявністю її відстрочених ускладнень, тому удосконалення лабораторної діагностики діареї мандрівників, обумовленої протозойними паразитами (бластоцистами), є актуальним.

Метою проекту є удосконалення і впровадження у практику охорони здоров'я України сучасних методів лабораторної діагностики діареї мандрівників протозойної етіології для підвищення ефективності лікування хворих та профілактики виникнення у них відстрочених ускладнень. Проектом наукової роботи передбачається проведення досліджень на високому науково-методичному рівні із використанням широкого спектру сучасних інформаційно-аналітичних, паразитологічних (мікроскопічних, імунологічних, молекулярно-генетичних) та математико-статистичних методів. На сьогодні у медичній практиці в Україні мікроскопічне дослідження мазків фекалій (копроскопія) є основним/єдиним методом виявлення паразитів для діагностики переважної більшості протозойних кишкових хвороб. Більш того, національні заклади охорони здоров'я (державної, комунальної чи іншої форми власності) здійснюють такі діагностичні

дослідження, керуючись «Перечнем унифицированных методов клинических лабораторных исследований» і «Методическими указаниями по применению унифицированных клинических лабораторных методов исследования» (далі — методичні вказівки, МВ), затверджених Наказом МЗ СРСР від 15.10.1974 р. № 960 «Об унификации клинических лабораторных методов исследования». У зазначених МВ викладено методи дослідження нативного мазка та мазка з розчином Люголя для виявлення у фекаліях лише трьох різновидів збудників протозойних кишкових хвороб: амебіази, балантидіази і лямбліозу (*E.histolytica*, *B.coli* та *G.lamblia* відповідно). У разі необхідності відтермінування паразитологічного дослідження запропоновано використовувати консервант Барроу з наступним забарвленням виготовленого мазку із суспензії консервант/фекалії 0,01 % (мас. %) розчинами барвників: тіоніну, азуру або метиленового синього. Останній входить (2,0 мас. %) до складу консерванту Сафаралієва, застосування якого дозволяє проводити дослідження «законсервованих» зразків фекалій після їх зберігання більше місяця. В Україні відсутні (не зареєстровані) патенти у відношенні способів і засобів для лабораторної діагностики ДМ протозойної етіології. Фахівцями економічно розвинутих країн світу (Австралії, Китаю, США, Японії, Канади та інших країн) активно проводяться дослідження способів і засобів для лабораторної діагностики ДМ протозойної етіології, у тому числі способів виявлення у зразках клінічного матеріалу клітин збудників протозойних кишкових хвороб — *Cryptosporidium* spp., *B.hominis*, *B.coli*, *G.intestinalis*, *C.belli*, *C.cayetanensis*, *D.fragilis*, *Entamoeba* spp., грибів *Microsporidia*, їх антигенів, нуклеїнових кислот, а також визначення у сироватці крові специфічних антитіл проти цих патогенів. Вирішення цих завдань є актуальною проблемою і для охорони здоров'я України, успішне розв'язання яких забезпечить зростання ефективності боротьби зі збудниками протозойних кишкових хвороб та знизить соціально-економічні збитки від цієї хвороби. Сьогодні науковці передових країн світу працюють над удосконаленням лабораторної діагностики ДМ, обумовленої саме протозойними паразитами, що ґрунтується на соціально-медичній значущості і багатьох важливих (для діагностики, лікування, прогнозу перебігу і наслідків) особливостях цієї групи хвороб. При розробці методів лабораторної діагностики зазначених протозойних паразитозів найбільша увага приділяється наступним напрямкам досліджень: удосконаленню мікроскопічного методу прямого виявлення зазначених збудників (методи спеціальної підготовки устаткування та досліджуваного зразку, його забарвлення для електронної скануючої та світлової мікроскопії); методів і реагентів для точного вимірювання розміру ооцист найпростіших; розробці систем праймерів (специфічних олігонуклеотидних зондів) і технологій відтворення ПЛР (гніздової, мультиплексної, в реальному часі) для детекції фрагментів геному збудника (або декількох одночасно), які, ймовірно, можуть бути присутні в зразках клінічного матеріалу та в об'єктах навколишнього середовища; розробці діагностичних імунобіологічних препаратів і тест-систем для відтворення РІФ, РНІФ,

ІФА, ТІФА та інших реакцій як з метою виявлення антигенів збудників в зразках клінічного матеріалу, так і для визначення рівня специфічних антитіл в сироватці крові; розробці культурального методу діагностики (стабільних довготривалих культур *in vitro* для вивчення особливостей життєвих стадій паразитів). Дослідженнями за проблематикою ДМ, вивченням її етіологічних чинників та удосконаленням методів лабораторної діагностики кишкових протозойних хвороб активно займаються багато науковців з різних країн світу. На сьогодні в Україні лабораторні методи діагностики ДМ протозойної етіології у людей не розроблено. Тому основна ідея нашої роботи полягає в тому, щоб на основі отриманих нових даних про поширеність ДМ протозойної етіології удосконалити способи виявлення/ідентифікації найбільш поширених збудників протозойних кишкових хвороб, розробити і впровадити у практичну діяльність установ і закладів системи охорони здоров'я України.

Юрченко О.О.

ДУ «Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І.І. Мечнікова МОЗ України»,
м. Одеса, Україна

Потенційні загрози занесення збудників особливо небезпечних вірусних інфекцій в Україну

Актуальність. Стрімка глобальна поширеність в 2020 році вірусу SARS-CoV-2 — збудника нової коронавірусної інфекції COVID-19 — відвернула увагу від інших медичних проблем, у тому числі пов'язаних з інфекційними захворюваннями мандрівників. Разом з цим поточна пандемія продемонструвала необхідність завчасного планування та організації профілактичних і протиепідемічних заходів, спрямованих на запобігання занесенню та поширенню серед населення України низки інших збудників особливо небезпечних інфекцій (ОНІ) вірусної етіології. Варіанти занесення в Україну збудників ОНІ вкрай розмаїті, але основні пов'язані з переміщеннями їх резервуарів і/або джерел: людей, тварин, птахів, векторів, а також вантажоперевезеннями. Випадки захворювань можуть бути як у резидентів, так і в інших категорій подорожуючих (мігранти з короткочасним чи довготривалим перебуванням, туристи, члени екіпажів чи інші подорожуючі особи, трудові мігранти тощо). Інтенсифікація трудової міграції в Україні має специфічні особливості з основних напрямків переміщення населення з урахуванням регіонів держави. Так, трудові мігранти зі східних регіонів зорієнтовані на Російську Федерацію (РФ), західних — на країни ЄС, а південних, де працюють понад 400 компаній з найму моряків, — практично охоплюють усі континенти. Однозначно це є визначальним чинником спектру занесених патогенів з ендемічних територій. Особливу стурбованість викликає збільшення транспортних контейнерних потоків вантажів, що не контролюються належно на наявність в них гризунів і членистоногих, які можуть становити високу епідемічну небезпеку.

Мета дослідження: оцінити ризики занесення та подальшого поширення в Україні збудників вірусних ОНІ, означити проблемні питання, пов'язані з виявленням випадків спричинених ними захворювань, і надати рекомендації щодо впровадження дієвої системи реагування.

Матеріали та методи. Інформаційно-аналітичною базою були різнопланові літературні джерела та інтернет-ресурс зі співставленням з результатами власних досліджень (аналітико-прогностичний метод).

Результати та обговорення. Проведений аналіз засвідчив, що в Україні в різні роки реєструвалися випадки ОНІ вірусної етіології — Конго-Кримської геморагічної гарячки (ККГГ), геморагічної гарячки з нирковим синдромом (ГГНС), вірусного кліщового енцефаліту (ВКЕ) та гарячки Західного Нілу (Виноград Н.О. зі співавт., 2007; Юрченко О.О., 2011; Виноград Н.О. зі співавт., 2013), більшість з яких були ендемічними. Однак детальний аналіз епідеміологічного анамнезу хворих дозволив виявити також завезені випадки вищезазначених ОНІ. Так, із 459 випадків ВКЕ, зареєстрованих в Україні в 1990–2018 роках, 23 (5,01 %) були пов'язані з подорожами, де сталося зараження, переважно в РФ, а також в інші країни Європи (Естонія, Чеська Республіка, Польща, Республіка Білорусь) (Yurchenko O.O. et al., 2020). Внаслідок інтенсивної транскордонної міграції населення в країни з субтропічним і тропічним кліматом (туризм, трудова міграція) існує можливість занесення збудників екзотичних вірусних ОНІ з високим епідемічним потенціалом (геморагічних гарячок Ебола, Марбург, Ласса, жовтої гарячки, гарячок денге, чикунгунья, Зіка тощо). Упродовж останніх двох десятиріч були виявлені спорадичні завезені випадки гарячки денге у Луганській і Одеській області, ККГГ, ГГНС та флеботомних гарячок — у західному регіоні. Відсутність даних щодо завезення екзотичних вірусних ОНІ в інших регіонах відтворює неспроможність системи охорони здоров'я їх виявлення з причини налагодженості специфічної лабораторної діагностики. На відміну від України, в країнах Європейського Союзу, де налагоджена верифікація екзотичних вірусних ОНІ, щорічно виявляють десятки і сотні випадків завезення інфекцій цієї групи. Окрім того, від 2007 року (Watson R., 2007) реєструються автохтонні випадки гарячок чикунгунья, денге та Зіка в країнах Південної Європи (Іспанії, Італії, Франції та Хорватії) (Tomasello D., Schlagenhauf P., 2013; ECDC, 2019; Giron S. et al., 2019). На думку провідних учених, це є наслідком кліматичних змін, які призвели до інтродукції та укорінення комарів *Aedes aegypti*, *Ae. albopictus*, *Ae. atropalpus*, *Ae. japonicus* та *Ae. koreicus* — переносників трансмісивних вірусних інфекцій денге, чикунгунья та Зіка, у країнах Чорноморського регіону (Болгарія, Грузія, РФ, Румунія, Туреччина) (Akimer M.M. et al., 2016; ECDC, 2020). За умови подальшого розширення ареалів інвазивних видів комарів в північному напрямку підвищується ризик виникнення автохтонних випадків гарячок денге, чикунгунья та Зіка в південному регіоні України (АР Крим, Одеська, Миколаївська, Херсонська області) у разі відсутності системи виявлення завезених випадків цих інфекцій та своєчасного запровадження протиепідемічних заходів.

Висновки. Нагальною є необхідність запровадження дієвої системи епідеміологічного нагляду за ОНІ вірусної етіології. Важливим є підвищення обізнаності лікарів щодо спектру і клінічної маніфестації екзотичних ОНІ з подальшим забезпеченням доступності специфічної лабораторної діагностики. Визначальним компонентом захисту від біологічних загроз є моніторинг та контроль видового складу і чисельності кровосисних членистоногих — переносників трансмісивних вірусних ОНІ, особливо на територіях високого ризику їх інтродукції, яким є Причорноморський регіон. Визначення ризиків завезення збудників ОНІ, а також підвищення обізнаності населення щодо їх поширеності та методів профілактики має бути пріоритетами профілактичних програм.

Ялова Г.В., Рябоконь О.В., Рябоконь Ю.Ю.
Запорізький державний медичний університет,
м. Запоріжжя, Україна

Ефективність противірусної терапії хворих на хронічний гепатит С за схемою OBV/PTV/r + DSV ± RBV та динаміка вмісту TGF-1b в сироватці крові на тлі лікування

Актуальність. В Україні завдяки наявності Державної цільової програми з'явилася можливість набуття власного досвіду застосування сучасних схем противірусної терапії (ПВТ) при лікуванні хворих на хронічний гепатит С (ХГС). На особливу увагу заслуговує так званий 3D-режим, який є багатокомпонентним безінтерфероновим режимом терапії з комбінацією трьох препаратів з прямою дією: фіксована доза інгібітору протеази NS3-4A парітапревіру, бустированого ритонавіром, інгібітору NS5A омбітасвіру в одній таблетці і ненуклеозидного інгібітору полімерази NS5B дасабувіру в поєднанні з рибавирином або без нього. З появою у світовій практиці безінтерференової ПВТ із застосуванням препаратів прямої противірусної дії з'явилась можливість більш ніж у 95 % пацієнтів досягти елімінації вірусу, що знижує ризик смерті від цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. Проте відкритим залишається питання антифібротичного ефекту безінтерферонових режимів лікування. З урахуванням відомих профіброгенних ефектів трансформуючого фактора росту 1b (TGF-1b), який збільшує продукцію білків позаклітинного матриксу та їх рецепторів, пригнічує синтез протеолітичних ензимів, що руйнують матрикс, на наш погляд, доцільним є його визначення в динаміці безінтерференової ПВТ.

Мета роботи: проаналізувати ефективність 3D-режиму ПВТ хворих на ХГС, інфікованих генотипом 1 вірусу, та дослідити динаміку змін вмісту TGF-1b в сироватці крові на тлі лікування.

Матеріали та методи. У дослідження ввійшов 61 хворий на ХГС, інфікований генотипом 1 вірусу, які лікувалися в рамках виконання Державної цільової програми в КУ «Обласна інфекційна клінічна лікарня ЗОР». Вік пацієнтів у середньому становив 51

(41; 59) рік. Хворі отримали лікування за схемою OBV/PTV/r + DSV ± RBV, при цьому RBV був включений до схеми лікування за умов F3–4 або наявності інфікування субтипом 1a вірусу. Усі хворі отримували ПВТ в рамках виконання Державної цільової програми та були обстежені в динаміці лікування згідно з Уніфікованим протоколом. У хворих на ХГС та 30 осіб контрольної групи в сироватці крові було визначено кількісний вміст TGF-1b на базі Навчально-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету. Статистична обробка проведена в програмі Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J).

Результати. Встановлено, що при лікуванні за схемою OBV/PTV/r + DSV ± RBV у 55 (90,1 %) хворих вже через 4 тижні відбулася негатація HCV-RNA в крові. В подальшому на момент завершення ПВТ 57 (93,4 %) пацієнтів відповіли на лікування, при цьому СВВ 12 сформувалася в усіх цих хворих. На особливу увагу заслуговує той факт, що ступінь вираженості фіброзу печінки не мала статистично значущого впливу на частоту досягнення СВВ 12. Так, за наявності F1–2 фіброзу печінки СВВ 12 було досягнуто у 18 (90,0 %) хворих, а за наявності F3–4 — у 39 (95,1 %) пацієнтів ($p > 0,05$). Протягом перших 4 тижнів ПВТ відзначена статистично значуща динаміка щодо відновлення активності АлАТ порівняно з показником до лікування. Активність АлАТ знизилася з 1,49 [0,94; 2,06] до 0,46 [0,28; 0,66] ммоль/год • л ($p < 0,0001$), а частка хворих з нормальною активністю АлАТ в сироватці крові збільшилася з 9 (14,8 %) до 41 (67,2 %) хворих. При подальшому спостереженні відзначено, що на момент завершення лікування частка хворих, у яких відбулася нормалізація активності АлАТ при проведенні 3D-режиму лікування, збільшилася порівняно з 4-м тижнем проведення ПВТ до 56 (91,8 %) пацієнтів ($\chi^2 = 11,3$, $p < 0,001$). При подальшому спостереженні цей показник був незмінний на момент оцінки СВВ 12. За результатами проведеного аналізу вмісту TGF-1b, у хворих на ХГС до призначення ПВТ цей показник був вірогідно вище, ніж у здорових осіб, і становив 12,30 [7,03; 15,16] проти 6,17 [4,84; 7,03] пг/мл ($p < 0,005$). У динаміці через 12 тижнів ПВТ спостерігалася лише тенденція ($p > 0,05$) до зменшення вмісту TGF-1b в сироватці крові до 8,16 [5,16; 12,81] пг/мл, який залишався вищим ($p = 0,03$), ніж у здорових осіб. Вміст TGF-1b в сироватці крові протягом 24 тижнів після ПВТ продовжував зменшуватися та досяг рівня 3,98 [3,05; 7,42] пг/мл, що було статистично нижче, ніж до початку лікування ($p < 0,005$), та не відрізнялося від здорових людей ($p > 0,05$).

Висновки. ПВТ за схемою OBV/PTV/r + DSV ± RBV хворих на ХГС призводить до формування СВВ 12 у 93,4 % хворих, при цьому ефективність лікування не залежить від ступеня вираженості фіброзу печінки. Застосування 3D-режиму призводить до нормалізації АлАТ на момент завершення лікування у 91,8 % пацієнтів, а після завершення лікування цей показник залишається незмінним. На тлі ПВТ відбувається зниження ($p < 0,005$) вмісту TGF-1b в сироватці крові із нормалізацією ($p > 0,05$) цього параметра через 24 тижні після завершення лікування. ■

Відгук на книгу М.А. Андрейчина «Інфекції і люди: розмисли клініциста» (Тернопіль: Навчальна книга — Богдан, 2020. 256 с.)

Довго думав: чи має право учень рецензувати роботу свого вчителя? Вчителя, який настановляв поважати колег, студентів, пацієнтів. Який уперше показав і навчив, як оглядати й обстежувати інфекційних хворих і поводитися з ними, як діяти за певних клінічних ситуацій. Вчителя, який вивів тебе в науковий світ, який є прикладом у всьому! Ні, це не буде рецензія! Це обґрунтована думка про те, що Михайло Антонович у черговий раз довів, що він Учитель і Порадник!

Михайло Антонович Андрейчин — відомий і знаний вчений у галузі інфекційних хвороб та епідеміології, лікар-інфекціоніст вищої категорії, академік НАМН України, дійсний член Наукового товариства ім. Т.Г. Шевченка, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор, автор і співавтор численних наукових статей, патентів, підручників, посібників, монографій. Багаторічний досвід авторитетного науковця, лікаря, викладача дав йому поштовх і натхнення на створення художньо-автобіографічної книги «Інфекції і люди». У ній викладені історії з життя автора, тісно пов'язані з обраною професією і науковою діяльністю. Описані моменти від самого початку кар'єри ще зовсім молодого лікаря, готового на професійні звершення й виклики, до вже загартованого життям, проблемами, недоліками і запалом професії інфекціоніста й наукового діяча.

Книга «Інфекції і люди» має сім розділів, кожен з яких присвячений окремим групам інфекційних хвороб, відображає етап осмислення життєвого досвіду, лікарських досягнень і невдач, а отже, напрямків подальших звершень і напрацювань. Книга читається легко, мова й авторська специфіка побудови речень додає їй особливого колориту.

Михайло Антонович правдиво й доступно на власному прикладі показав професійне становлення лікаря й творчу працю, що буде корисно не лише початків-

цям, але й колегам зі стажем. Досвід свого професійного становлення від лікаря-початківця до завідувача кафедри медичного університету він передає своїм учням. Звання академіка не витребуване, отримане не за голосні фрази й слова, а за значний творчий внесок і досягнення в інфектології. Це приклад для наслідування, якого бракує багатьом лікарям, науковцям.

Перечитуючи книгу, мимоволі думаєш, чи зміг би кожен з нас відверто розповісти про свій шлях, як би повівся в тому чи іншому випадку або ситуації, і не завжди знаходиш однозначну відповідь. Життя Михайла Антоновича — приклад безкорисного служіння суспільству.

Усі розділи книжки інтригують і спонукають до ознайомлення. Вони мають оригінальні назви: «Молода жага творчого пошуку», «Коли печінка просить допомоги», «Якщо хворого лихоманить», «Загадкова недуга й людські долі», «Заразитися можна через їжу та воду», «Пам'ятник святому Роху — покровителю інфекційних хворих», «Цей нескінченний калейдоскоп інфекційних хвороб». До речі, стараннями Михайла Антоновича пам'ятник святому Роху встановлено перед інфекційним стаціонаром, у якому більшу частину свого лікарського життя провів автор, де виконувались і виконуються важливі наукові дослідження.

Вступ пронизаний думками про надання медичної допомоги інфекційним хворим у минулому й сьогодні. Автор справедливо критикує недоліки сучасної медичної реформи, неефективну організацію інфекційної служби й спроможність відповідати на сучасні виклики. Яскраво описані приклади з життя, сповнені досвіду, нагадують не тільки медичним працівникам, але й суспільству, що лікар — це покликання.

Михайло Антонович Андрейчин присвятив свою книгу батькам, про що сам зазначив у передмові. Розділ «Молода жага творчого пошуку», я вважаю, адресова-

ний молоді: лікарям-початківцям, студентам-медикам, науковцям. Автор показує, якими рисами вони повинні відзначатися, ставши на складний і відповідальний шлях лікаря. Особливо важливі моменти життя були описані наступними виразами: «На початку вересня 1963 року я отримав тему кандидатської дисертації... Але не так сталося, як гадалося... У листопаді того ж року мене покликали до військомату... Я з великим інтересом спостерігав різні сценки служби... Звернув увагу на часті респіраторні захворювання й ангіни у солдат... запропонував удосконалити й індивідуалізувати лікування... Мою увагу привернуло часте звертання шойно прибулих на службу, солдатів першого року, зі скаргами на печію та болі під ямкою... проаналізував багато таких випадків і дійшов до висновку, що причиною цього є комбіжир...». Ці стислі витяги одразу дають нам зрозуміти, що треба вчитися використовувати будь-які складні обставини життя на користь справі, якій служиш, і, не зважаючи на перешкоди, сумлінно досягати мети.

Для більшості людей вірусні гепатити, як і деякі інші інфекційні хвороби, — це щось далеке і те, що не стосується кожного. Для інших — це інформація, яка живе лише в книжках і на просторах Інтернету. «Це не про мене і не про мою родину», — думають вони. Але зовсім по-іншому бачить цю ситуацію лікар-інфекціоніст, вчений, який щодня має справу із захворюваннями печінки у своїх пацієнтів.

Книга «Інфекції і люди» зацікавить не лише особистість, у якої жевріє вогник допомоги людям, підсилений благородним призначенням лікаря. Це чудова нагода для молодих науковців перейняти силу волі, відданість своїй роботі, цілеспрямованість і працьовитість автора, який під час проведення дослідження матеріалу від пацієнтів сам захворів на вірусний гепатит і продовжував наукову роботу, пересилуючи наслідки хвороби. Ця праця дає молодим лікарям і вченим розуміння того, що неприємні ситуації, які трапляються з нами в колективі, не можуть стати перешкодою для продовження своєї місії. Клінічні ситуації, які описані доступною мовою, будуть цікаві звичайній людині, оскільки яскрава розповідь дозволяє проникнути за завісу робочих буднів лікаря. Випадки, наведені в розділі «Коли печінка просить допомоги», ненав'язливо дають усвідомлення того, що відсутність скарг не рівноцінна відсутності захворювання. Опис деяких ситуацій звучить як натяк пацієнтам на необхідність слідувати рекомендаціям лікаря, незважаючи на різні обставини й недоречні бажання.

Найбільш актуальним нині, у період коронавірусної пандемії, є розділ «Якщо хворого лихоманить». Тут описані найбільш поширені захворювання, що супроводжуються гарячкою. Особливу увагу приділено пандеміям грипу 2009–2010, 2015–2016 рр., епідемії кору останніх років, епідемії дифтерії 90-х і важливості вакцинації для запобігання поширенню цих інфекцій.

Наведено історії перших в Україні хворих на ВІЛ-інфекцію, ще того часу, коли не було розроблено антиретровірусної терапії. З опису клінічних випадків якнайкраще вимальовується різноманітність виявів недуги: від початкових до тих, що спричиняються ВІЛ-



асоційованими інфекціями й інвазіями. Автор згадує такі екзотичні для наших широт інфекції, як лихоманка Ебола, малярія. Вражаючою є історія юнака, госпіталізованого з нестерпним головним болем. Для підтвердження діагнозу була проведена люмбальна пункція. Але після проколу й входу голкою в спинномозковий канал ліквор не виділявся, як виявилось, через надмірну густину. Іншими словами, ліквор перетворився в суцільний гній, пізніше підтвердилася підозра на менінгококову інфекцію. Хворого вдалося вивести з мозкової коми тільки завдяки негайному призначенню бензилпеніциліну в мегадозах, що на той час було неприпустимим для місцевих практикуючих лікарів, але вже практикувалося у світі, і цей факт був відомий допитливому науковцю.

Сучасна інфектологія перебуває в процесі постійного пошуку, адже світ зазнає суттєвих кліматичних змін, які, зокрема, негативно впливають на стан довкілля, а отже, на якість питної води та їжі, чистоту повітря. А ще люди інтенсивніше переміщуються з однієї країни в іншу, завозяться товари широкого вжитку, у тому числі такі, що вже використовувалися (second hand, автомобілі з пробігом тощо). Інфекційні хвороби теж набувають глобального поширення й втрачають регіональну прив'язку. А отже, перетворюються на світові проблеми, що вимагають від лікаря універсальних знань, постійного обміну інформацією з колегами в різних країнах.

Про одну з таких малодосліджених хвороб, хворобу Моргелонів, ідеться в книзі «Інфекції і люди». Автор розповідає про численні випадки діагностування цієї недуги як серед українських громадян, так і серед іноземців або

осіб, які перебували за кордоном, ділиться досвідом лікування, привертає увагу до проблеми, розв'язання якої потребує зусиль міжнародної наукової спільноти.

Книгу Михайла Антоновича Андрейчина можна вважати медичним бестселером, тому що вона написана у формі цікавих спогадів, захоплює простотою і вишуканістю авторського стилю, містить певну інтригу, як гарний детектив, і надзвичайно повчальна. Крім суто практичних порад, твір містить моральну настанову молодим лікарям — бути людяними, уважними до пацієнтів, працювати в команді. Оповідуючи історії хворих, які, до речі, залишаються безіменними, лікар на конкретних прикладах демонструє негативні наслідки розголошення медичної таємниці, навіть якщо це робить сам пацієнт.

Особливу увагу хочу звернути на розділ «Заразитися можна через їжу та воду», у якому Михайло Антонович описує захворювання, що передаються за допомогою фекально-орального механізму. Наводить цікаві клінічні випадки, що закінчувались одужанням пацієнтів, але іноді — смертю. Особистий досвід автора побудований на власних спостереженнях, роздумах і нескінченних пошуках відповідей на питання, які, здається, не мають єдиного правильного рішення. Михайло Антонович знаходить індивідуальний підхід до кожного пацієнта, адже, як заповів Гіппократ, «потрібно лікувати не хворобу, а хворого». Проблеми науковців, які мали захищати дисертації в період епідемії холери, яскраво висвітлені в цьому розділі, оскільки автор пережив це на особистому досвіді. Той час вимагав рішучих кроків для подолання холери. Завдяки отриманим знанням і неординарному підходу до пацієнтів автору разом з досвідченими лікарями вдалося створити низку пристроїв як для транспортування хворого на холеру, так і для покращання лікування. Мене вразила історія, яка мала дуже гарне завершення, незважаючи на поганий початок. Описано двох різних людей, яких доля звела саме в інфекційному стаціонарі у зв'язку з тяжкою кишковою інфекцією. Знайомство молодих осіб відбулось у край неромантичному місці. Напевно, на взаємному співчутті й розумінні стану іншого почали будуватися стосунки, які в подальшому переросли в міцний шлюб. Закінчуючи огляд цього розділу, хочеться процитувати рядки, якими він завершується: «Якщо маєш сумнів щодо якості їжі, то краще залишайся голодним». І я повністю погоджуюсь з цим твердженням, адже, як говорить давньогрецька мудрість, «ми — це те, що ми їмо».

На мою думку, книга створена для людей як медичного, так і немедичного фаху, для юних осіб, які шукають себе в житті й можуть та повинні черпати наснагу з чогось позитивного, нового, але водночас — і для читачів, навчених віхами життя, бурями змін і загартованих невдачами й злетами на власному поприщі. У викладеному матеріалі автор надає читачеві змогу замислитися над різними подіями й проблемами, що можуть зустрітися на життєвому шляху будь-кого, і звідти отримати досвід та ідеї для їх вирішення. Якщо ви вже ступили на свій шлях, то маєте йти далі, а світ допоможе в цьому.

З назви книги «Інфекції і люди» одразу зрозуміло, про що йдеться в ній. І людина, яка взяла до рук це видання, може зробити поспішний висновок й відкласти книгу, мотивуючи це тим, що не хоче читати про «болячки», адже вони огидні і не цікаві як такі. Проте ключовими тут є не «інфекції», а «люди», інфекція є другорядною. Вона служить лише інструментом дороги під назвою «життя», що може повернутися в той чи інший бік, але лише залежно від того, як ви розціните виниклу ситуацію і яким шляхом підете.

Зміст і структура книги є зрозумілими, вони чіткі й ретельно складені. Прочитується виражена послідовність життєвого шляху, подій і випадків, що змінювали хід описаних історій. Вдалий стиль і бездоганна літературна мова дають змогу швидко зануритися в обраний твір і вмиг захопитися сюжетом, читаючи сторінку за сторінкою.

Книга має багато переваг: легко викладений текст, що затягує своїм змістом; одна ситуація плавно перетікає в іншу, не втрачаючи зв'язку з основною думкою, і веде до простої, зрозумілої розв'язки, що водночас є відкритою, про яку хочеться дізнатися ще більше. Співпереживанням, емпатією до своїх пацієнтів, метафорами пронизано всі розділи книги. Очевидно, що книга «Інфекції і люди» стала результатом цікавої клінічної і наукової роботи автора протягом дуже тривалого часу.

Унікальність книги ще й у тому, що велика кількість інфекційних нозологій з їх епідеміологією, етіологією, клінікою, діагностикою, лікуванням і профілактикою описані ненав'язливо, у вигляді цікавих клінічних випадків і життєвих історій. Книги такого жанру допомагають читачам зрозуміти, що і як робити далі, чи варто йти обраним шляхом, дають поштовх і змогу укріпитися у своєму рішенні. Михайло Антонович створив актуальний літературний твір, що має бути на полиці будь-якого лікаря чи людини, у житті якої відбуваються зміни або необхідне вирішення різних питань і ситуацій, пов'язаних з інфекціями. Здавалося б, що можна взяти в книзі лікаря, науковця таким, як він, колегам, але... Але в ній можна знайти відповіді на важкі, складні запитання в тих справах і подіях, що не мають до нас прямого стосунку або не мають, на перший погляд, значення. Великий досвід автора дає багато наснаги як молодим, так і зрілим науковцям й лікарям шукати й знаходити потрібний шлях у тяжкому вирі швидкоплинного життя. Але як би читачеві не хотілося, лікар не може відстежувати подальшу історію життя кожного свого пацієнта. Тому чекаємо на нові видання та нові історії!

Книга «Інфекції і люди: розмисли клініциста» зацікавить не лише спеціалістів у галузі інфекційних хвороб, але й широке коло читачів. Вивчення її варто запровадити в закладах вищої медичної освіти для з'ясування й вироблення в майбутніх лікарів здатності до професійної діяльності.

*Чемич Микола Дмитрович, д.м.н., професор,
завідувач кафедри інфекційних хвороб
з епідеміологією Сумського державного
університету, м. Суми* ■

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

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

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors).

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. Рукопис

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

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

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

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

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи можна оформити у вільній формі та прикріпити у відповідному полі у формі надання рукопису або прислати в електронному (відсканованому) вигляді на електронну адресу редакції разом зі статтею, яка подається до публікації.

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

2. Структурні елементи рукопису

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

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

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

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;
- П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;

— повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;

— контактна інформація автора, відповідального за листування (українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється двома мовами (українською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдавайтеся до дослівного перекладу україномовного варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або не менше 1800 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в україномовному варіанті: «Акту-

альність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англomовному: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИЦ тощо.

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

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

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

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

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

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

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовання або уникайте його. Також

намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery>, <https://scholar.google.com.ua> або <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

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

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

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. Плагіат і вторинні публікації

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://www.plagiarisma.net/> (для англomовних текстів). Також можна використовувати програму Advego plagiat. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату. Текстова схожість в обсязі понад 20 % вважається неприйнятною.

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

Матеріали для публікацій надсилати

на електронну адресу редакції: medredactor@i.ua

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

або відповідального секретаря
(Заславська Ганна Олександрівна):
mo4alova@list.ru,

або головного редактора
(Крамарьов Сергій Олександрович):
skramarev@i.ua,

або через форму надсилання рукопису на сайті
<http://ai.zaslavsky.com.ua> (пункт меню
«Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»).

Перед тим, як користуватися даною формою, необхідно зареєструватися на сайті як автор
(пункт «Зареєструватися»). ■



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ
МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я



X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

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



II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

За підтримки:



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



Міністерства
охорони здоров'я
України



Київської міської
державної
адміністрації

Генеральний партнер:

Canon

Офіційний партнер:



25–27 травня 2021 року

Організатори:



УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ

Виставковий центр «КиївЕкспоПлаза»
Київська обл., с. Березівка,
вул. Амстердамська, 1

ВЕСЬ СПЕКТР МЕДИЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ,
ІНСТРУМЕНТАРІЮ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
ВІД СВІТОВИХ І ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН



25

50



НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ



250



500



ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ



10 000

100



ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:

+38 (099) 532-40-35

@ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у конгресах:

+38 (067) 427-38-86

@ marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA