

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, № 4, 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, № 4, 2021

ISSN 2312-413X (print)

ISSN 2312-4148 (online)

Передплатний індекс: 86149



Видавець Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією Купріненко Н.В.

Електронні адреси для звертань:

Із питань передплати:

info@mif-ua.com,
тел. +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. 12,09
Тираж 10 000 прим. Зам. 2021-аі-40.

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: ТОВ «Ландпрес»

Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

**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)

Камінська Т.М. (Київ)

Колоскова О.К. (Чернівці)

Малий В.П. (Харків)

Марушко Ю.В. (Київ)

Матейко Г.Б. (Івано-Франківськ)

Незгода І.І. (Вінниця)

Рябоконт 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, № 4, 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 (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 12,09
Circulation 10 000. Order 2021-ai-40.

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: Landpress Ltd.

Alchevskykh st., 2, Kharkiv, 61002

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. Mavrutenko (Dnipro)

L.V. Moroz (Vinnytsia)

L.V. Pyapa (Vinnytsia)

O.M. Romanova (Minsk, Belarus)

V.I. Trykhlil (Kyiv)

V.M. Tsyrukunov (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)

T.M. Kaminska (Kyiv)

O.K. Koloskova (Chernivtsi)

V.P. Malyi (Kharkiv)

Yu.V. Marushko (Kyiv)

H.B. Mateiko (Ivano-Frankivsk)

I.I. Nezgoda (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

Contents

Оригінальні
дослідження

Original
Researches

Марков І.С., Марков А.І.
Затяжний субфебрилітет,
фебрильні лихоманки та фебрильні
атаки неясного генезу:
новий підхід до діагностики
та лікування.
Частина 1. Клініка 6

I.S. Markov, A.I. Markov
Prolonged subfebrile condition,
pyretic fever and febrile attacks
of unknown genesis:
new approach to diagnosis
and treatment.
Part 1. Clinical picture 6

Трихліб В.І., Беляєва К.П.,
Цюрак Н.Р., Палатна Л.О.
Особливості радіологічних
та лабораторних даних у хворих
на негоспітальну пневмонію
під час пандемії COVID-19 15

V.I. Trykhlіb, K.P. Bieliaieva,
N.R. Tsyurak, L.O. Palatna
Peculiarities of radiological
and laboratory values in patients
with community-acquired pneumonia
during COVID-19 pandemic 15

Марков І.С., Марков А.І.
Клінічний образ дитини,
що часто хворіє
(новий погляд на походження,
діагностику та лікування).
Повідомлення 1.
Походження та клініка 23

I.S. Markov, A.I. Markov
Clinical picture in a child
who often gets sick
(a new look at the origin,
diagnosis and treatment).
Report 1.
Origin and clinical picture 23

На допомогу практикуючому
лікарю

To Help
Practitioner

Шостакович-Корецька Л.Р.,
Будаєва І.В., Ніколайчук М.А.
Лістеріоз: огляд проблеми,
презентація клінічного випадку
лістеріозного сепсису
у 4-місячної дитини 39

L.P. Shostakovych-Koretskaya,
I.V. Budayeva, M.A. Nikolaichuk
Listeriosis: the review
of a problem, presentation
of a clinical case of listeria
sepsis in a 4-month child 39

Матеріали конференції

Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю "Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека", приуроченої до 125-річчя ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» та щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського (12–13 жовтня 2021 р., м. Київ, Україна) 43

Proceedings of the Conference

Abstracts of the scientific-practical conference with international participation "Infectious diseases of today: etiology, epidemiology, diagnosis, treatment, prevention, biosafety" (October 12–13, 2021, Kyiv, Ukraine) timed to the 125th anniversary of the State Institution "L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" and the annual "Reading" in memory of Academician L.V. Gromashevsky 43

УДК 616–002–092:612.556

DOI: <https://doi.org/10.22141/2312-413X.9.4.2021.246479>Марков І.С.^{1,2}, Марков А.І.¹⁻³¹ Клініка «Вітацелл», м. Київ, Україна² Клініка Маркова, м. Київ, Україна³ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Затяжний субфебрилітет, фебрильні лихоманки та фебрильні атаки неясного генезу: новий підхід до діагностики та лікування

Частина 1. Клініка

Резюме. Метою дослідження було встановлення істинної етіологічної причини виникнення таких патологічних станів, як затяжний субфебрилітет, лихоманка неясного генезу (ЛНГ), та випадків стрімкого короточасного фебрильного підвищення температури невідомого походження. **Матеріали та методи.** Дизайн дослідження був клініко-діагностичним та включав пошук способів діагностики та лікування таких патологічних станів, як затяжний субфебрилітет, лихоманка неясного генезу та випадки стрімкого короточасного фебрильного підвищення температури невідомого походження. Дослідження мали проспективно-ретроспективний характер та були лонгітудинальними з тривалим періодичним спостереженням за певною частиною одних і тих самих пацієнтів упродовж 1–10 років після встановлення їм діагнозу «синдром хронічної бактеріальної інтоксикації» (СХБІ) та проведення відповідного лікування. За ефективністю отриманих результатів дослідження мали прямий характер, тому що беззаперечно призводили до одужання пацієнта із поліпшенням його стану та життя. Умови: дослідження були двоцентровими та проведені в амбулаторних умовах на базі 2 спеціалізованих в галузі хронічних інфекційних захворювань клінік з повним обсягом лабораторних досліджень. Учасниками дослідження були усі пацієнти (діти від грудного віку та дорослі до 80 років), які упродовж 2009–2020 років зверталися на консультацію до клінік зі скаргами на порушення температурного режиму (субфебрильне або фебрильне підвищення температури). **Результати.** Упродовж 2009–2020 років під наглядом авторів знаходилися 3999 пацієнтів (дорослих — 2047/3999, або 51,2 %, дітей — 1952/3999, або 48,8 %) із лихоманками невідомого походження, а саме 1578/2047 (77,1 %) дорослих та 1206/1952 (61,8 %) дітей із затяжним субфебрилітетом, 70/2047 (3,4 %) і 25/1952 (1,3 %) відповідно — із фебрильною лихоманкою та 399/2047 (19,5 %) і 721/1952 (36,9 %) — із фебрильними атаками (ФА). У всіх 3999 (100 %) хворих було виявлено вогнище хронічної бактеріальної інфекції в нирках. При цьому більше ніж у 2/3 випадків (у 2780/3999, або 69,5 % хворих) був встановлений діагноз локально безсимптомного нефродисбактеріозу без клінічних, загальнолабораторних (включаючи майже нормальний загальний аналіз сечі) та інструментальних ознак запального процесу у нирках. Ще у 960/3999 (24,0 %) випадках було вперше встановлено латентне формування уповільненого клінічно безсимптомного хронічного пієлонефриту. У 259/3999 (6,5 %) хворих був встановлений діагноз хронічного пієлонефриту у стадії клінічного загострення. Як наслідок формування вогнища хронічної бактеріальної інфекції в нирках у хворих розвивався моносимптомний (тільки із підвищенням температури) або повносимптомний синдром хронічної бактеріальної інтоксикації, а саме: у 2024/2784 (72,7 %) дітей та дорослих із затяжним субфебрилітетом були присутні в різних поєднаннях типові клінічні прояви СХБІ, але у 760/2784 (27,3 %) випадках субфебрильна температура мала моносимптомний характер без інших скарг та клінічних симптомів. Діагноз підтверджували бактеріологічним дослідженням теплої сечі (тричі, 3 дні поспіль) та токсикологічним дослідженням крові за діагностичною системою «Токсикон». У всіх 3999 (100 %) хворих із сечі

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

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

Для кореспонденції: Марков А.І., кафедра дитячих інфекційних хвороб, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: a.markov29@gmail.com

For correspondence: A. Markov, Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: a.markov29@gmail.com

були виділені уринокультури різних бактерій. При цьому у 2205/3999 (55,1 %) хворих було виділено по 1 культурі бактерій, у 1608/3999 (40,2 %) хворих — одночасно по 2 культури різних бактерій, тобто ще 3216 штамів, у 186/3999 (4,7 %) — по 3 культури (558 штамів). Тобто загалом було виділено 5979 штамів різних бактерій, що розглядали як діагностичне підтвердження наявності у всіх 3999 пацієнтів із затяжним субфебрилітетом, ЛНГ або із фебрильними атаками вогнища хронічної бактеріальної інфекції у нирках. Головними чинниками виникнення порушень температурного режиму на тлі СХБІ виявилися ентерококи (2471/3999 штамів від 61,8 % хворих), кишкова паличка (*Escherichia coli*) — 1495/3999 штамів (від 37,4 % хворих), а також стафілококи (*Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus haemolyticus* — від 572/3999, або 14,3 % хворих) та стрептококи (*Streptococcus pyogenes* — від 124/3999, або 3,1 % хворих): сумарно 696/3999 штамів (від 17,4 % хворих). У всіх 818 (100 %) хворих, які були обстежені за системою «Токсикон», усі без винятку показники цитолітичної активності токсичних протеомів, що були перевірені, суттєво перевищували норму ($p < 0,001$). У переважній більшості хворих (у 664/818, або 81,17 %) була виявлена токсемія тяжкого ступеня, у 140/818 (17,11 %) — середньої тяжкості і тільки у 14 (1,71 %) — легкого ступеня. Усі 3999 хворих із затяжним субфебрилітетом, ЛНГ та ФА були проліковані бактеріальними автовакцинами, виготовленими з ізолюваних при бактеріологічному обстеженні штамів. Один цикл складався із 2–3 курсів імунізації бактеріальними вакцинами. Один курс включав 10 або 12 підшкірних ін'єкцій у наростаючому дозуванні упродовж 19–21 дня. Між курсами витримували інтервал від 3 до 4 тижнів. Цикл лікування загалом тривав від 70 до 110 днів залежно від кількості курсів. Інтервали між циклами лікування зазвичай витримували упродовж 3 місяців. Ефективність такого лікування становила 71,2 % після першого циклу, 92,8 % — після другого та 99,2 % — після третього з повним відновленням втрачених під час хвороби працездатності та емоційного рівня особистого життя.

Висновки. Встановлено, що етіологічною причиною виникнення затяжного субфебрилітету, фебрильних лихоманок неясного генезу та фебрильних атак є таке клінічно та нозологічно окреме захворювання, як синдром хронічної бактеріальної інтоксикації, який розвивається на тлі вогнища хронічної бактеріальної, зазвичай локально безсимптомної інфекції у нирках, що отримало назву «нефродисбактеріоз» та пов'язане зазвичай з тяжким бактеріальним ендотоксикозом, що було підтверджено відповідним токсикологічним дослідженням крові. Ефективним методом лікування (до 99,2 %) хворих із підвищеною температурою бактеріально-токсичного походження виявилось застосування бактеріальних автовакцин.

Ключові слова: затяжний субфебрилітет; фебрильна атака; лихоманка неясного генезу; нефродисбактеріоз; синдром хронічної бактеріальної інтоксикації; бактеріальні автовакцини

Вступ

Одним із найбільш складних у діагностичному плані залишається питання походження таких патологічних станів, як затяжний субфебрилітет та фебрильна лихоманка. А коли немає діагнозу, то і лікування зазвичай залишається неефективним і не допомагає: численні і нерідко тривалі курси медикаментозної терапії не дають ні полегшення пацієнтові, ні задоволення лікарю. Точно як у прислів'ї «Собака гавкає, а караван іде». Нескінченні стопки аналізів, які складаються за багато років у товсті папки. Деякі з аналізів мають напрочуд дивний характер, нічого не додають до діагнозу захворювання, але коштують чималих грошей. Якось у клініку приїхав пацієнт із Одеси, зайшов до кабінету, дістав товстезну папку з аналізами, поклав її на руку і, ніжно дивлячись на неї, як, напевно, мати дивиться на своє дитя, запитав: «Лікарю, як ви думаєте, що це таке?» Почувши відповідь, що це, мабуть, його аналізи, оксамитовим голосом промовив: «Ні, доктор, це «мерседес». І якщо навіть не новий, то у відмінному стані».

Поговоримо про ці температурні аномалії неясного генезу, діагностика та лікування яких за вартістю інколи дорівнює вартості шикарного автомобіля, але до сьогодні вони залишаються, як правило, у повсякденній практиці лікарів *terra incognita* клінічної медицини.

Спочатку про термінологію та клінічне тлумачення цих станів.

Під **субфебрилітетом** (лат. *sub* — під, трохи + *febris* — лихоманка) розуміють підвищення температури тіла в межах 37,0–37,9 °С постійно або частіше в певний час доби упродовж декількох тижнів, місяців і навіть довгих років. Саме тривалість зазвичай невмотивованого субфебрилітету, коли інші скарги у пацієнта практично відсутні, більше ніж 10–14 днів відрізняє його від короточасної субфебрильної температури при гострих захворюваннях.

За інформацією з вікіпедії, до найбільш частих симптомів, які супроводжують субфебрилітет, відносять слабкість, сонливість, відсутність апетиту, тахікардію. Захворювання, що характеризуються субфебрилітетом, пропонують групувати таким чином.

1. Хронічні захворювання інфекційно-запального характеру: хронічний туберкульоз (насамперед позалегенові форми: лімфовузлів, урогенітальні, кісткові), токсоплазмоз, цитомегаловірусна, Епштейна — Барр і викликана вірусом простого герпесу інфекція, хронічний інфекційний мононуклеоз і багато інших системних інфекцій у хронічній формі.

2. Малосимптомні або асимптомні запальні вогнища хронічної бактеріальної інфекції: тонзилит, аденоїдит, отит, локалізовані в носоглотці, бронхолегеневі, ендокардіальні, урогенітальні (включаючи пієлонефрит), локалізовані в жовчному міхурі.

3. Хвороби, пов'язані з порушенням імунної відповіді і патоімунним компонентом: ревматизм, ревматоїдний артрит, хвороба Бехтерева, хронічний гепатит, автоімунні захворювання кишечника — неспецифічний виразковий коліт і хвороба Крона, васкуліти, системні захворювання сполучної тканини та ін.

4. Неопластичні захворювання: лейкози, лімфогранулематоз і неходжкінські лімфоми, гепатома, аденокарцинома, при злоякісних новоутвореннях будь-якої невстановленої локалізації (нирки, кишечник, геніталії та ін.).

5. Захворювання незапального характеру: нейроциркуляторна дистонія; постінфекційний термоневроз, гіпоталамічний синдром із порушенням терморегуляції, гіпертиреоз, субфебрилітет неінфекційного походження при деяких захворюваннях внутрішніх органів: хронічних залізодефіцитних анеміях, B_{12} -дефіцитній анемії, виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки.

6. Фізіологічний субфебрилітет: передменструальний, конституційний, у дітей грудного віку — у зв'язку з незрілістю центру терморегуляції, періодом дентації.

Педіатри схильні заспокоювати матерів грудних дітей і віком до 3–4 років тим, що субфебрилітет у їхніх дітей має «фізіологічний» характер у зв'язку з ще не усталеною терморегуляцією організму, із прорізуванням зубів (так званий період дентації) і взагалі «не має зв'язку з будь-якою патологією або хворобами». Для дорослих, коли пошуки причин субфебрилітету не дають бажаного результату і температура продовжує підвищуватися щодня, теж складена красива легенда про те, що причиною стійкої субфебрильної температури нез'ясованої етіології можуть бути психологічне і розумове перенапруження та стрес. Ну а хто ж сьогодні у своєму повсякденному житті не напружується або не потрапляє у стресову ситуацію? Тому і нічого не вдіяти: виходить, що субфебрилітет — це варіант норми. Не потрібно хвилюватися, метушитися, шукати причину, намагатися лікувати. Життя таке. Або «заспокоюють» пацієнта тим, що в більшості випадків затяжна субфебрильна температура відображає банальну вегетативну дисфункцію або постінфекційний термоневроз, який розвинувся після перенесеного інфекційного захворювання, або посилюються на загальний гіпоталамічний синдром, з яким нічого вдіяти не можна. А тому просто облиште міряти, хай їй грець — сама мине.

Незважаючи на такий, здавалося б, значний перелік діагнозів, які можна було б встановити пацієнтам із затяжною субфебрильною температурою, кількістю дітей і дорослих із затяжним субфебрилітетом неясного генезу як невирішеною діагностичною проблемою не зменшується, а, навпаки, залишається досить великою, займаючи далеко не останнє місце в щоденній терапевтичній та педіатричній практиці. У цьому глухому діагностичному куті пацієнтам часто призначають зовсім непотрібне їм лікування, яке не тільки не допомагає нормалізувати температуру, але і призводить до виражених побічних ефектів.

Під **фебрильною лихоманкою** розуміють клінічний синдром або лихоманку неясного генезу (ЛНГ), основною ознакою яких є температура на рівні зазвичай $38,5\text{--}40\text{ }^{\circ}\text{C}$ і вище, яка не минає самостійно і утримується довше (більше 7–10 днів), ніж при звичайному інфекційному захворюванні. Причини її не вдається встановити, незважаючи на проведення загальноприйнятих у таких випадках лабораторних та інструментальних діагностичних досліджень.

За характером коливань добової температури виділяють такі типи фебрильних лихоманок:

— постійна лихоманка (*febris continua*) — тривале стійке підвищення температури тіла. Добові коливання не перевищують $1\text{ }^{\circ}\text{C}$;

— послаблююча, або ремітуюча, лихоманка (*febris remittens*) — значні добові коливання температури тіла в межах $1,5\text{--}2\text{ }^{\circ}\text{C}$, але при цьому температура не знижується до нормальних цифр;

— переміжна, або інтермітуюча, лихоманка (*febris intermittens*) — характеризується швидким значним підвищенням температури, яка тримається декілька годин, а потім змінюється швидким падінням до нормальних значень;

— виснажлива, або гектична, лихоманка (*febris hectica*) — добові коливання досягають $3\text{--}5\text{ }^{\circ}\text{C}$, при цьому підйоми температури зі швидким спадом можуть повторюватися кілька разів протягом доби;

— зворотна, або збочена, лихоманка (*febris inversa*) — для неї характерна зміна добового ритму з більш високими підйомами температури вранці;

— неправильна лихоманка (*febris atypica*) — для неї характерні коливання температури протягом доби без певної закономірності із чергуванням різних типів лихоманки;

— поворотна лихоманка (*febris recurrens*) — характеризується чергуванням періодів підвищення температури з періодами нормальної температури, які тривають кілька днів;

— одноденна, або ефемерна, лихоманка (*febris ephemera* або *febriculara*) — підвищена температура тіла спостерігається протягом декількох годин і більше не повторюється. Зустрічається при легких інфекціях, перегріванні на сонці, після переливання крові, іноді після внутрішньовенного введення лікарських засобів.

До найбільш важливих причин класичної ЛНГ вікіпедія відносить такі:

1) інфекції (чим довше зберігається ЛНГ, тим менше їх ймовірність) — найчастіше легеневий і позалегневий туберкульоз; абсцеси (внутрішньочеревні, піддіафрагмальні, паранефральні, органів малого таза), інфекційний ендокардит, цитомегаловірусна інфекція, токсоплазмоз, черевний тиф і паратифи, хронічний простатит, системні грибкові інфекції; рідше зоонози (домінують хвороби мандрівників, особливо тропічні): малярія, бруцельоз, туляремія, орнітоз, рикетсіоз (плямиста лихоманка, висипний тиф), Ку-лихоманка, лептоспіроз, ВІЛ-інфекція, ерліхіоз і анаплазмоз, хвороба котячої подряпини та ін.;

2) автоімунні захворювання — системні захворювання сполучної тканини, хвороба Стілла, вузликовий

періартеріїт, дерматоміозит, системний червоний вовчак; у літньому віці частіше гігантоклітинний скроневий артеріїт, ревматична поліміалгія, ревматоїдний артрит та ін.;

3) злоякісні новоутворення — найбільш часто кровотворної та лімфатичної системи (лімфома Ходжкіна і неходжкінські лімфоми, лейкози і мієлодиспластичний синдром), світлоклітинний рак нирки, аденоми і рак печінки, рак підшлункової залози, рак товстого кишечника, первинні злоякісні пухлини головного мозку та ін.;

4) медикаментозні лихоманки, у тому числі і перш за все — на антибіотики, які може супроводжувати еритематозна, макульозна або макулопапульозна висипка, а також збільшення кількості еозинофілів у крові; характер температурної кривої не є суттєвим, зате часто присутня відносна брадикардія;

5) інші — цироз і алкогольний гепатит, рецидивна тромбоемболія легеневої артерії (без тяжких клінічних проявів), неспецифічні захворювання кишечника (особливо хвороба Крона).

Характеристика лихоманки зазвичай не має великого значення у диференціальній діагностиці. В етіологічному плані близько 25 % випадків ЛНГ пов'язують з пухлинами і системними захворюваннями, ще 25 % — з різними причинами. Близько 50 % випадків, як правило, так і залишаються неперевіряними, нерідко навіть після патогістологічного дослідження.

У 1984–1988 рр. під час тривалої зарубіжної від'їздки в Монголію старшому співавтору цієї статті довелося проводити диференціальну діагностику ЛНГ, із затяжними формами якої до інфекційного відділення Центральної радянської лікарні направляли чималу кількість хворих дітей та дорослих. Уперше на території МНР серед радянських спеціалістів були верифіковані такі природно-вогнищеві зоонозні інфекції, як генералізована септична (тифоїдна) форма ерсініозу, у потужне природне вогнище якого потрапили радянські спеціалісти та члени їхніх родин, а також лихоманка Ку та після 40 років відсутності — кліщовий висипний тиф [1].

І, нарешті, про **фебрильну атаку (ФА)**. Клінічні спостереження 2009–2020 рр. за пацієнтами, у яких лихоманка досягала високих цифр, дозволили нам сформулювати новий, раніше невідомий клінічний термін [2]. Під фебрильною атакою розуміли раптову температуру токсичного походження з несподіваним швидким і зазвичай нетривалим (від декількох годин до 5–7 днів) її підвищенням від 38 до 40 °C і більше у зовні клінічно здорової дитини або дорослого, яка залишалася майже моносимптомною (без розвитку локальних ознак запального процесу). ФА, як правило, з'являється без провісників і досить швидко минає незалежно від призначеного лікування, без небажаних видимих клінічних наслідків. Про таку температуру можна було б сказати, що вона проходить без оголошення війни та йде без оголошення капітуляції. Температура при ФА перебігає, як правило, абсолютно незалежно від зусиль батьків і лікарів: зазвичай погано піддається дії жарознижувальних препаратів, рідко реагує на призначення

антибіотиків і часто швидко знижується після проведення дезінтоксикаційної терапії.

Упродовж 2009–2020 років під нашим наглядом знаходилися більше ніж 5 тисяч пацієнтів з діагнозом «синдром хронічної бактеріальної інтоксикації» (СХБІ), що розвинувся на тлі нефродисбактеріозу [2]. Діагностичний термін «синдром хронічної бактеріальної інтоксикації» та інші дотичні до цього діагнозу нові терміни, включаючи фебрильну атаку, почали використовувати з лютого 2009 р., коли вперше був встановлений цей діагноз [3]. Але остаточне їх розуміння, тлумачення та формулювання відбувалося упродовж усього періоду спостережень. До групи статистичної обробки результатів спостереження за методом випадкової вибірки були включені 4500 імунокомпетентних (за ознакою відсутності ВІЛ/СНІДу) осіб із СХБІ, про яких уперше було повідомлено у лютому 2021 року [4]. Матеріалами дванадцятирічних спостережень було доведено, що у звичайній клінічній практиці хворі на СХБІ проходять під загальновідомим діагнозом «синдром хронічної втоми» (СХВ). Дітей від грудного віку до 14 років було 2160/4500 (48 %), дорослих (до 80 років) — 2340/4500 (52 %). Серед дорослих чоловіків було 1287/2340 (55 %), жінок — 1053/2340 (45 %). З попередньо встановленим діагнозом СХВ до клініки звернулися майже третина дорослих, яким після обстеження у клініці він був змінений на СХБІ. Дітям майже у всіх випадках діагноз СХБІ був первинно встановлений при огляді та обстеженні у клініці, що пояснює дуже малий статистичний відсоток реєстрації СХВ у дітей, який зазвичай маскується під іншими діагнозами.

Одним з типових проявів СХБІ, що часто домінував у клінічній картині захворювання, було порушення температурного гомеостазу організму: від затяжного моносимптомного субфебрилітету до виснажливих довготривалих фебрильних лихоманок. Порушення температурного режиму на рівні субфебрилітету було виявлено більше ніж у половини дітей та у двох третин дорослих хворих на СХБІ (серед дорослих — 1778/2340, або 76 %, дітей шкільного віку — 565/870, або 65 %, дітей віком від 3 до 7 років — 398/750, або 53 %, перших 3 років життя — 243/540, або 45 %).

У деяких випадках (у 70/2340 дорослих, або 3 %, та 25/2160 дітей, або 1,1 %, сумарно — у 95/4500, або 2,1 % випадків захворювання на СХБІ) фебрильна лихоманка на рівні 38–40 °C і вище безперервно щоденно трималася упродовж від 1 до 3 місяців (в окремих непоодиноких випадках — декілька років). Фебрильну атаку спостерігали у 562/2340 (24 %) дорослих пацієнтів та більше ніж у третини дітей: віком до 3 років — у 205/540, або 38 %, дошкільного віку — у 263/750, або 35 %, та шкільного віку — у 253/870, або 29 % [4]. Нерідко (від 17 до 23 % випадків) фебрильні атаки поєднувалися із затяжним субфебрилітетом.

Матеріали та методи

У цьому повідомленні ми проаналізуємо клінічний стан та результати лабораторних досліджень 3999 хворих із порушеннями температурного режиму. У тому числі 2047/3999 (51,2 %) дорослих, а саме 1578/2047

(77,1 %) — із затяжним субфебрилітетом, 70/2047 (3,4 %) — з фебрильною лихоманкою та 399/2047 (19,5 %) — із фебрильними атаками. При цьому у 363/2047 (17,7 %) випадків в одного пацієнта були зареєстровані і ФА, і затяжний субфебрилітет. Під наглядом також перебували 1952/3999 (48,8 %) дитини від грудного віку до 14 років, у тому числі із затяжним субфебрилітетом — 1206/1952 (61,8 %) та з ФА — 721/1952 (36,9 %). Дітей віком до 3 років із затяжним субфебрилітетом було 243/1952 (12,4 %), із фебрильними атаками — 205/1952 (10,5 %), віком від 3 до 7 років — відповідно 398/1952 (20,4 %) та 263/1952 (13,5 %), віком від 7 до 14 років — 565/1952 (28,9 %) та 253/1952 (12,96 %). Ще 25/1952 (1,3 %) дітей переважно шкільного віку (17/25, або 68 %) страждали на фебрильну лихоманку на рівні 38–40 °C і вище. Майже у чверті випадків (у 450/1952, або 23,0 %) у дітей були одночасно присутні і ФА, і затяжний субфебрилітет. Незважаючи на різні терміни захворювання (від декількох місяців до 25–30 років у деяких випадках затяжного субфебрилітету), етіологічний діагноз цих патологічних станів у дітей та дорослих до звернення в клініку залишався невизначеним.

Усі пацієнти були обстежені бактеріологічно культуральним методом з використанням відповідних живильних середовищ. Бактеріологічне підтвердження діагнозу нефродисбактеріозу та відповідно діагнозу СХБІ у плановому порядку виконували шляхом посіву ранкової теплої сечі тричі (три дні поспіль), що зазвичай проводили у домашніх умовах з використанням відповідних приладів Diaslide® DS-101 та DS-105 (Novamed, Ізраїль) з нанесеними на них живильними середовищами — агар CLED, агар Мак-Конкі та хромогенний агар UriSelect. У випадках появи росту культури мікроорганізмів їх пересівали у чашки Петрі з такими живильними середовищами, як м'ясопептонний агар з додаванням 5 % крові, середовище Ендо, агар Сабуро, агар Мюллера — Хінтона (для ідентифікації бактерій роду *Pseudomonas*) і деякі інші та продовжували стандартну процедуру ідентифікації виділених культур. Сечу для бактеріологічного дослідження отримували природним шляхом без використання інвазійного методу катетеризації сечового міхура. У всіх випадках робили також баквисиви сечі та мазків з носа і горла, за клінічними показаннями — зі шкіри, кон'юнктиви, ясен, уретри, цервікального каналу, піхви, секрету простати, еякуляту, виділень з рани та з нориць.

Токсикологічне дослідження крові проводили методом комплексної токсиметрії з використанням діагностичної системи «Токсикон» [5] на базі Міського опікового центру (Київська міська клінічна лікарня № 2, Україна) та дитячої лікарні «ОХМАТДИТ» (Київ, Україна). Упродовж 2012–2020 рр. токсикологічне обстеження було проведене більше ніж 2 тисячам хворих на СХБІ, у тому числі — із порушеннями температурного режиму. До групи статистичної обробки результатів за методом випадкової вибірки були включені 818 хворих (дітей віком від 3 до 14 років — 96, або 11,7 %, дорослих — 722, або 88,3 %). Вивчали параметри токсемії з визначенням характеристик токсичних протеомів. Окремо розглядали цитолітичну та автоімунну актив-

ність токсичних протеомів, а також залежно від клінічно домінуючого токсичного впливу на органи і системи та залежно від домінуючого етіологічного збудника, а саме ентерококів, кишкової палички, стафілококів та клебсієл [6]. Для описової статистики кількісних показників використовували середнє арифметичне (M) і стандартне відхилення (SD). Розподіл якісних ознак наведений у відсотках. Для порівняння показників між групами використовували T-test і дисперсійний аналіз (ANOVA). Для порівняння розподілів якісних ознак використовували критерій хі-квадрат. Програмний продукт для статистичного аналізу — STATA 12. Консультативна допомога з формування первинної бази даних і статистичного аналізу отримана на кафедрі медичної статистики Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ, Україна, доцент О.Б. Тонковід).

Також робили загальноклінічні обстеження, які включали загальні аналізи крові, сечі, калу та ін., за клінічними показаннями — біохімічне обстеження (біохімічний аналізатор Beckman Coulter AU480, США): печінкові та ниркові проби, білкові фракції та ревмопроби, глюкоза та глікований гемоглобін, обмін ліпідів, вітамінів, мікроелементів та ін. Майже усім пацієнтам у плані диференціальної діагностики проводили ІФА та ПЛР-дослідження (у режимі real-time) на віруси герпесу (HSV 1/2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, HHV-7, HHV-8), за клінічними та епідеміологічними показаннями — на борелії, ВІЛ, інші вірусні та бактеріальні інфекції. Практично всім пацієнтам проводили обстеження імунного статусу з визначенням: клітинної ланки методом проточної цитометрії з імунофенотипуванням клітин периферійної крові (проточний цитофлуориметр CytoFLEX, Beckman Coulter, США), імуноглобулінів IgA, IgM, IgG, систем комплементу C3 та C4, фагоцитозу та циркулюючих імунних комплексів. За клінічними показаннями додатково — маркери аутоімунних захворювань, аутоімунних гепатитів, алергії (загальний та специфічні IgE), онкомаркери, гормони (насамперед щитоподібної залози), мікроскопічне дослідження урогенітальних мазків, соку простати, мокротиння, виділень з носа. За клінічними показаннями пацієнти проходили інструментальне обстеження: УЗД, рентгенологічне, МРТ та/або КТ, ЕКГ, ЕЕГ та ін.

Результати та обговорення

Незважаючи на десятки діагнозів та захворювань, з якими можна було би пов'язати виникнення у 1578/2047 (77,1 %) дорослих та у 1206/1952 (61,8 %) дітей, у тому числі віком до 3 років — 243/1952 (12,4 %), віком від 3 до 7 років — 398/1952 (20,4 %) та віком від 7 до 14 років — 565/1952 (28,9 %), затяжного щоденного субфебрилітету, що чергувався зазвичай з періодами тимчасової нормалізації температури (частіше перед сном та зранку), етіологічне походження та діагноз цього патологічного стану залишалися невизначеними. При цьому тільки 145/1206 (12,0 %) дітей та 297/1578 (18,8 %) дорослих звернулися до нашої клініки уперше із домінуючою скаргою на затяжний субфебрилітет. Інші 1061/1206 (88 %) дітей та 1281/1578 (81,2 %) дорослих хворих тривалий час зазви-

чай неодноразово зверталися на амбулаторний прийом у поліклініку та навіть проходили обстеження в умовах стаціонару (табл. 1).

Як видно із табл. 1, більше ніж половину дітей (608, або 50,4 %) обстежували та лікували у зв'язку із субфебрильною температурою упродовж 1–3 років, а 162 (13,3 %) та 53 (4,4 %) дитини — до 7 та 15 років відповідно. Ще більш сумно виглядала ця «субфебрильна» картина поневірянь серед дорослих: мандри в часі цих хворих у пошуках «свого» діагнозу тривали більше ніж у половині випадків (50,6 %) від 1 до 7 років, ще у 181/1578 (11,5 %) пацієнтів — від 8 до 15 років, у 77/1578 (4,9 %) — від 16 до 20 років. Загалом майже у 2/3 дітей та дорослих (1802/2784, або 64,7 %) лікування від захворювання із невстановленим діагнозом тривало упродовж 1–15 років. Абсолютні «рекордсмени» (46/1578, або 2,9 % дорослих) присвятили пошуку відповіді на запитання про походження субфебрильної температури відповідно більше 21 року, тобто майже все свідоме доросле життя. Але дарма: субфебрилітет майже не реагував на численні курси лікування, що призначалось за формальними приводами, часом притягнутими за вуха. Наприклад, неодноразово лікували гельмінтози, хоча позитивні титри антитіл були в межах неспецифічної або хибнопозитивної серологічної відповіді. Лікували «хронічний інфекційний моноклеоз», хоча ще у 2002 році ми звертали увагу на те, що існує хронічна EBV-інфекція з різними рівнями реплікативної активності збудника, яка в імунокомпетентних осіб майже не потребує лікування. А такого діагнозу, як «хронічний інфекційний моноклеоз», взагалі не існує [7]. Інфекційний моноклеоз, так само, як, наприклад, вітрянка, закінчується одужанням і не має хронічних форм, назавжди залишаючи по собі вірус-збудник в організмі людини, яка перехворіла.

Багатьом пацієнтам призначали численні та довготривалі курси лікування, включаючи антибіотики, з приводу «хронічного токсоплазмозу». Хоча ще у 2001 році ми наголошували, що в імунокомпетентних осіб такого діагнозу взагалі не існує [8]. За наступні 20 років, що минули з тієї пори, при обстеженні більше ніж 10 тисяч імунокомпетентних дітей та дорослих із позитивними ІФА-тестами на токсоплазмоз нами не було діагностовано або підтверджено жодного випадку хронічного перебігу цієї інфекції. У маленьких дітей без явних ознак ГРВІ субфебрильну температуру часто пояснювали терміном «дентація», до чого 20–25

років тому вимушено вдавалися і ми, не в змозі дати точне етіологічне тлумачення такого стану дитини. Хоча формально відповідно до МКХ-10 дентація (код K00) — це порушення розвитку і прорізування зубів, а температура, якщо і могла підвищуватися, то при синдромі прорізування зубів (код K00.7).

Ще лікували «поганий» або «дуже поганий» імунітет багаторазовим введенням різних імуноглобулінів, наполегливо проводили імуномодуляцію та імунокорекцію, призначали протівірусні та заспокійливі препарати, неодноразові курси антибіотиків, харчові добавки, вітаміни, проводили «очищення» крові та/або плазми, ультрафіолетове або лазерне опромінювання крові, після яких зазвичай ставало не ліпше, а навіть гірше. Усе було марно — недужі залишалися недужими. Ці хворі нагадували недоглянуту дитину із сімома няньками (ту, що без ока): кожен фахівець симптоматично лікував свій діагноз, але загальний стан хворого, на жаль, після цього майже не поліпшувався. Багато хворих присвячували роки життя та витрачали останні сили, яких і так було обмаль, на пошуки свого правильного діагнозу та свого лікаря. Як казав один наш пацієнт (Саша, 33 роки) із субфебрилітетом невстановленого генезу: «Лікарю, я всім набрид зі своїми скаргами та за два довгих роки у пошуках діагнозу обійшов у Києві майже всіх лікарів, багатьох — по декілька разів». Потім на мить замислився і сумно додав: «Ні, мабуть помилився: я ще не був у патологоанатома». Такий гіркий гумор.

Впертий зтяжний субфебрилітет викликав навіть більше, ніж фізичні страждання, постійну психологічну втому: у зв'язку з невстановленою причиною його походження він сам по собі призводив особливо вразливих пацієнтів до повної знемоги, примушуючи їх кожну годину знову і знову хапатися за термометр. Намагання лікаря, збентеженого відсутністю вагомих причин для виникнення субфебрилітету, пояснити температуру загальними фразами про «порушення в центрі терморегуляції у головному мозку» або «термоневроз» зазвичай не викликало у пацієнтів довіри і змушувало їх шукати іншу, більш правдоподібну причину цього стану. Багатьом пацієнтам як причину виникнення субфебрилітету називали наявність у них хронічного тонзиліту. Дуже часто, особливо після виділення у них із горла золотистого стафілококу (*St.aureus*) та повної неефективності його лікування антибіотиками, з метою позбутися підвищеної температури рекомендували видалення мигдаликів, «бо іншого шляху немає». Та

Таблиця 1. Тривалість зтяжного субфебрилітету у 2784 хворих (дітей — 1206, дорослих — 1578) на попередніх етапах обстеження та лікування

Пацієнти	Тривалість зтяжного субфебрилітету, n (%)							
	До 3 місяців	4–6 місяців	7–12 місяців	1–3 роки	4–7 років	8–15 років	16–20 років	≥ 21 року
Діти (n = 1206)	37 (3,1)	105 (8,7)	241 (20)	608 (50,4)	162 (13,3)	53 (4,4)	–	–
Дорослі (n = 1578)	140 (8,9)	115 (7,3)	221 (14,0)	467 (29,6)	331 (21)	181 (11,5)	77 (4,9)	46 (2,9)
Усього (n = 2784)	177 (6,4)	220 (7,9)	462 (16,6)	1075 (38,6)	493 (17,7)	234 (8,4)	77 (2,8)	46 (1,6)

дарма: геть не потрібна у цих випадках тонзилектомія у зв'язку із затяжним субфебрилітетом, з усіма можливими небажаними наслідками хірургічного втручання, була проведена 93/1578 (5,9 %) дорослим та 45/1206 (3,7 %) дітям переважно шкільного віку. Та зі зрозумілих причин це майже не мало позитивного клінічного впливу на температуру, яка зберігалася після операції у 89/93 (95,7 %) дорослих та у 42/45 (93,3 %) дітей.

Але існував, на жаль, і більш агресивний варіант порушення температури з короткочасною лихоманкою, який ми спостерігали у 1120/3999, або 28 % пацієнтів, у тому числі у 399/2047 (19,5 %) дорослих пацієнтів та більше ніж у третини дітей (721/1952, або 36,9 %), а саме: віком до 3 років — у 205/1952 (10,5 %), дошкільного віку — у 263/1952 (13,5 %) та шкільного віку — у 253/1952 (12,9 %), і називали *фебрильною атакою*. У цих випадках, які ми у 1,8 раза частіше спостерігали у дітей, ніж у дорослих, як говорять, «на рівному місці», без усяких попереджень та повідомлень від зовнішнього здорового організму, температура критично швидко сягала зазвичай 39–40 °C або навіть вище. ФА у більшості випадків (693/1120, або 61,9 %) була нетривалою і трималася здебільшого від декількох годин до 1–2 діб, майже в третині випадків (369/1120, або 32,9 %) — від 3 до 5 діб та у 58/1120, або 5,2 % випадків, — до 5–7 діб. Підвищення температури при ФА, особливо упродовж усього декількох годин, нагадувало відому із літератури одноденну, або ефемерну, лихоманку (*febris ephemera* або *febriculara*), тому що також не мала видимих причин, була клінічно майже моносимптомною і часто зникала раніше, ніж встигала викликати паніку. Тільки інколи дорослі пацієнти відмічали нетривалий супутній головний біль, невеликий озноб, відчуття жару, біль у м'язах. Діти могли геть не помічати високу температуру, продовжуючи свої дитячі ігри. Але на відміну від ефемерної лихоманки у 848/1120 (75,7 %) осіб вона поверталася, повторюючись по декілька разів через різні інтервали часу. Більше того, майже у чверті випадків у дітей (у 450/1952, або 23,0 %) та у 363/2047 (17,7 %) дорослих ФА були одночасно наявні разом із затяжним субфебрилітетом. Добре відомі фебрильні судоми, що зазвичай нерідко з'являються у малих дітей на висоті лихоманки, під час ФА відмічені дуже рідко: лише у 4/205 (1,9 %) дітей віком до 3 років.

У 70/2047 (3,4 %) дорослих та 25/1952 (1,3 %) дітей переважно шкільного віку (17/25, або 68 %), сумарно — у 95/3999 (2,37 %) пацієнтів порушення температури мало перебіг *фебрильної лихоманки* на рівні 38–40 °C і вище, яку зазвичай діагностично визначали пацієнтам як лихоманку неясного генезу. Тривалість лихоманки у більшості випадків (70/95, або 73,7 %) становила: від 1 до 3 місяців — у 11/95 (11,6 %) пацієнтів, від 4 до 6 — у 19/95 (20,0 %) та від 7 до 12 місяців — ще у 40/95 (42,1 %). Але більше ніж у чверті випадків (25/95, або 26,3 %) така виснажлива щоденна температура трималася більше ніж 1 рік: від 1 до 3 років — у 16/95 (16,8 %) хворих, від 4 до 7 років — у 7/95 (7,4 %) та ще у 2/95 (2,1 %) — аж 9 та 10 років. Трималася, незважаючи на нескінченні обстеження та множинні курси лікування, що проводилися упродовж усього періоду захворювання.

Тип лихоманки у хворих, що знаходилися під наглядом, був різним, але значно переважала перемижна лихоманка інтермітуючого характеру (*febris intermittens*) зі зниженням протягом доби температури до норми і новим підвищенням — у 67/95 (70,5 %) випадків. Ще у 18/95 (18,9 %) хворих лихоманка мала ремітуючий, або послаблюючий, характер (*febris remittens*) із добовою зміною у межах 1 °C, яка, однак, не знижувалася до норми. Інші типи лихоманки, які зустрічалися у 10/95 (10,6 %) випадків, мали поодинокий характер: постійна лихоманка (*febris continua*) — у 2/95 (2,1 %) пацієнтів, гектична лихоманка (*febris hectica*) — у 3/95 (3,2 %), поворотна лихоманка (*febris recurrens*) — у 4/95 (4,2 %) та зворотна, або збочена, лихоманка (*febris inversa*) — у 1/95 (1,1 %). Фебрильні лихоманки у хворих зазвичай погано піддавалися впливу жарознижуючих препаратів та майже не реагували на застосування антибіотиків, що і зрозуміло — бо вони переважно мали не запальний, а токсичний характер [6]. Довготривалі ЛНГ призводили до значного фізичного та емоційного виснаження та вже потребували виключення онкологічних, автоімунних та системних захворювань, ВІЛ/СНІДу та інших прогностично небезпечних діагнозів.

У цьому тяжкому стані більше ніж половина дорослих пацієнтів (1105/2047, або 54 %) починали швидко втрачати вагу, при цьому маса тіла могла зменшуватися за короткий термін, упродовж 2–3 місяців, від 4–5 до, інколи, 15–20 кг. Зрозуміло, що коли таке швидке схуднення додатково поєднувалося ще із субфебрилітетом чи, більше того, з фебрильною лихоманкою та загальним знеенням, це не додавало пацієнтам наснаги і у них відповідно з'являлися різноманітні фобії, насамперед локально невизначеного онкологічного захворювання та страх смерті. Це тільки підсилювалося відсутністю будь-якого більш-менш зрозумілого діагнозу, який би пояснював людині походження та причини її жахливого фізичного та психічного стану.

Ну що, ви трохи втомиліся? То зробимо перерву, та вже у наступному повідомленні 2 почнеться найцікавіше.

Висновки

1. Серед 3999 хворих (дорослих — 2047/3999, або 51,2 %, дітей від грудного віку до 14 років — 1952/3999, або 48,8 %), які упродовж 2009–2020 років знаходилися під нашим наглядом із підвищеною температурою невстановленого походження, переважали пацієнти із затяжним субфебрилітетом (дорослих — 1578/2047, або 77,1 %, дітей — 1206/1952, або 61,8 %), фебрильними атаками (дорослих було 399/2047, або 19,5 %, дітей — 721/1952, або 36,9 %) та із фебрильною лихоманкою, або лихоманкою неясного генезу (дорослих було 70/2047, або 3,4 %, дітей переважно шкільного віку — 25/1952, або 1,3 %). При цьому у 363/2047 (17,7 %) дорослих та майже у чверті випадків у дітей (у 450/1952, або 23,0 %) у різні періоди часу по черзі реєстрували і ФА, і затяжний субфебрилітет.

2. Незважаючи на різні терміни захворювання (від декількох місяців до 25–30 років у деяких випадках затяжного субфебрилітету), етіологічний діагноз цих патологічних станів у дітей та дорослих до звернення

в клініку залишався невизначеним. Серед 2784/3999 (69,6 %) хворих із затяжним субфебрилітетом, що знаходились під нашим наглядом, більше половини дітей (608/1206, або 50,4 %) обстежували та лікували із цього приводу упродовж 1–3 років, ще 162/1206 (13,3 %) та 53/1206 (4,4 %) дитини — до 7 та до 15 років відповідно, і тільки 1/3 дітей (383/1206 або 31,8 %) хворіла без діагнозу до 1 року, серед яких 145/1206 (12,0 %) дітей звернулися до нашої клініки уперше.

3. Серед дорослих хворих мандри в часі із затяжним субфебрилітетом у пошуках «свого» діагнозу тривали більше ніж у половині випадків (798/1578 або 50,6 %) від 1 до 7 років, ще у 181/1578 (11,5 %) пацієнтів — від 8 до 15 років, у 77/1578 (4,9 %) — від 16 до 20 років та у 46/1578 (2,9 %) — більше 21 року, тобто майже все свідоме доросле життя. Тільки 297/1578 (18,8 %) дорослих звернулися до нашої клініки уперше із домінуючою скаргою на затяжний субфебрилітет.

4. У 1120/3999, або 28 % випадків, у тому числі у 399/2047 (19,5 %) дорослих пацієнтів та більше ніж у третини дітей (721/1952, або 36,9 %) виникали, зазвичай неодноразово, фебрильні атаки — раптова або несподівана лихоманка, майже моносимптомна (без розвитку локальних ознак запального процесу або вірусної інфекції), яка виникала у зовні клінічно здорової дитини або дорослого та критично швидко сягала близько 39–40 °C або навіть вище. Така температура, яку називали ФА, у більшості випадків (693/1120, або 61,9 %) була нетривалою і трималася здебільшого від декількох годин до 1–2 діб, майже у третині випадків (369/1120, або 32,9 %) — від 3 до 5 діб та у 58/1120, або 5,2 %, — до 5–7 діб.

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

Список літератури

1. Марков І.С. Клинико-эпидемиологическая характеристика иерсиниозов (по материалам Советской больницы г. Улан-Батора): Автореферат дис... д-ра мед. наук. Киев, 1990.

2. Свідоцтво про реєстрацію авторського права № 98661. Видане Державною службою інтелектуальної власності України 15.07.2020 р.

3. Марков І.С. Клинические дневники доктора Маркова. Киев: АртЕк, 2011. 360 с.

4. Markov Igor S., Markov Artem I. Chronic bacterial intoxication syndrome under the mask of CFS/ME (Reports 1-6 «Clinical Diagnosis»): 8th International Congress on Infectious Diseases (February 15–16, 2021, 8th Infection Congress, 2021, London, UK). *Journal of Infectious Diseases & Preventive Medicine*. 2021. Vol. 9. Conference Proceedings: <https://www.longdom.org/proceedings/chronic-bacterial-intoxication-syndrome-under-the-mask-of-cfsme-59051.html/pdf/HTML>, p. 32-116).

5. Проданчук М.Г., Шейман Б.С., Осадча О.І., Волошина Н.О. Спосіб діагностики етіологічного чинника токсемії. Патент України на винахід № 76227 G01N 33/48, A61B10/00; 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006. С. 1-16.

6. Марков І.С., Шейман Б.С., Волошина Н.О., Марков А.І. Синдром хронічної бактеріальної інтоксикації. Повідомлення 8. Токсикологічний діагноз (Рукопис. 21 с.). <https://cbis.vitacell.com.ua/>.

7. Марков І.С. Клиника и лечение хронической Эпштейна — Барр вирусной инфекции. *Репродуктивное здоровье женщины*. 2002. № 1 (10). С. 102-111.

8. Марков І.С. Современная лабораторная диагностика TORCH-инфекций у женщин детородного возраста, беременных и детей. Сообщение 3. Лабораторная диагностика токсоплазмоза. *Здоровье женщины*. 2001. № 3 (7). С. 86-94.

9. Марков І.С., Марков А.І. Синдром хронічної бактеріальної інтоксикації. Повідомлення 7. Бактеріологічний діагноз (Рукопис. 14 с.). <https://cbis.vitacell.com.ua/>.

10. Марков І.С. Осторожно, антибиотики: оранжевый сигнал тревоги! Киев: АртЕк, 2011. 56 с.

11. Свідоцтво про реєстрацію авторського права № 98662. Видане Державною службою інтелектуальної власності України 15.07.2020 р.

12. Марков І.С., Марков А.І. Інактивована стафілококова рідка вакцина, спосіб її виготовлення і спосіб лікування та профілактики нею. Патент України на винахід UA № 121358 C2; 12.05.2020 р., Бюл. № 9, 2020. С. 1-10.

Отримано/Received 15.09.2021

Рецензовано/Revised 30.09.2021

Прийнято до друку/Accepted 10.10.2021 ■

I.S. Markov^{1,2}, A.I. Markov¹⁻³

¹ Vitacell Clinic, Kyiv, Ukraine

² Markov Clinic, Kyiv, Ukraine

³ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Prolonged subfebrile condition, pyretic fever and febrile attacks of unknown genesis: new approach to diagnosis and treatment

Part 1. Clinical picture

Abstract. Background. The study was aimed to establish the true etiological cause of such pathological conditions as prolonged low-grade fever, fever of unknown genesis, and cases of rapid short-term febrile increase of temperature of unknown origin. **Materials and methods.** The design of the study was clinical-diagnostic and included the search for ways to diagnose and treat such pathological conditions as prolonged subfebrile fever, fever of unknown gene-

sis, and cases of rapid short-term febrile increase of temperature of unknown origin. The studies were prospective-retrospective and were longitudinal with long-term periodic follow-up of a certain part of the same patients during 1–10 years after diagnosis of CBIS (chronic bacterial intoxication syndrome) and appropriate treatment. According to the effectiveness of the obtained results, the study was direct, because it undoubtedly led to the recovery of the

patient with the improvement of his/her state and life. All patients (infants and adults aged till 80 years) who went to the hospital during 2009–2020 with complaints about violation of the temperature regime (subfebrile or febrile increase). **Results.** During 2009–2020, 3999 patients (adults — 2047/3999, 51.2 %, children — 1952/3999, 48.8 %) with a fever of unknown origin, namely 1578/2047 (77.1 %) adults and 1206/1952 (61.8 %) children with prolonged subfebrile fever, 70/2047 (3.4 %) and 25/1952 (1.3 %), respectively — with febrile fever and 399/2047 (19.5 %) and 721/1952 (36.9 %) — with febrile attacks (FA), were observed by the authors. In all 3999 (100 %) patients, there was detected a focus of chronic bacterial infection in the kidneys. Herewith in more than 2/3 cases (2780/3999 patients, 69.5 %), there was diagnosed the locally asymptomatic nephrodysbacteriosis without clinical, general laboratory (including almost normal general analysis of urine) and instrumental signs of the inflammatory process in the kidneys. In 960/3999 (24.0 %) cases, there was first established the latent form of delayed clinically asymptomatic chronic pyelonephritis. 259/3999 (6.5 %) patients were diagnosed with chronic pyelonephritis at the stage of clinical exacerbation. As a consequence of the formation of a focus of chronic bacterial infection in the kidneys, the patients developed monosymptomatic (only with temperature increase) or full-symptom CBIS, namely: 2024/2784 (72.7 %) children and adults with prolonged subfebrile fever there presented with typical clinical manifestations of CBIS in various combinations, but in 760/2784 (27.3 %) cases, the subfebrile temperature was monosymptomatic without other complaints and clinical symptoms. The diagnosis was confirmed by bacteriological examination of warm urine (three times, for three days running) and toxicological blood examination using the diagnostic system Toxicon. Urine cultures of various bacteria were isolated from urine in all 3999 (100 %) patients. Herewith in 2205/3999 (55.1 %) cases, there were isolated one culture of bacteria in each case, in 1608/3999 (40.2 %) patients — simultaneously two cultures of different bacteria, i.e. another 3216 strains, in 186/3999 (4.7 %) — three cultures (558 strains). That is, in general, there were isolated 5979 strains of different bacteria, which were considered as diagnostic confirmation of the presence of a focus of chronic bacterial infection in the kidneys in all 3999 patients with prolonged subfebrile fever, fever of unknown genesis, or febrile at-

tacks. The main factors of the occurrence of temperature regime disorders on the background of CBIS were *Enterococci* (2471/3999 strains from 61.8 % of patients), *Escherichia coli* — 1495/3999 strains (from 37.4 % of patients) and *Staphylococci* (*Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus haemolyticus*) and *Streptococci* (*Streptococcus pyogenes*); a total of 696/3999 strains (from 17.4 % of patients). In 818 (100 %) patients who were examined using the Toxicon system, all, without exception, the indicators of cytolytic activity of toxic proteomes, which were tested, significantly exceeded the norm ($p < 0.001$). In the vast majority of patients (in 664/818 or 81.17 % of cases), there was detected severe toxemia, in 140/818 (17.11 %) — moderate and only in 14 (1.71 %) — mild. All 3999 patients with prolonged subfebrile fever, fever of unknown genesis, and FA were treated with bacterial autovaccines made from strains, isolated during the bacteriological examination. One cycle consisted of 2–3 courses of immunization with bacterial vaccines. One course included 10 or 12 subcutaneous injections in increasing dosage during 19–21 days. Between courses, there was maintained an interval of 3 to 4 weeks. The treatment cycle generally lasted from 70 to 110 days, depending on the number of courses. Intervals between treatment cycles were usually maintained for 3 months. The effectiveness of such treatment was 71.2 % after the first cycle, 92.8 % — after the second, and 99.2 % — after the third with full recovery of the ability to work, lost during the illness, and the emotional level of personal life. **Conclusions.** It has been established that the etiological cause of the occurrence of prolonged subfebrile fever, febrile fevers of unknown genesis, and febrile attacks is such a clinically and nosologically separate disease as chronic bacterial intoxication syndrome, which develops on the background of a chronic bacterial focus, usually locally asymptomatic infection in the kidneys, called nephrodysbacteriosis, and is usually associated with severe bacterial endotoxemia that was confirmed by appropriate toxicological examination of the blood. The use of bacterial autovaccines was proved to be an effective method of treatment (up to 99.2 %) of patients with increased temperature of bacterial-toxic origin.

Keywords: prolonged subfebrile fever; febrile attack; fever of unknown genesis; nephrodysbacteriosis; chronic bacterial intoxication syndrome; bacterial autovaccines

УДК 612.24-002:616-071-073.75:615.33:355.72

DOI: <https://doi.org/10.22141/2312-413X.9.4.2021.246480>Трихліб В.І.¹, Беляєва К.П.¹, Цюрак Н.Р.¹, Палатна Л.О.²¹ Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна² Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Особливості радіологічних та лабораторних даних у хворих на негоспітальну пневмонію під час пандемії COVID-19

Резюме. Наведені дані літератури та власні дані щодо негоспітальної пневмонії під час пандемії нової коронавірусної інфекції COVID-19. Установлено, що частіше з приводу негоспітальної пневмонії лікувались чоловіки та хворі з середньотяжкою формою. Частіше відмічалась така локалізація (за частотою спадання): двобічна полісегментарна, правобічна нижньочасткова локалізація, лівобічна нижньочасткова. У чоловіків порівняно із жінками частіше реєструвалась така локалізація пневмонії: правобічна нижньочасткова у віці 20–30 років, 51–60 років; правобічна полісегментарна у хворих у всіх вікових групах; лівобічна нижньочасткова пневмонія у віці 51–60 років, лівобічна верхньочасткова пневмонія у віці 20–50 років, лівобічна полісегментарна пневмонія у всіх вікових групах, дещо частіше — двобічна нижньочасткова пневмонія у різних вікових групах, двобічна полісегментарна пневмонія у віці 20–30 років, у старших за 60 років. Навпаки, у жінок частіше була така локалізація: правобічна нижньочасткова у віці 31–50 років, правобічна верхньочасткова у віці 20–30 років, лівобічна нижньочасткова пневмонія у віці 20–50 років, понад 60 років, лівобічна верхньочасткова пневмонія у віці понад 60 років, двобічна нижньочасткова пневмонія у віці 31–40 років, двобічна полісегментарна пневмонія у віці 41–60 років. В осіб віком понад 60 років однаково часто реєструвалась незалежно від статі правобічна нижньочасткова пневмонія. Правобічна верхньочасткова пневмонія в пацієнтів 31–40 та 41–50 років та понад 60 років не спостерігалась. Найчастішою локалізацією пневмонії при легкій формі захворювання була лівобічна нижньочасткова (35,3 %), правобічна нижньочасткова (20,6 %) та двобічна нижньочасткова (14,7 %). Найменш часто зустрічалась верхньочасткова локалізація пневмонії правої, лівої та обох легень (по 2,94 %), лівобічна полісегментарна не відмічалась взагалі. Найчастішою локалізацією пневмонії при середньотяжкій формі були нижні частки правої (29,4 %), лівої (18,3 %) легень та полісегментарна в обох легенях (28,8 %). Найменш часто реєструвалась у верхній частці правої (2,6 %), лівої (3,9 %) легень та не відмічалась у верхніх частках обох легень. Найчастішою локалізацією пневмонії при тяжкій формі була двобічна полісегментарна (37,5 %). Найменш часто відмічалась правобічна полісегментарна, лівобічна нижньочасткова та двобічна нижньочасткова (по 12,5 %) пневмонія. Практично при всіх локалізаціях частіше реєструвалась субфебрильна температура. Частіше нормальна або субфебрильна температура реєструвалась при всіх локалізаціях, окрім правобічної верхньочасткової пневмонії, за якої частіше була зареєстрована вища (фебрильна, піретична) температура. При всіх локалізаціях протягом трьох днів після госпіталізації у більшості хворих була нормальна кількість лейкоцитів, лейкопенія — при лівобічній нижньочастковій, лейкоцитоз — при двобічній верхньочастковій, двобічній нижньочастковій та правобічній верхньочастковій. Загалом лейкоцитоз при негоспітальній пневмонії реєструвався в 38,8 % хворих. У більшості хворих у перші три дні після госпіталізації реєструвалися нормальна кількість лімфоцитів, лімфопенія у третини хворих при правобічній верхньочастковій та лівобічній нижньочастковій локалізації.

Ключові слова: рентгенологічна локалізація негоспітальної пневмонії; лабораторні показники

Вступ

Нова пандемія COVID-19, спричинена інфекцією SARS-CoV-2, яка була ідентифікована на початку грудня 2019 року, стала глобальною пандемією. Станом на 3 серпня 2020 року COVID-19-інфекція була поширена у 215 країнах, районах чи територіях по всьому світу. Під час пандемії захворіло понад 17,9 мільйона людей, що призвело до смерті понад 686 000 осіб. ВООЗ заявила, що поширенню COVID-19 може сприяти затримка в ранньому виявленні, ізоляції хворих та проблеми в організації роботи органів системи охорони здоров'я. Опубліковані дані свідчать про те, що первісні симптоми COVID-19 у пацієнтів дуже подібні до симптомів у хворих із застудою або грипом. При COVID-19-інфекції можуть бути різні клінічні симптоми, а ступінь тяжкості — від безсимптомного до вкрай тяжкого. При інфекції SARS-CoV-2 інкубаційний період є доволі тривалим, із середнім терміном від 5 до 7 днів, що також сприяє поширенню інфекції. Негоспітальна пневмонія та COVID-19 мають схожі клінічні та візуальні особливості, але їх заразливість та лікування дуже не схожі [1–4].

Деякі показники у хворих із COVID-19 використовують як допоміжні підказки для діагностики. Так, збільшення прокальцитоніну, лімфоцитопенію та активацію тромбіну можна використовувати як до-

поміжні діагностичні показники COVID-19 та незадовільні прогностичні фактори. Ці показники можна використовувати і при негоспітальній пневмонії. Зміни співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів, пікове співвідношення тромбоцитів і лімфоцитів, показники лактатдегідрогенази, С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 свідчать про прогресування та прогноз COVID-19. За даними авторів, тільки спільне використання декількох показників дозволяє провести диференціальну діагностику COVID-19 та негоспітальної пневмонії.

Порівняльні показники між новою коронавірусною інфекцією COVID-19 та негоспітальною пневмонією за результатами дослідження [1] наведені в табл. 1, 2.

За результатами іншого дослідження Yi-Hua Lin et al. (2020), при обстеженні 35 хворих із COVID-19 (1-ша група) та 22 пацієнтів із негоспітальною пневмонією (2-га група), спричиненою вірусом грипу, було встановлено, що хворих із високою температурою (найвища зареєстрована температура $\geq 39,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в 11 проти 45 % відповідно осіб першої та другої групи) задишка (9 проти 59 %), лейкоцитоз (3 проти 32 %), підвищені показники С-реактивного білка ($> 10\text{ мг/л}$, у 48 проти 86 %), підвищені рівні прокальцитоніну ($> 0,1\text{ нг/мл}$, у 15 проти 73 %), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200\text{ мм рт.ст.}$ (4 проти 22 %) та інфільтрація при візуалізації (29 проти 68 %) у групі

Таблиця 1. Характеристика хворих на COVID-19 та негоспітальну пневмонію [1]

Характеристика	Негоспітальна пневмонія (n = 60)	COVID-19 (n = 61)	P
Стать, n (%)	33 (55)	40 (66)	0,27
Вік (років), mean (SD)	55,72 (18,10)	50,23 (16,95)	0,09
День госпіталізації, median (IQR)	9 (7–12)	21 (13–26)	< 0,001
Гіпертонія	14 (23)	16 (26)	0,83
Діабет	2 (3)	6 (10)	0,27
Ураження печінки	2 (3)	3 (5)	0,99
Хвороби серця	3 (5)	5 (8)	0,72
Симптоми			
Гарячка	36 (60)	43 (70)	0,26
Кашель	44 (73)	39 (64)	0,33
Міалгія	4 (7)	7 (11)	0,33
Поганий апетит	5 (8)	11 (18)	0,18
Втома	33 (55)	24 (39)	0,10
Доба від появи симптомів до госпіталізації, median (IQR)	Не встановлено	3 (1–7)	Не порівнюється
Рентгенологічні дані			
Інфільтрація високої щільності	11 (18)	25 (41)	0,009
«Матове скло»	4 (7)	9 (15)	0,24
Фіброзні зміни	6 (10)	3 (5)	0,32
Поєднання інфільтрації високої щільності та «матового скла»	0 (0)	3 (5)	Не порівнюється

Таблиця 2. Лабораторні показники у хворих на нову коронавірусну інфекцію COVID-19 та негоспітальну пневмонію

Лабораторні показники	Негоспітальна пневмонія (n = 60)		COVID-19 (n = 61)		P
	N (%)	Mean (SD)	N (%)	Mean (SD)	
Прокальцитонін (нг/мл)	43 (72)	0,629 (0,838)	55 (90)	0,134 (0,184)	< 0,001
Мікро-С-реактивний білок (мг/л)	41 (68)	63,943 (64,53)	13 (21)	22,568 (29,577)	0,004
Протромбіновий час (с)	30 (50)	12,780 (0,873)	53 (87)	12,460 (1,107)	0,04
Альбумін (г/л)	53 (88)	35,508 (5,929)	54 (89)	37,831 (6,169)	0,04
Співвідношення альбуміну і глобуліну	53 (88)	1,211 (0,295)	54 (89)	1,378 (0,482)	0,047
Калій (ммоль/л)	54 (90)	3,900 (0,462)	55 (90)	4,021 (0,392)	0,03
Лейкоцити ($\times 10^9$ /л)	58 (97)	8,858 (5,576)	56 (92)	5,293 (2,047)	< 0,001
Нейтрофіли (%)	57 (95)	72,958 (15,544)	56 (92)	66,661 (14,013)	0,007
Лімфоцити (%)	56 (93)	18,646 (13,416)	56 (92)	24,014 (11,175)	0,002
Нейтрофіли ($\times 10^9$ /л)	56 (93)	6,797 (5,525)	56 (92)	3,649 (1,949)	< 0,001
Моноцити ($\times 10^9$ /л)	55 (92)	0,565 (0,337)	56 (92)	0,404 (0,194)	0,009
Еозинофіли ($\times 10^9$ /л)	55 (92)	0,111 (0,213)	56 (92)	0,053 (0,072)	0,03
Базофіли ($\times 10^9$ /л)	55 (92)	0,021 (0,013)	56 (92)	0,015 (0,013)	0,002
Еритроцити ($\times 10^{12}$ /л)	56 (93)	4,028 (0,647)	56 (92)	4,284 (0,570)	0,008
Гемоглобін (г/л)	55 (92)	120,8 (17,326)	56 (92)	130,143 (16,888)	0,005
Гематокрит (л/л)	55 (92)	0,371 (0,052)	56 (92)	0,389 (0,049)	0,04

Таблиця 3. Результати початкових рентгенологічних змін при госпіталізації хворих із COVID-19 та негоспітальною пневмонією [5]

Показники	Група хворих із COVID-19	Група хворих із негоспітальною пневмонією, обумовленою вірусом грипу	P
Поодинокі ураження, n (%)	4 (11)	0 (0)	0,1
Численні ураження, n (%)	29 (84)	21 (96)	0,158
Верхня частка, n (%)	30 (86)	16 (74)	0,226
Середні частки, n (%)	17 (49)	15 (69)	0,146
Нижня частка, n (%)	31 (89)	21 (96)	0,371
Полісегментарне ураження, n (%)	30 (86)	18 (82)	0,694
Субплевральні ураження, n (%)	33 (94)	18 (82)	0,135
Зміни у вигляді «матового скла», n (%)	25 (71)	5 (23)	< 0,001
Інфільтрація, n (%)	10 (29)	15 (68)	0,003
Консолідація, n (%)	16 (46)	8 (36)	0,486
Змішані зміни, n (%)	15 (43)	6 (27)	0,235
«Матове скло» + ретикулярний патерн, n (%)	22 (63)	0 (0)	< 0,001
Потовщення міжчасткової перегородки, n (%)	25 (71)	6 (27)	0,001
Плевральний випіт, n (%)	1 (3)	3 (14)	0,121

із COVID-19 були меншими, ніж такі ж показники в госпіталізованих пацієнтів із негоспітальною пневмонією, спричиненою вірусом грипу [5].

Результати початкових рентгенологічних змін при госпіталізації хворих із COVID-19 та негоспітальною пневмонією подані в табл. 3.

«Матове скло» з ретикулярною формацією (63 %), потовщення міжчасткової перегородки (71 %) при КТ грудної клітки зазвичай спостерігалося у групі із COVID-19 [5].

Мета. Із метою поліпшення диференціальної діагностики негоспітальної пневмонії та пневмонії на фоні нової коронавірусної інфекції COVID-19 в умовах обмежених діагностичних можливостей був проведений аналіз радіологічних даних у хворих із негоспітальною пневмонією, які лікувались у відділенні пульмонології після їх обстеження на РНК COVID-19 та отримання негативного результату.

Матеріали та методи

Проведений аналіз даних 195 медичних карт стаціонарних хворих, які лікувались у відділеннях ЦГ МБС та НВМКЦ «ГВКГ» із приводу негоспітальної пневмонії після отримання негативного результату ПЛР у режимі реального часу на наявність РНК вірусу SARS-CoV-2 (COVID-19) після їх обстеження у відділенні, призначеному для лікування хворих із коронавірусною інфекцією після госпіталізації.

Була розроблена анкета для подальшого внесення даних у програму Microsoft Excel. Статистична обробка матеріалів дослідження проводилася за допомогою персонального комп'ютера з використанням програми Statistica та Microsoft Excel.

Результати та обговорення

У структурі хворих із нашої вибірки вірогідно більше було чоловіків — 126 осіб (64,6 %), жінок — 69 (35,4 %) ($p = 0,02$).

Із легким перебігом були 34 (17,4 %) пацієнти, із середньотяжким — 153 (78,5 %), із тяжким перебігом — 8 (4,1 %) пацієнтів. Переважно лікувались хворі із середньотяжким перебігом ($p < 0,05$).

Особливості радіологічних даних у хворих із негоспітальною пневмонією під час останньої пандемії COVID-19 залежно від статі та віку. Із 69 жінок віком 20–30 років було 6 (8,7 %) пацієнок, віком 31–40 років — 13 (18,8 %), віком 41–50 років — 10 (14,5 %), 51–60 років — 17 (24,6 %), віком понад 60 років — 20 (28,99 %) пацієнок. Серед 126 пацієнтів чоловічої статі віком 20–30 років було 49 (38,9 %) осіб, 31–40 років — 13 (10,3 %), 41–50 років — 12 (9,5 %), 51–60 років — 14 (11,1 %), віком понад 60 років — 31 (24,6 %) пацієнт.

Правобічна нижньочасткова пневмонія відмічалась в 1 (16,7 %) пацієнтки та у 13 (26,5 %) пацієнтів чоловічої статі віком 20–30 років ($p > 0,05$). Ця локалізація у хворих віком 31–40 років реєструвалась у 6 (46,1 %) пацієнтів жіночої статі та 4 (30,8 %) пацієнтів чоловічої статі ($p = 0,01$). У хворих віком 41–50 років зазначена локалізація реєструвалась у 4 (40 %) пацієнтів жіночої статі та в 1 (7,3 %) чоловіка ($p > 0,05$). Серед хворих віком 51–60

років дана локалізація зустрічалася рідше в осіб жіночої статі (3 (17,6 %)) порівняно з чоловіками (3 (21,4 %)) ($p > 0,05$). У пацієнтів віком понад 60 років частота даної локалізації суттєво не відрізнялась: у пацієнтів жіночої статі — 7 (35 %) та чоловічої статі — 10 (32,2 %) ($p > 0,05$).

Правобічна верхньочасткова пневмонія була діагностована в 1 (16,7 %) пацієнта жіночої статі та в 1 (2 %) пацієнта чоловічої статі віком 20–30 років. У пацієнтів 31–40 та 41–50 років правобічна верхньочасткова локалізація пневмонії не спостерігалась. У хворих віком 51–60 років дана локалізація зустрічалась у 1 (5,9 %) пацієнта жіночої статі та в 1 (7,1 %) пацієнта чоловічої статі ($p > 0,05$). У пацієнтів віком понад 60 років правобічна верхньочасткова локалізація пневмонії не спостерігалась.

Правобічна полісегментарна пневмонія не відмічалась у пацієнтів жіночої статі та була виявлена у 2 (4,1 %) пацієнтів чоловічої статі віком 20–30 років. У пацієнтів віком 31–40 років жіночої статі даної локалізації не було, але була в 1 (7,7 %) пацієнта чоловічої статі. У хворих віком 41–50 років ця локалізація зареєстрована в 1 (10 %) пацієнтки та в 5 (41,7 %) пацієнтів чоловічої статі. У хворих віком 51–60 років дана локалізація діагностована в 1 (5,9 %) хворої жінки та у 2 (14,3 %) чоловіків. У пацієнтів віком понад 60 років правобічна полісегментарна пневмонія не відмічалась.

Лівобічна нижньочасткова пневмонія відмічалась у 3 (50 %) пацієнтів жіночої статі та у 12 (24,5 %) пацієнтів-чоловіків віком 20–30 років ($p = 0,0003$). Серед хворих віком 31–40 років дана локалізація зареєстрована у 4 (30,8 %) пацієнтів жіночої статі та у 3 (23,1 %) пацієнтів чоловічої статі. В осіб віком 41–50 років дана локалізація діагностована в 1 (10 %) жінки та не зареєстрована в чоловіків. Серед осіб віком 51–60 років ця локалізація виявлена у 2 (11,8 %) хворих жінок та у 4 (28,6 %) чоловіків. У пацієнтів віком старше 60 років дана локалізація виявлена у 5 (25 %) хворих жінок та у 4 (12,9 %) чоловіків.

У хворих віком 20–30 років лівобічна верхньочасткова пневмонія не реєструвалась у пацієнтів жіночої статі, але була діагностована у 3 (6,1 %) хворих чоловіків; в осіб віком 31–40 років дана локалізація не відмічалась у пацієнтів жіночої статі та відмічалась у 2 (15,4 %) пацієнтів чоловічої статі; також у хворих віком 41–50 років ця локалізація не була діагностована у жінок, але зареєстрована в 1 (8,3 %) хворого чоловіка; у той же час у чоловіків віком понад 60 років не була зареєстрована, але діагностована у 2 (10 %) хворих жінок. Дана локалізація не відмічалась у всіх категорій пацієнтів віком 51–60 років.

Лівобічна полісегментарна пневмонія не реєструвалась у пацієнтів жіночої статі та була діагностована у 2 (4,1 %) чоловіків віком 20–30 років. Не діагностувалась у пацієнтів жіночої статі та відмічалась в 1 (7,7 %) пацієнта чоловічої статі віком 31–40 років. Не реєструвалась у пацієнтів жіночої статі та була діагностована в 1 (8,3 %) пацієнта чоловічої статі віком 41–50 років. Не зустрічалась у пацієнтів віком 51–60 років. Також не реєструвалась у пацієнтів жіночої статі, але була діагностована у 3 (9,7 %) хворих чоловіків віком понад 60 років.

Двобічна нижньочасткова пневмонія не реєструвалась у пацієнтів жіночої статі та зустрічалась у 4 (8,2 %) пацієнтів чоловічої статі віком 20–30 років. Серед осіб віком 31–40 років ця локалізація діагностована в 1 (7,7 %) хворої жінки та не реєструвалась у чоловіків. У пацієнтів віком 41–50 років жіночої статі не зустрічалась, але була діагностована у 2 (16,7 %) пацієнтів чоловічої статі. Діагностована у 3 (17,6 %) пацієнтів жіночої статі та не зустрічалась у пацієнтів чоловічої статі віком 51–60 років. Серед осіб віком старше 60 років діагностована у 2 (10 %) пацієнтів жіночої статі та в 4 (12,9 %) пацієнтів чоловічої статі.

Двобічна полісегментарна пневмонія діагностована в 1 (16,6 %) хворої жінки та в 11 (22,5 %) пацієнтів чоловічої статі віком 20–30 років. Ця локалізація також діагностована: у 2 (15,4 %) пацієнтів жіночої статі та у 2 (15,3 %) пацієнтів чоловічої статі віком 31–40 років; у 4 (40 %) пацієнтів жіночої статі та у 2 (16,7 %) пацієнтів чоловічої статі віком 41–50 років; у 7 (41,2 %) пацієнтів жіночої статі та в 4 (28,6 %) пацієнтів-чоловіків віком 51–60 років; у 4 (20 %) хворих жінок та в 10 (32,2 %) хворих чоловіків віком старше 60 років.

У табл. 4 подана локалізація пневмонії у хворих із негоспітальною пневмонією.

Особливості радіологічних даних у хворих із негоспітальною пневмонією під час останньої пандемії COVID-19 залежно від тяжкості перебігу. Правобічна нижньочасткова локалізація пневмонії при легкому перебігу захворювання відмічалась у 7 (20,6 %) пацієнтів, при середньотяжкій формі — у 45 (29,4 %) пацієнтів, при тяжкій формі — у 2 (25 %) пацієнтів.

Правобічна верхньочасткова локалізація пневмонії при легкому перебігу захворювання відмічалась в 1 (2,94 %) пацієнта, при середньотяжкому перебігу — у 4 (2,6 %), не відмічалась при тяжкому перебігу.

Правобічна полісегментарна локалізація пневмонії при легкому перебігу захворювання відмічалась у 3 (8,82 %) пацієнтів, при середньотяжкому перебігу — у 8 (5,2 %), при тяжкому перебігу — в 1 (12,5 %) пацієнта.

Лівобічна нижньочасткова локалізація пневмонії при легкому перебігу захворювання відмічалась у 12 (35,3 %) пацієнтів, при середньотяжкому перебігу — у 28 (18,3 %), при тяжкому перебігу — в 1 (12,5 %).

Лівобічна верхньочасткова локалізація пневмонії при легкому перебігу захворювання відмічалась в 1 (2,94 %) пацієнта, при середньотяжкому перебігу — у 6 (3,9 %), не відмічалась при тяжкому перебігу.

Лівобічна полісегментарна локалізація пневмонії при легкому перебігу захворювання не відмічалась, при середньотяжкому перебігу — у 8 (5,2 %) пацієнтів, не відмічалась при тяжкому перебігу.

Двобічна нижньочасткова локалізація пневмонії при легкому перебігу захворювання відмічалась у 5 (14,7 %) пацієнтів, при середньотяжкому перебігу — у 10 (6,5 %), при тяжкому перебігу — в 1 (12,5 %) пацієнта.

Двобічна верхньочасткова локалізація пневмонії при легкому перебігу захворювання відмічалась в 1 (2,94 %) пацієнта, при середньотяжкому перебігу та при тяжкому перебігу не відмічалась.

Таблиця 4. Зведені дані щодо локалізації пневмонії у хворих під час останньої пандемії залежно від статі та віку

Локалізація пневмонії	Жінки						Чоловіки					
	20–30	31–40	41–50	51–60	61 і більше		20–30	31–40	41–50	51–60	61 і більше	
Вік хворих, роки												
Правобічна нижньочасткова, n (%)	1 (16,7 %)	6 (46,1)	4 (40)	3 (17,6)	7 (35)		13 (26,5)	4 (30,8)	1 (8,3)	3 (21,4)	10 (32,2)	
Правобічна верхньочасткова, n (%)	1 (16,7)			1 (5,9)			1 (2)			1 (7,1)		
Правобічна полісегментарна, n (%)			1 (10)	1 (5,9)			2 (4,1)	1 (7,7)	5 (41,7)	2 (14,3)		
Лівобічна нижньочасткова, n (%)	3 (50)	4 (30,8)	1 (10)	2 (11,8)	5 (25)		12 (24,5)	3 (23,1)		4 (28,6)	4 (12,9)	
Лівобічна верхньочасткова, n (%)					2 (10)		3 (6,1)	2 (15,4)	1 (8,3)			
Лівобічна полісегментарна, n (%)							2 (4,1)	1 (7,7)	1 (8,3)		3 (9,7)	
Двобічна нижньочасткова, n (%)		1 (7,7)		3 (17,6)	2 (10)		4 (8,2)		2 (16,7)		4 (12,9)	
Двобічна верхньочасткова, n (%)							1 (2)					
Двобічна полісегментарна, n (%)	1 (16,6)	2 (15,4)	4 (40)	7 (41,2)	4 (20)		11 (22,5)	2 (15,3)	2 (16,7)	4 (28,6)	10 (32,2)	
Всього, n (%)	6 (100)	13 (100)	10 (100)	17 (100)	20 (100)		49 (100)	13 (100)	12 (100)	14 (100)	31 (100)	

Двобічна полісегментарна локалізація пневмонії при легкому перебігу захворювання відмічалась у 4 (11,76 %) пацієнтів, при середньотяжкому перебігу — у 44 (28,8 %), при тяжкому перебігу — у 3 (37,5 %) пацієнтів.

Співвідношення локалізації негоспітальної пневмонії, температури та показників загального аналізу крові (лейкоцитів, лімфоцитів). У більшості пацієнтів із правобічною нижньочастковою пневмонією реєструвалась субфебрильна температура тіла. У пацієнтів із правобічною верхньочастковою пневмонією частіше реєструвалась нормальна або фебрильна температура тіла, в 1 пацієнта реєструвалась піретична температура тіла. У пацієнтів із правобічною полісегментарною пневмонією з однаковою частотою реєструвались субфебрильна та фебрильна температура тіла. У більшості хворих із лівобічною нижньочастковою пневмонією частіше реєструвалась субфебрильна температура тіла. У пацієнтів із лівобічною верхньочастковою пневмонією з більшою частотою реєструвалась субфебрильна та фебрильна температура тіла, тоді як у пацієнтів із лівобічною полісегментарною пневмонією частіше реєструвалась нормальна та субфебрильна температура тіла, в обох групах не реєструвалась піретична тем-

пература тіла. У пацієнтів із двобічною локалізацією пневмонії з більшою частотою реєструвалась субфебрильна температура тіла, піретична температура тіла не реєструвалась у пацієнтів із двобічною верхньочастковою та нижньочастковою локалізацією пневмонії та відмічалась у 6 (3 %) пацієнтів із двобічною полісегментарною пневмонією. У табл. 5 подані температура та локалізація пневмонії.

З урахуванням того, що при встановленні ступеня тяжкості пневмонії на фоні коронавірусної інфекції, призначенні антибактеріальних препаратів, проведенні диференціальної діагностики звертають увагу на рівень лейкоцитів, лімфоцитів, ми проаналізували їх залежно від локалізації пневмонії.

Згідно з даними табл. 6, у пацієнтів із правобічним ураженням легень із більшою частотою реєструвались нормальні рівні лейкоцитів ($p > 0,05$), проте у пацієнтів із правобічною верхньочастковою пневмонією порівняно з пацієнтами з правобічною нижньочастковою та полісегментарною локалізацією пневмонії частіше реєструвався лейкоцитоз ($p > 0,05$). У пацієнтів із лівобічним ураженням легень із більшою частотою реєструвались нормальні рівні лейкоцитів ($p > 0,05$), проте в

Таблиця 5. Характер температури при госпіталізації залежно від локалізації пневмонії

Локалізація пневмонії	Нормальна температура тіла	Субфебрильна температура тіла	Фебрильна температура тіла	Піретична температура тіла
Правобічна нижньочасткова, n (%)	12 (21,8)	28 (50,9)	11 (20)	4 (7,3)
Правобічна верхньочасткова, n (%)	2 (40)		2 (40)	1 (20)
Правобічна полісегментарна, n (%)	3 (25)	4 (33,3)	4 (33,3)	1 (8,3)
Лівобічна нижньочасткова, n (%)	6 (14,6)	23 (56,1)	9 (22)	3 (7,3)
Лівобічна верхньочасткова, n (%)	2 (25)	3 (37,5)	3 (37,5)	
Лівобічна полісегментарна, n (%)	3 (42,9)	3 (42,9)	1 (14,2)	
Двобічна нижньочасткова, n (%)	5 (31,3)	8 (50)	3 (18,7)	
Двобічна верхньочасткова, n (%)		1 (100)		
Двобічна полісегментарна, n (%)	10 (20)	26 (52)	11 (22)	3 (6)

Таблиця 6. Зведені дані щодо рівня лейкоцитів на 1–3-й день перебування в стаціонарі залежно від локалізації пневмонії

Локалізація пневмонії	Лейкоцитоз, $> 9,0 \times 10^9/\text{л}$	Нормальний рівень лейкоцитів, $4,0\text{--}9,0 \times 10^9/\text{л}$	Лейкопенія, $< 4,0 \times 10^9/\text{л}$
Правобічна нижньочасткова, n (%)	16 (30,2)	36 (67,9)	1 (1,9)
Правобічна верхньочасткова, n (%)	2 (40)	3 (60)	
Правобічна полісегментарна, n (%)	4 (33,3)	8 (66,7)	
Лівобічна нижньочасткова, n (%)	7 (17,1)	25 (61)	9 (21,9)
Лівобічна верхньочасткова, n (%)	3 (37,5)	5 (62,5)	
Лівобічна полісегментарна, n (%)	1 (16,7)	5 (83,3)	
Двобічна нижньочасткова, n (%)	8 (50)	8 (50)	
Двобічна верхньочасткова, n (%)	1 (100)		
Двобічна полісегментарна, n (%)	12 (24)	30 (60)	6 (12)

пацієнтів з лівобічною верхньочастковою пневмонією порівняно з пацієнтами з лівобічною нижньочастковою та полісегментарною локалізацією пневмонії частіше реєструвався лейкоцитоз ($p > 0,05$). У пацієнтів із двобічною нижньочастковою пневмонією з однаковою частотою реєструвалися лейкоцитоз та нормальні рівні лейкоцитів ($p > 0,05$). Серед пацієнтів із двобічною верхньочастковою пневмонією в 1 хворого реєструвався лейкоцитоз ($p > 0,05$). У пацієнтів із двобічною полісегментарною пневмонією вірогідно з більшою частотою реєструвалися нормальні рівні лейкоцитів ($p < 0,05$).

Нижче наведені дані щодо рівня лейкоцитів у пацієнтів на 1–3-й день перебування в стаціонарі залежно від локалізації пневмонії. При правобічній нижньочастковій пневмонії рівні лейкоцитів на 1–3-й день перебування в стаціонарі становили: $Me = 7,6 \times 10^9$ ($Q_{25} = 6,1 \times 10^9/л$, $Q_{75} = 10,1 \times 10^9/л$), $min = 3,5 \times 10^9/л$, $max = 18,9 \times 10^9/л$. При правобічній верхньочастковій пневмонії: $Me = 5 \times 10^9/л$ ($Q_{25} = 5 \times 10^9/л$, $Q_{75} = 10,4 \times 10^9/л$), $min = 4,1 \times 10^9/л$, $max = 25,2 \times 10^9/л$. При правобічній полісегментарній пневмонії: $Me = 7,4 \times 10^9/л$ ($Q_{25} = 5,6 \times 10^9/л$, $Q_{75} = 10,85 \times 10^9/л$), $min = 4,8 \times 10^9/л$, $max = 20,5 \times 10^9/л$. При лівобічній нижньочастковій пневмонії: $Me = 6,36 \times 10^9/л$ ($Q_{25} = 4,5 \times 10^9/л$, $Q_{75} = 8 \times 10^9/л$), $min = 2,7 \times 10^9/л$, $max = 14,4 \times 10^9/л$. При лівобічній верхньочастковій пневмонії: $Me = 8,4 \times 10^9/л$ ($Q_{25} = 6,65 \times 10^9/л$, $Q_{75} = 11,85 \times 10^9/л$), $min = 4 \times 10^9/л$, $max = 14,9 \times 10^9/л$. При лівобічній полісегментарній пневмонії: $Me = 7,3 \times 10^9/л$ ($Q_{25} = 6,8 \times 10^9/л$, $Q_{75} = 9,02 \times 10^9/л$), $min = 6,5 \times 10^9/л$, $max = 11,5 \times 10^9/л$. При двобічній нижньочастковій пневмонії: $Me = 8 \times 10^9/л$ ($Q_{25} = 5,64 \times 10^9/л$, $Q_{75} = 12,8 \times 10^9/л$), $min = 3,9 \times 10^9/л$, $max = 23,2 \times 10^9/л$. При двобічній полісегментарній пневмонії: $Me = 7,3 \times 10^9/л$ ($Q_{25} = 5,15 \times 10^9/л$, $Q_{75} = 9,2 \times 10^9/л$), $min = 3 \times 10^9/л$, $max = 20,5 \times 10^9/л$.

Нижче наведені дані щодо рівня лімфоцитів у пацієнтів на 1–3-й день перебування в стаціонарі залежно від локалізації пневмонії. У пацієнтів із правобічною нижньочастковою локалізацією пневмонії вірогідно з більшою частотою реєструвалися нормальні рівні лімфоцитів ($p < 0,05$), тоді як при правобічній верхньочастковій локалізації пневмонії з однаковою частотою реєструвалися лімфоцитоз та лімфопенія ($p > 0,05$). При правобічній полісегментарній пневмонії з однаковою частотою реєструвалися нормальні рівні лімфоцитів та лімфопенія ($p > 0,05$). У пацієнтів з лівобічним ураженням легень з більшою частотою реєструвалися нормальні рівні лімфоцитів ($p > 0,05$). У пацієнтів з лівобічною нижньочастковою пневмонією лейкоцитоз реєструвався у 16 (31,7 %) випадках ($p > 0,05$), тоді як у пацієнтів із лівобічною верхньочастковою та полісегментарною лейкоцитоз не реєструвався. У пацієнтів із двобічним ураженням легень із більшою частотою реєструвалися нормальні рівні лімфоцитів ($p > 0,05$). При двобічній нижньочастковій та полісегментарній пневмонії з однаковою частотою реєструвалась лімфопенія ($p > 0,05$). При двобічній полісегментарній пневмонії порівняно з двобічною нижньочастковою реєструвався лімфоцитоз у 3 (6,3 %) пацієнтів, тоді як у пацієнтів з

двобічною нижньочастковою пневмонією лімфоцитоз не реєструвався.

Рівні лімфоцитів у пацієнтів на 1–3-й день перебування в стаціонарі залежно від локалізації пневмонії. При правобічній нижньочастковій пневмонії рівні лімфоцитів на 1–3 день перебування в стаціонарі становили: $Me = 28,5 \%$ ($Q_{25} = 22 \%$, $Q_{75} = 38 \%$), $min = 5 \%$, $max = 68 \%$. При правобічній верхньочастковій пневмонії: $Me = 23 \%$ ($Q_{25} = 17 \%$, $Q_{75} = 48 \%$), $min = 3 \%$, $max = 48 \%$. При правобічній полісегментарній пневмонії: $Me = 22 \%$ ($Q_{25} = 17,55 \%$, $Q_{75} = 30,75 \%$), $min = 7 \%$, $max = 37 \%$. При лівобічній нижньочастковій пневмонії: $Me = 36 \%$ ($Q_{25} = 19 \%$, $Q_{75} = 43 \%$), $min = 10 \%$, $max = 55 \%$. При лівобічній верхньочастковій пневмонії: $Me = 24 \%$ ($Q_{25} = 14,05 \%$, $Q_{75} = 29,4 \%$), $min = 11 \%$, $max = 40 \%$. При лівобічній полісегментарній пневмонії: $Me = 23,5 \%$ ($Q_{25} = 20 \%$, $Q_{75} = 28 \%$), $min = 13 \%$, $max = 39 \%$. При двобічній нижньочастковій пневмонії: $Me = 23,5 \%$ ($Q_{25} = 13,5 \%$, $Q_{75} = 33,5 \%$), $min = 2 \%$, $max = 39,1 \%$. При двобічній полісегментарній пневмонії: $Me = 25 \%$ ($Q_{25} = 15,5 \%$, $Q_{75} = 35,25 \%$), $min = 5 \%$, $max = 42 \%$.

Висновки

Найчастішою локалізацією пневмонії при легкій формі захворювання була лівобічна нижньочасткова (35,3 %), правобічна нижньочасткова (20,6 %) та двобічна нижньочасткова (14,7 %). Найменш часто зустрічалась верхньочасткова локалізація пневмонії правої, лівої та обох легень — по 2,94 %, лівобічна полісегментарна не відмічалась взагалі.

Найчастіше при середньотяжкій формі захворювання пневмонія локалізувалась в нижніх частках правої (29,4 %), лівої (18,3 %) легень та була полісегментарною в обох легенях (28,8 %). Найменш часто реєструвалась у верхній частці правої (2,6 %), лівої (3,9 %) легень та не відмічалась у верхніх частках обох легень.

Найчастішою локалізацією пневмонії при тяжкій формі була двобічна полісегментарна (37,5 %). Найменш часто відмічалась правобічна полісегментарна, лівобічна нижньочасткова та двобічна нижньочасткова — по 12,5 %.

З урахуванням того, що в більшості хворих при госпіталізації або при їх амбулаторному прийомі можуть бути незначні аускультативні дані, реєструється нормоцитоз та нормальна кількість лімфоцитів, деякі з показників можуть не відповідати реальності та у зв'язку із недостатніми діагностичними можливостями на різних етапах надання медичної допомоги для діагностики пневмонії обов'язково слід враховувати декілька показників (анамnestичних, клінічних, лабораторних, рентгенологічних).

Потребують подальшого дослідження ефективність, доцільність та показання для призначення антибіотиків при негоспітальній пневмонії в період пандемії нової коронавірусної інфекції COVID-19.

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

Список літератури

1. Wanfa Dai et al. *Establishing Classifiers With Clinical Laboratory Indicators to Distinguish COVID-19 From Community-Acquired Pneumonia: Retrospective Cohort Study*. [електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.jmir.org/2021/2/e23390/PDF>
2. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. World Health Organization. 2020. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> [accessed 2020-05-06]
3. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. *The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2*. *Nat. Microbiol.* 2020 Apr. 5(4). 536-544. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z. Medline: 32123347.

4. Ye F., Xu S., Rong Z. et al. *Delivery of infection from asymptomatic carriers of COVID-19 in a familial cluster*. *Int. J. Infect. Dis.* 2020 May. 94. 133-138. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.042. Medline: 32247826.
5. Yi-Hua Lin, Wen Luo, Ding-Hui Wu, Fang Lu, Su-Xian Hu, Xiang-Yang Yao, Zhan-Xiang Wang, Yong-Hong Shi. *Comparison of clinical, laboratory, and radiological characteristics between SARS-CoV-2 infection and community-acquired pneumonia caused by influenza virus*. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Oct 30. 99(44). e23064. [електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7598784/>

Отримано/Received 08.08.2021

Рецензовано/Revised 20.08.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.09.2021 ■

V.I. Trykhlil¹, K.P. Bieljaieva¹, N.R. Tsyurak¹, L.O. Palatna²¹Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Peculiarities of radiological and laboratory values in patients with community-acquired pneumonia during COVID-19 pandemic

Abstract. Literature and personal data on community-acquired pneumonia during the epidemic of a new coronavirus infection COVID-19 are presented. It was found that men and patients with moderately to severe form were treated for community-acquired pneumonia more often. The most common localizations were as follows (in descending frequency): bilateral multisegmental, right-sided lower lobe, left-sided lower lobe. Men as compared to women more often had the following localization of pneumonia: right-sided lower lobe pneumonia at the age of 20–30, 51–60; right-sided multisegmental in all age groups; left-sided lower lobe pneumonia at the age of 51–60, left-sided upper lobe pneumonia at the age of 20–50; left-sided multisegmental pneumonia in all age groups; slightly more frequent bilateral lower lobe pneumonia in different age groups; bilateral multisegmental pneumonia at the age of 20–30 and over 60. Conversely, the most common localization in women was as follows: right-sided lower lobe pneumonia at the age 31–50, right-sided upper lobe pneumonia at the age 20–30, left-sided lower lobe pneumonia at the age 20–50 and over 60, left-sided upper lobe pneumonia at the age over 60, bilateral lower lobe pneumonia at the age 31–40, bilateral multisegmental pneumonia at the age 41–60. Right-sided lower lobe pneumonia was equally often registered irrespective of gender in persons older than 60 years old. Right-sided upper lobe pneumonia was not registered in patients aged 31–40 and 41–50 years, and over 60 years old. The most frequent localization of pneumonia in mild form was left-sided lower lobe (35.3 %), right-sided lower lobe (20.6 %), and bilateral lower lobe (14.7 %). The

least frequent were upper lobe localization of pneumonia in the right, left, and both lungs (2.94 % each), and left multisegmental pneumonia was not observed at all. The most frequent localization of pneumonia in the moderate form was the lower lobes of the right lung (29.4 %), left lung (18.3 %), and multisegmental in both lungs (28.8 %). It was least frequently registered in the upper lobe of the right lung (2.6 %), left lung (3.9 %) but was not registered in the upper lobes of both lungs. The most frequent localization of pneumonia in severe form was bilateral multisegmental (37.5 %). Right-sided multisegmental, left-sided lower lung and bilateral lower lung were the least common — 12.5 % for each. Subfebrile fever was registered more frequently in almost all localizations. More often normal or subfebrile temperature was registered in all localizations, except for right-sided upper lobe pneumonia, in which higher (febrile, pyretic) temperature was registered more often. In all localizations within three days after hospitalization most patients had normal leukocyte count, leukopenia was slightly more frequent in left-sided lower lobe pneumonia, leukocytosis — in the bilateral upper lobe, bilateral lower lobe, and right-sided upper lobe. In general, leukocytosis in community-acquired pneumonia was registered in 38.8 % of patients. In the first three days after hospitalization, a normal amount of lymphocytes was registered in the majority of patients, lymphopenia was observed in one-third of patients with right-sided upper and left-sided lower lobe localization.

Keywords: X-ray localization of community-acquired pneumonia; laboratory parameters

УДК 616.92/.93

DOI: <https://doi.org/10.22141/2312-413X.9.4.2021.246481>Марков І.С.^{1,2}, Марков А.І.¹⁻³¹ Клініка «Вітацелл», м. Київ, Україна² Клініка Маркова, м. Київ, Україна³ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Клінічний образ дитини, що часто хворіє (новий погляд на походження, діагностику та лікування)

Повідомлення 1. Походження та клініка

Резюме. Мета: визначення клінічного образу дітей, що часто хворіють (ДЧХ), з урахуванням існуючих відомих даних медичної літератури та спостережень авторів, накопичених за останні 25 років клінічної практики. **Матеріали та методи.** Дизайн дослідження був клініко-діагностичним і включав пошук способів діагностики та лікування таких патологічних станів, які становили сучасний клінічний образ дітей, що часто хворіють. Дослідження мали проспективно-ретроспективний характер, були лонгітудинальними, з тривалим періодичним спостереженням за певною частиною одних і тих же пацієнтів упродовж 1–10 років після встановлення у них діагнозу «дитина, що часто хворіє» та проведення відповідного лікування. Щодо ефективності отриманих результатів, то дослідження мали прямий характер, тому що беззаперечно сприяли одужанню дитини з поліпшенням/нормалізацією її загального стану та якості життя. Дослідження були багатоцентровими, проведені в амбулаторних умовах на базі двох спеціалізованих у галузі хронічних інфекційних захворювань клінік із повним обсягом лабораторних досліджень та кафедри дитячих інфекційних хвороб медичного університету. Учасниками дослідження були діти від грудного віку до 14 років, батьки яких упродовж 2009–2020 років зверталися за консультацією зі скаргами на часті захворювання своїх дітей. **Результати.** Під наглядом авторів у 2010–2020 роках перебували 3547 дітей, що часто хворіли (6–12 епізодів на рік та нерідко навіть більше — 1–2 захворювання на місяць), а період кожного епізоду їхньої недуги тривав понад 5–7 днів. Дітей віком до 3 років було 862/3547 (24,3 %), від 3 до 7 років — 1295/3547 (36,5 %), від 7 до 14 років — 1390/3547 (39,2 %). З урахуванням клінічно домінуючих симптомів, які часто спліталися між собою в одну цілісну картину цих частих захворювань, дітей розподілили на дві великі групи спостережень. До I групи, яку умовно називали «Клінічний образ ДЧХ із гнійно-запальними захворюваннями», увійшли 1595/3547 (45 %) дітей. Інших 1952/3547 (55 %) дітей було включено до II групи з умовною назвою «Клінічний образ ДЧХ із домінуючими токсичними проявами». Також до II групи дітей, що часто хворіють, увійшли діти з підвищеною температурою, не пов'язаною з гострими гнійно-запальними станами чи їх рецидивами. У цій групі під наглядом перебували 1952/3547 (55 %) дітей від грудного віку до 14 років із порушеннями температурного режиму, зокрема із затяжним субфебрилітетом — 1206/1952 (61,8 %), фебрильними атаками — 721/1952 (36,9 %) та 25/1952 (1,3 %) дітей переважно шкільного віку з фебрильною лихоманкою на рівні 38–40 °C і вище упродовж від декількох місяців до 4 років та іншими симптомами синдрому хронічної бактеріальної інтоксикації. Усі діти були обстежені бактеріологічно (бакпосіви з носа, глотки, рота тощо, а також із теплої сечі тричі, три дні поспіль), токсикологічно з використанням діагностичної системи «Токсикон»; проведено загальноклінічні обстеження, імуноферментний аналіз та полімеразну ланцюгову реакцію, визначення імунологічного статусу, за показаннями — інструментальне обстеження. Встановлено, що в усіх ДЧХ були наявні два вогнища хронічної бактеріальної інфекції: у носоглотці, що у 3467/3547, або 97,7 % дітей було пов'язано з *Staphylococcus aureus*, та у нирках (нефродисбактеріоз), у якому домінували

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

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

Для кореспонденції: А.І. Марков, кафедра дитячих інфекційних хвороб, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: a.markov29@gmail.com

For correspondence: A. Markov, Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: a.markov29@gmail.com

ентерококи та кишкова паличка, що становили майже 2/3 (у 3312/5313, або 63 %) від усіх ізольованих штамів уринокультур та були виділені з сечі загалом у 3312/3547 (93,4 %) дітей. На підставі токсикологічного дослідження крові у переважній більшості дітей (77/96, або 80,2 %) була виявлена токсемія тяжкого ступеня, у 16/96 (16,7 %) — середньої тяжкості та у 3/96 (3,1 %) — легкого ступеня. Форма інтоксикації була здебільшого компенсованою у 87/96 (90,6 %) хворих, ще у 9/96 (9,4 %) — у стадії генералізації. При визначенні імунного статусу, який дослідили у 2160/3547 (60,1 %) ДЧХ від грудного віку до 14 років обох груп спостереження, встановлено, що показники клітинного та гуморального імунітету зазвичай були або у межах норми, або навіть частіше перевищували норму. Тільки у 67/2160 (3,1 %) дітей було виявлено незначну клітинну імунну недостатність, а у 7/2160 (0,3 %) дітей — селективну гіпогаммаглобулінемію IgA. Лікування всіх 3547 ДЧХ обох груп спостереження проводили з використанням бактеріальних автовакцин, виготовлених з ізольованих при бактеріологічному обстеженні штамів. Дітей, що пройшли лікування, наслідки якого можна вважати встановленими і не пов'язаними із супутнім прийомом антибактеріальних препаратів, було 3159/3547 або 89,1 %. Загалом 3093/3159, або 97,9 % дітей, що часто хворіли, повністю одужали упродовж 6–24 місяців від початку лікування бактеріальними автовакцинами без використання антибіотиків. **Висновки.** Клінічний образ дитини, що часто хворіє, наразі є збірним і складається з симптомів рекурентних респіраторних захворювань або повторних гострих респіраторних вірусних інфекцій, рецидивуючих гнійно-запальних захворювань носа, глотки, рота, вух, очей та бронхолегеневої системи, а також клінічних проявів синдрому хронічної бактеріальної інтоксикації, що розвинувся на тлі нефродисбактеріозу. Етіологічний і патогенетичний діагноз підтверджують результати бактеріологічного та токсикологічного обстеження. Стандартне лікування ДЧХ з використанням антибіотиків не є ефективним. Позитивний клінічний ефект вдається досягнути у 97,9 % дітей з повним одужанням після використання бактеріальних автовакцин, виготовлених з ізольованих при бактеріологічному обстеженні штамів.

Ключові слова: діти, що часто хворіють; рецидивуючі гнійно-запальні захворювання; затяжний субфебрилітет; фебрильна атака; лихоманка неясного генезу; нефродисбактеріоз; синдром хронічної бактеріальної інтоксикації; бактеріальні автовакцини

Вступ

Діти, що часто хворіють (ДЧХ), втомлені від постійних відвідувань поліклініки і кабінетів лікаря, від постійного лікування — пігулок, мікстур, нескінченних процедур, ще гірше — від болючих уколів, інколи навіть операцій. Втомлені їх батьки, що прикладають чимало зусиль, сумлінно виконуючи всі рекомендації лікарів. Втомлені і самі лікарі, в яких вичерпується запас задумок і ліків, а матір з дитиною знову стоять на порозі лікарського кабінету із соплями і кашлем та німим доктором у погляді. Нерідко педіатр сумно каже: «Я вже навіть не знаю, що з вами робити. Може зачекаємо, дитина виросте, і воно саме пройде». Але нерідко само не проходить. На жаль, такий спосіб існування з тривалими поневір'яннями у поліклініках та лікарнях часто зберігається потім у людини, що виросла, на все доросле життя.

Проблемі діагностики та лікування ДЧХ присвячено багато думок і рекомендацій досвідчених лікарів-педіатрів, фахівців профільних кафедр медуніверситетів, імунологів, алергологів, реабілітологів. Чимало сайтів відомих і не дуже клінік дають пояснення і поради батькам з приводу «що відбувається» та «що робити». Але проблема залишається: нові покоління дітей знову і знову йдуть по тому самому сумному колу постійних хвороб та постійного лікування, сякаючись та відкашлюючись на ходу майже без зупинки. Подивимось, що сьогодні пишуть у спеціальній медичній літературі та в мережі Інтернет щодо ДЧХ про те, чому це з ними відбувається і як можна змінити їхню нелегку долю.

Термін «дитина, що часто хворіє» досить широко відомий серед учених і практиків. Однак, незважаючи на масштабні дослідження з цієї проблеми, дотепер існує

низка розбіжностей у питаннях термінології, нозологічного складу, етіопатогенезу, лікування, профілактики та диспансерного спостереження цієї категорії пацієнтів. За сучасною термінологією, замість терміна «ДЧХ» наразі використовують назву «рекурентні респіраторні захворювання (Recurrent Respiratory Diseases, RRD) дитини», які розглядають як головну причину частих захворювань, занепокоєння батьків, звернення до лікаря, пропусків дитячого садка і школи, госпіталізації [1]. Однією з основних причин повторних респіраторних симптомів вважають алергію, для лікування якої розроблена відповідна специфічна терапія. Тільки у 1,5 % дітей з RRD знаходять серйозні, але не імунні порушення, а більшість таких дітей, що часто хворіють на гострі респіраторні інфекції, вважають взагалі здоровими. Однак чому вони постійно хворіють? Вважають, що 6–10 епізодів гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) на рік деяким дітям необхідні, щоб у них сформувався імунітет проти різних респіраторних вірусів. До тригерних факторів RRD належать відвідування організованих дошкільних колективів, пасивне тютюнопаління, забруднення повітря в містах.

Кого вважають дитиною, що часто хворіє? У вітчизняній медицині такими дітьми вважаються діти, в яких випадки гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) та/або ГРВІ, між якими важко провести чітку діагностичну межу, реєструють 4–6 і більше разів на рік. Частота випадків таких захворювань зазвичай має сезонний характер, суттєво збільшуючись у перехідні періоди: навесні та з настанням осінніх погодних негараздів. Але нерідко дитина постійно хворіє навіть серед жаркого літа, коли, здавалося б, і приводів для

цього немає. У багатьох випадках батьки майже не бачать свою дитину здоровою, оскільки наступна «застуда» майже без перерви змінює попередню. Змінюється навіть характер батьківських скарг, коли на запитання лікаря, що їх турбує, вони відповідають: «Дитина часто хворіє». До категорії ДЧХ зараховують також дітей, що хворіють не тільки часто, але і тривалий час (понад 10–14 днів один епізод ГРЗ). Якщо гострі та рекурентні респіраторні захворювання вірусного походження в епідеміологічному плані більше пов'язані з новим чи додатковим зараженням зовні, переважно в організованих дитячих колективах, то гнійно-запальні захворювання, що рецидивують, зазвичай розвиваються як загострення хронічної ендемічної інфекції бактеріального походження.

Останніми роками поняття «діти, що часто хворіють» змінюється: наприклад, за статистикою ВООЗ, якщо дитина віком до 5 років застуджується навіть 6–8 разів на рік, то це можна вважати нормою. Нову статистику ВООЗ наразі підтримує і відомий педіатр доктор Комаровський, який в одному із своїх виступів заявив, що «звичайна, нормальна дитина, яка відвідує дитячий садок або школу, **повинна** хворіти на ГРВІ від 6 до 12 разів на рік. Це говорить про те, що вона не тільки часто хворіє, а й часто одужує». Та існує певне «але». По-перше, треба відзначити, що в дітей, які так часто хворіють, на жаль, клінічна межа між одужанням і наступним захворюванням зазвичай мало помітна або взагалі відсутня. А по-друге, хворіти 6–12 разів на рік не є обов'язком кожної дитини, яка відвідує дитячий колектив. Не становлять винятку діти, які, на радість своїм батькам, хворіють на ГРВІ не більше 3–4 разів на рік.

У дітей, що часто хворіють, спостерігають характерні ознаки респіраторної вірусної інфекції: виділення з носа, підвищена температура, нежить, почервоніння та біль у горлі, кашель, слабкість і млявість, втрата апетиту. Інколи в таких дітей у клінічній картині захворювання може домінувати якийсь один, але довготривалий симптом, наприклад, постійний кашель або навіть частіше — підкашлювання, кольорові виділення з носа, при цьому температура може залишатися нормальною. Окремо наголошують, що коли в дитини постійно субфебрильно підвищена температура, але при цьому немає симптомів ГРЗ, це здебільшого є ознакою хронічних інфекцій різної локалізації і вимагає детального додаткового медичного обстеження. Зазвичай згадують: про хронічний тонзиліт, часто рекомендуючи батькам з метою позбутися стійкої субфебрильної температури видалення мигдаликів; про запалення у жовчному міхурі та жовчовивідних протоках, насамперед лямбліозного походження, призначаючи неодноразові курси антипротозойного лікування; про вірус Епштейна — Барр, довгий час тримаючи дитину на противірусних препаратах та призначаючи повторні введення різних імуноглобулінів, нерідко закордонного виробництва і дуже дорогих тощо.

Переважає більшість фахівців вважають, що у ДЧХ формується своєрідне порочне коло: на тлі ослабленого імунітету дитина хворіє на ГРЗ, які, так само, ще

більше послаблюють імунітет. Через підвищену чутливість організму до різних інфекційних агентів і зниження захисних механізмів є велика ймовірність розвитку хронічних, уповільнених інфекційних і неінфекційних захворювань: гастриту, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, бронхіальної астми, хронічних гайморитів, етмоїдитів, пансинуситів тощо. Наявність хронічних інфекцій може призвести до відставання у фізичному розвитку, додаткової алергізації дитячого організму, що може залишитися на все життя.

Найважливішими вважають вогнища хронічної інфекції у носоглотці. Наголошують, що найчастіше хворіють на повторні застуди та грип діти з недолікованими ринітами, фарингітами, хронічним тонзилітом із постійно збільшеними мигдаликами та гнійними пробками. Як причину постійних простудних захворювань, а також джерело виникнення частих отитів, гайморитів, гнійних ринофарингітів, хронічних ангів, бронхітів, порушень слуху розглядають аденоїди. Хоча зрозуміло, що при такому погляді порушується причинно-наслідковий зв'язок: аденоїди є одним із наслідків та проявів частих захворювань дитини, а не їх причиною. Справедливо наголошують, що такі повільно тліючі інфекції призводять до отруєння організму, його хронічної інтоксикації. Токсичні речовини послаблюють імунну систему дитини і не дають їй ефективно чинити опір хворобі. Але, на жаль, про етіологічну складову цього хронічного вогнища бактеріальної інфекції у носоглотці майже не йдеться і це не обговорюється.

Головне запитання, на яке намагаються відповідати зневіреним батькам педіатри, просте і дуже складне одночасно: чому дитина часто хворіє? І тут головною та майже стандартною відповіддю є саме згадування про імунітет: якщо дитина часто або тривало хворіє, це, за словами лікаря, означає, що **її імунітет ослаблений** (варіанти — поганий, пригнічений, дефіцитний, відсутній, нульовий тощо). Справедливо розглядають наступні основні фактори, що призводять до ослаблення імунітету дитини.

Оскільки функції імунної системи починають формуватися ще під час внутрішньоутробного розвитку плода, то зараження TORCH-інфекціями під час вагітності, недоношеність або морфофункціональна незрілість малюка можуть сприяти тому, що дитина після народження стане часто хворіти. Наступним важливим фактором для формування імунітету є материнське молоко, тому діти, які знаходяться на грудному вигодовуванні, рідше хворіють на ГРЗ, і, навпаки, ранній перехід на штучні суміші може призвести до того, що вже на першому році життя дитина почне хворіти на застудні захворювання. Встановлено, що у віці 1,5 місяця за умови грудного вигодовування у складі мікробіоценозу верхніх дихальних шляхів (ВДШ) дитини домінують роди *Dolosigranulum* і *Corynebacterium*, а при штучному вигодовуванні значно збільшується представництво *S. aureus* [2]. Хоча ця відома істина не завжди відповідає клінічному досвіду: серед ДЧХ немало малюків, які через сліпу материнську любов упродовж 2–3 років продовжують отримувати вже не потрібне їм грудне молоко.

На першому році життя або в більш старшому віці у малюка через різні несприятливі фактори можуть розвинути фонові стани, що ослаблюють імунітет. Це — дисбактеріоз кишечника, гіповітаміноз, рахіт, непереносимість лактози або глютену тощо. Дуже рідко, але трапляються вроджені імунodefіцитні стани (генетичні або ембріопатії), зокрема вибіркові імунodefіцити, коли у дитини порушена якась одна ланка імунної системи: гуморальна, клітинна, комбінована, недостатність системи комплементу, дефекти фагоцитозу. Одним із найбільш вірогідних клінічних проявів вроджених імунodefіцитних станів є рецидивуючі та хронічні інфекції верхніх дихальних шляхів, придаткових пазух носа, шкіри, слизових оболонок, шлунково-кишкового тракту внаслідок наявності опортуністичних бактерій, найпростіших, грибів. Такі захворювання на тлі імунodefіцитного стану мають тенденцію до генералізації, септицемії та торпідні до звичайної терапії. Тому якщо дитина постійно хворіє на однотипні захворювання, наприклад на рецидивуючу молочницю, хронічну інфекцію ЛОР-органів та інше, рекомендація обстежити її щодо існування вродженої імунопатії не буде зайвою.

Серед причин погіршення нормального функціонування імунітету дитини та його послаблення сьогodні наголошують на великому значенні правильного збалансованого харчування і режимі. На думку багатьох педіатрів, дитина може часто і тривало хворіти, якщо в її раціоні не вистачає вітамінів або харчування незбалансоване, наприклад відсутні продукти тваринного походження або їжа містить велику кількість вуглеводів, але мало білків і жирів. Якщо дитина рідко перебуває на свіжому повітрі, веде малорухливий спосіб життя, вдихає тютюновий дим від курців-дорослих, це може призвести до ослаблення її імунітету.

Тобто більшість фахівців вважають, що існує пряма залежність між частими захворюваннями дитини та ослабленням її імунітету внаслідок дії вроджених або набутих причин, умов та режиму життя, харчування, закаливання. Загальнодомінуючою думкою серед лікарів різних спеціальностей є твердження, що часті ГРЗ у переважній більшості випадків слід розглядати як наслідок вторинного імунodefіциту: тобто дитина народилася нормальною, але під впливом певних зовнішніх чинників її імунітет або не розвивається, або чимось пригнічується. Наголошують: якщо дитина часто хворіє, потрібно регулярно використовувати загальнозміцнюючі та профілактичні заходи (вітамінотерапія, збалансоване харчування, спортивні вправи, прогулянки на свіжому повітрі тощо). Для лікування ДЧХ рекомендують призначати медикаментозні препарати неспецифічного впливу (адаптогени, біогенні стимулятори та ін.), а також проводити імюнокорекцію специфічними препаратами, спрямованими на певні ланки імунної системи, — імюноглобулінами, інтерферонами, імюномодуляторами. Дітей, що часто хворіють через ослаблений імунітет, лікарі рекомендують додатково вакцинувати від грипу, вітряної віспи, пневмококової, гемофільної та менінгококової інфекцій.

Колонізаційну резистентність слизових оболонок носоглотки та верхніх дихальних шляхів проти респіраторних вірусів забезпечує бактеріальна мікрофлора, яка формує відповідну мікробіоту. На ранніх етапах життя практично всі компоненти імунної системи людини формуються під впливом мікробіому верхніх дихальних шляхів, зокрема для боротьби з патогенами. Мікроорганізми, що спочатку колонізують, а потім вегетують у порожнині носа, глотці, навколоносових пазухах (ННП) та ВДШ, формують різні окремі мікробіоми, склад яких суттєво відрізняється між собою [3]. Мікробіом порожнини носа і носоглотки переважно тільки у новонароджених дітей включає бактерії роду *Lactobacillus*, що фактично копіює склад мікрофлори піхви й шкіри матері та зазвичай представлений обмеженим набором фірмікутів, що включає род бактерій *Lactobacillus*. Після періоду новонародженості у дітей іншого віку та дорослих лактобактерії не належать до типової флори синоназального мікробіому та носоглотки, не говорячи вже про мікробіом ВДШ, а біфідумбактерії взагалі не згадують у складі цих мікробіомів. Хоча останнім часом і не виключають певної ролі молочнокислих бактерій при формуванні мікробних угруповань інших систем організму, включаючи ВДШ. Відоме навіть твердження про те, що використання пероральних пробіотиків з певними штамами біфідум- та лактобактерій призводить не тільки до зменшення частоти і тривалості RRD, але також може змінювати мікробну мікробіоту носоглотки дітей, що часто хворіють [1].

У нормі в синоназальному мікробіомі переважають коринебактерії, становлячи 36 %, тоді як стафілококи (*S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*) — тільки 26 %. Мікробний склад порожнини носа здорових людей, які не є постійними носіями стафілокока, представлений в основному типом *Actinobacteria* (*Propionibacterium* spp. і *Corynebacterium* spp.) при відносно низькому представництві типів *Firmicutes* (*Staphylococcus* spp.) та *Proteobacteria* (*Enterobacter* spp.). Відсоткове представництво стафілококів (*S. aureus*) у порожнині носа та у середньому носовому ході в його носіїв збільшується якраз внаслідок зменшення загальної кількості *Actinobacteria*, зокрема *Propionibacterium acnes* [4]. Загалом у носоглотці знаходиться більше потенційних патогенів, ніж у порожнині носа [5].

Етіологічними факторами розвитку бактеріального інфекційно-запального процесу в респіраторному тракті вважають такі патогени: пневмококи, гемолітичні стрептококи групи А, гемофільна паличка, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis* (*Moraxella catarrhalis*) та ін. При захворюваннях дихальних шляхів стафілококи та грамнегативні бактерії (кишкова паличка, клебсієла, протей та ін.), які розвинулися в домашніх умовах, на думку автора, трапляються досить рідко — не більше 2–5 % [6].

Діти, що часто хворіють, — проблема не тільки медична, але певною мірою і соціальна. У таких дітей зазвичай порушений календар профілактичних щеплень, вони дуже обмежено відвідують дитячі садки, більший час вимушено залишаючись вдома. У шкільному віці

вони змушені пропускати заняття в школі, створюючи проблеми собі, вчителям і батькам, яким доводиться дуже часто залишатися вдома з хворою дитиною і пропускати роботу. У дітей більш старшого віку, що часто хворіють, можуть виникати й різні психологічні проблеми або навіть комплекси: комплекс неповноцінності, відчуття невпевненості в собі. Неможливість через часті хвороби жити повноцінним для свого віку життям може призвести до соціальної дезадаптації (дитина може уникати однолітків, бути замкненою, грубою, дратівливою).

Матеріали та методи

Під наглядом авторів у 2010–2020 роках перебували 3547 дітей, що часто хворіли (6–12 епізодів на рік та нерідко навіть більше: 1–2 захворювання на місяць), а період кожного епізоду їхньої недуги тривав понад 5–7 діб. За сучасною термінологією ми мали б замість терміна «ДЧХ» використовувати термін «RRD», але не будемо цього робити, а в подальшому стане зрозумілим, чому. Дітей віком до 3 років було 862/3547 (24,3 %), від 3 до 7 років — 1295/3547 (36,5 %) та від 7 до 14 років — 1390/3547 (39,2 %). З урахуванням клінічно домінуючих симптомів, які дуже часто спліталися між собою в одну цілісну картину цих частих захворювань, зазвичай було важко дійти завершальної думки та розподілити дітей на дві великі групи спостережень.

До I групи, яку умовно називали «Клінічний образ ДЧХ із гнійно-запальними захворюваннями» увійшли 1595/3547 дітей (45 %), зокрема віком до 3 років — 414/1595 (26 %), від 3 до 7 років — 626/1595 (39,2 %) та від 7 до 14 років — 555/1595 (34,8 %). Інші 1952/3547 (55 %) дітей, про спостереження за якими попередньо ми вже повідомляли [7], були включені до II групи за умовною назвою «Клінічний образ ДЧХ із домінуючими токсичними проявами». До цієї групи дітей, що часто хворіють, увійшли діти з підвищеною температурою, не пов'язаною з гострими гнійно-запальними станами чи їх рецидивами. У цій групі під наглядом перебували 1952/3547 (55 %) дітей від грудного віку до 14 років із порушеннями температурного режиму, зокрема із затяжним субфебрилітетом — 1206/1952 (61,8 %) та з фебрильними атаками (ФА) [8] — 721/1952 (36,9 %). Дітей віком до 3 років із затяжним субфебрилітетом було 243/1952 (12,4 %), із ФА — 205/1952 (10,5 %), від 3 до 7 років — відповідно 398/1952 (20,4 %) та 263/1952 (13,5 %), від 7 до 14 років — відповідно 565/1952 (28,9 %) і 253/1952 (12,96%). Ще 25/1952 (1,3 %) дітей переважно шкільного віку (17/25, або 68 %) страждали на тривалу (від декількох місяців до 4 років) фебрильну лихоманку (38–40 °C і вище). Майже у чверті випадків (450/1952, або 23,0 %) у дітей були одночасно наявні і ФА, і затяжний субфебрилітет. Незважаючи на різний термін захворювання (від декількох місяців до 10–12 років у деяких випадках затяжного субфебрилітету), етіологічний діагноз цих патологічних станів у всіх 1952/1952 (100 %) дітей до звернення в клініку залишався невизначеним. Дітей, що часто хворіли, з клінічно домінуючими та підтвердженими лабораторно специфічними інфекціями (клінічно маніфестне вну-

трішньоутробне інфікування CMV, ураження дихальної системи легеневиими мікоплазмами та хламідіями, хронічні вірусні гепатити В і С та ін.) до групи спостереження не включали.

Всі пацієнти були обстежені бактеріологічно культуральним методом з використанням відповідних поживних середовищ (завідувачка бактеріологічного відділу лабораторії Клініки Маркова — Л.П. Вустич). У всіх випадках робили баквисіви мазків з носа і горла та сечі, за клінічними показаннями додатково — слизу з носа, харкотиння, виділень із вуха, зі шкіри, кон'юнктиви, ясен, із рота, язика, вогнищ стоматиту на слизових оболонках, виділень з рани та з фурункулів. Бактеріологічне підтвердження діагнозів нефродисбактеріозу та синдрому хронічної бактеріальної інтоксикації [8] у плановому порядку здійснювали шляхом посіву ранкової теплої сечі тричі (три дні поспіль), що зазвичай проводили у домашніх умовах з використанням відповідних приладів Diaslide® DS-101 та DS-105 (Novamed, Ізраїль) з нанесеними на них поживними середовищами агару CLED, агару Мак-Конкі та хромогенного агару UriSelect. У разі появи росту культур мікроорганізмів їх пересівали на чашки Петрі з такими поживними середовищами, як м'ясопептонний агар з додаванням 5 % крові, середовище Ендо, агар Сабуро, агар Мюллера — Хінтона (для ідентифікації бактерій роду *Pseudomonas*) і деякі інші, та продовжували стандартну процедуру ідентифікації виділених культур. Сечу для бактеріологічного обстеження отримували природним шляхом без використання інвазивного методу катетеризації сечового міхура.

Контрольні групи бактеріологічного обстеження мазків із носа та горла, а також теплої сечі (тричі, 3 дні поспіль) становили 205 клінічно здорових малюків грудного віку (від 3 до 12 місяців), яких принесли у клініку на планове профілактичне щеплення (група 1), 70 здорових дорослих (жінок — 30, або 42,9 %, чоловіків — 40, або 57,1 %) віком від 20 до 65 років (група 2) та 27 здорових немовлят у період новонародженості (перші 2–4 тижні життя), у яких робили баквисіви з носа та горла (група 3).

Токсикологічне дослідження крові проводили методом комплексної токсиметрії з використанням діагностичної системи «Токсикон» [9] на базі Міського опікового центру (Київська міська клінічна лікарня № 2, Україна) та дитячої лікарні «ОХМАТДИТ» (м. Київ, Україна). Упродовж 2012–2020 рр. токсикологічне обстеження було проведене 96 дітям, що часто хворіли, віком від 3 до 14 років із відповідною статистичною обробкою результатів. Вивчали параметри токсемії з визначенням характеристик токсичних протеомів. Окремо розглядали цитолітичну та аутоімунну активність токсичних протеомів, а також залежно від клінічно домінуючого токсичного впливу на органи і системи та залежно від домінуючого етіологічного збудника, а саме ентерококів, кишкової палички, стафілококів та клебсіел [10].

Для описової статистики кількісних показників використовували середню арифметичну (М) і стандартне відхилення (SD). Розподіл якісних ознак представ-

лено у відсотках (%). Для порівняння показників між групами використовували T-test і дисперсійний аналіз (ANOVA). Для порівняння розподілів якісних ознак використовували критерій χ^2 -квадрат. Програмний продукт для статистичного аналізу — Stata 12. Консультативна допомога з формування первинної бази даних і статистичного аналізу отримана на кафедрі медичної статистики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ, Україна, доцент О.Б. Тонковід).

Також робили загальноклінічні обстеження, що включали загальні аналізи крові, сечі, калу та ін., за клінічними показаннями — біохімічне обстеження (біохімічний аналізатор AU480 виробництва Beckman Coulter, США) печінкових та ниркових проб, білкових фракцій і ревмопроб, глюкози та глікованого гемоглобіну, обміну ліпідів, вітамінів, мікроелементів та ін. Майже всім дітям у плані диференціального діагнозу проводили імуноферментний аналіз (ІФА) та полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) (у режимі real-time) на віруси герпесу (HSV 1/2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, HHV-7, HHV-8), за клінічними та епідеміологічними показаннями — на *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, борелії, ВІЛ, інші вірусні та бактеріальні інфекції. Обстеження імунного статусу було проведено у 2160 ДЧХ від грудного віку до 14 років обох груп спостереження з визначенням: клітинної ланки методом проточної цитометрії з імунофенотипуванням клітин периферійної крові (проточний цитофлуориметр CytoFLEX, Beckman Coulter, США), імуноглобулінів IgA, IgM, IgG, систем комплементу C3 та C4, фагоцитозу та циркулюючих імунних комплексів. Додатково у 890/1595 (55,8 %) дітей I групи та у 732/1952 (37,5 %) дітей II групи визначали рівень секреторного IgA в слині. За клінічними показниками додатково досліджували маркери автоімунних захворювань, автоімунних гепатитів, алергії (загальний та специфічні IgE), гормонів (насамперед щитоподібної залози), проводили мікроскопічне дослідження харкотиння, виділень з носа. За клінічними показниками пацієнти проходили інструментальне обстеження: ультразвукове, рентгенологічне дослідження, МРТ та/або КТ, ЕКГ, ЕЕГ тощо.

Результати та обговорення

Клініка. Десь близько 30 років тому (1990–1993) старший за віком співавтор цієї статті завідував відділенням СНІДу в Інституті інфекційних хвороб, яке тоді розташовувалось на території Києво-Печерської лаври. Був завідувачем та єдиним палатним лікарем в одному ліжці, бо хворих тоді на всю Україну налічувалось спочатку 11 чоловік, наступного року — 15. І майже всі вони тоді, на початку епідемії, були MSM. Пам'ятаю, як один із наших постійних пацієнтів, Костя, говорив: «Я на вулиці наших дівчат упізнаю здалеку». Минуло 30 років, але щоразу, коли я на вулиці чи в іншому місці бачу дитину з темними півколами під очима, мимоволі згадую Костю. Він тоді був першим у світі хворим на СНІД, якого ми разом із доктором Олександром Смікодубом, директором клініки клітинної терапії «Emcell», пролікували стовбуровими клітинами і на ба-

гато років подовжили йому життя: антиретровірусних препаратів тоді в Україні ще не було.

Зовнішній вигляд дітей, що часто хворіють, достатньо типовий, щоб їх впізнати будь-де: на вулиці, в метро, у кабінеті лікаря. Бліде обличчя, темні півкола під очима, часто — погане дихання носом («аденоїдний» вигляд), висипка на шкірі, у більш дорослих дітей — якась невпевненість у погляді, швидка втомлюваність. Вже набагато пізніше стало зрозумілим, що такий вигляд має дитина з хронічною ендемогенною інтоксикацією бактеріального походження — синдромом хронічної бактеріальної інтоксикації, що розвинувся на тлі нефродисбактеріозу [8]. Перші повідомлення про цей патологічний стан у дітей та дорослих, за яким ми спостерігали упродовж 12 років (2009–2020) перед тим, як оприлюднити відомості про клінічний діагноз «синдром хронічної бактеріальної інтоксикації» (СХБІ), були зроблені у лютому 2021 року [11]. Під діагностичним терміном «СХБІ» мали на увазі *патологічний стан, обумовлений ендотоксикозом, що розвивається на тлі вогнища хронічної бактеріальної інфекції у нирках (нефродисбактеріоз або пієлонефрит) та викликає клінічно різновекторні прояви токсичного ураження окремих органів та систем організму, а саме: загальнотоксичні, а також переважно нейротропні, психотропні, дерматотропні, артроміотропні, офтальмотропні та можливо інші*. Діагностичний термін «*нефродисбактеріоз*» означає *локально безсимптомне (без ознак запального процесу) довготривале вогнище хронічної бактеріальної інфекції в нирках, що зазвичай формується висхідним шляхом та спочатку призводить до розвитку віддалених від нирок ознак синдрому хронічної бактеріальної інтоксикації та майже завжди передують дебюту клінічно маніфестного пієлонефриту*.

Серед дітей, що часто хворіють, виділяли симптоми, які непевно відокремлювали три клінічних образи. До **першого клінічного образу** зараховували дітей із симптомами гострих, часто рецидивуючих рекурентних респіраторних захворювань (RRD). Найбільш типовими клінічними ознаками ГРВІ у дітей були добре відомі: помірне підвищення температури (частіше — до 38 °C), катаральні явища та нежить із посиленням виділенням прозорого слизу з носа, почервоніння задньої стінки глотки та піднебінних дужок, почервоніння склери, слезоточивість, інколи — світлобоязнь, сухий кашель. У випадках чистої ГРВІ, без приєднання вторинної бактеріальної інфекції, ці катаральні явища, так само, як і невисока температура, протримавшись 3–4 дні, самостійно зникали без усякого специфічного лікування або з мінімальним призначенням противірусних препаратів (наприклад, інтерферону). Випадки, коли температура тримається довше, виділення з носа стають кольоровими та набувають жовтуватого або навіть зеленуватого відтінку, а сухий кашель перетворюється у продуктивний із відхаркуванням такого ж кольорового мокротиння, зазвичай помилково відносять до клінічних проявів вірусного походження, тобто до ГРВІ. Але насправді у таких дітей, які не одужують упродовж 3–4 діб від початку захворювання, вже треба говорити про бактеріальні ускладнення, які були викликані бак-

теріальною флорою назофарингеального мікробіому, спровокованою респіраторним вірусом.

Розмовляючи про тривалість клінічних симптомів ГРВІ або, на сьогоднішній манер, частих RRD, на згадку приходить таке. Старший за віком співавтор цього повідомлення добре пам'ятає, як корифеї вітчизняної інфектології, наприклад, професор Олена Кирилівна Тринус, завідувачка відділу грипу та ГРВІ Інституту інфекційних хвороб (м. Київ), та професор Петро Степанович Мошич, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Київського медичного інституту, полюбили наставляти молодих інфекціоністів ще 50 років тому. Вони наголошували, що тривалість клінічних симптомів таких гострих вірусних респіраторних захворювань, як грип та інші ГРВІ, чітко визначена патогенетичними особливостями цих інфекцій: «Грип та ГРВІ без лікування тривають 3 доби, а з лікуванням — 72 години. Усе, що триває довше, — ускладнення цих гострих вірусних інфекцій. То ж шукайте їх».

У клінічній практиці дітей з класичними RRD вірусного походження, незважаючи на численні повідомлення про те, що саме такі діти є головною проблемою усіх педіатрів, насправді не дуже багато. Через те, що, по-перше, таких дітей у природних умовах майже не існує взагалі: практично в усіх дітей, що хворіють на ГРВІ 6–12 разів та більше на рік, після вірусного початку респіраторного захворювання до нього зазвичай приєднуються симптоми вторинних бактеріальних ускладнень, викликаних патогенними та умовно-патогенними бактеріями, що колонізують слизові оболонки та формують мікробіом носоглотки. А, по-друге, батьків дітей більше непокоять довготривалі, а тому виснажливі і для дитини, і для сім'ї випадки захворювань, які настають часто майже без перерви на відпочинок. Коли ж дитина одужує раніше, ніж батьки встигають налякатися, та не потребує навіть медикаментозного, а поготів стаціонарного лікування, незважаючи на 5–6 та навіть 10–12 випадків захворювання на рік, це їх бентежить значно менше. У таких випадках вони зазвичай рідко звертаються за лікарняною допомогою. До того ж серед лікарів та батьків останнім часом поширюється правильна, з нашої точки зору, думка про те, що часті ГРВІ незалежно від їх кількості, є варіантом норми. Кожній дитині необхідно набрати свій «мінімум» цих «льотних вірусних годин», щоб сформувати імунітет проти гострих респіраторних вірусів і потім, подорослішавши, вже не хворіти.

На клінічних особливостях перебігу ГРВІ (RRD) не будемо зупинятися додатково, адже вони добре відомі, й до цього ми не маємо що додати. Дітей із ГРВІ (RRD) було реально обмаль, і до груп спостережень їх не включали.

До пацієнтів із **другим клінічним образом** та умовною назвою «ДЧХ із гнійно-запальними захворюваннями» зараховували дітей I групи з домінуючими хронічними та часто рецидивуючими гнійно-запальними захворюваннями носоротоглотки та бронхолегеневої системи, а саме з хронічними риносинуситами (1324/1595, або 83,0 %) — рецидивуючими гайморитами, етмоїдитами, сфеноїдитами, фронтитами, що супроводжувалися по-

стійною затяжною нежиттю, виділеннями з носа та по задній стінці глотки кольорового (жовто-зелено-сірого) гнійного слизу, закладеністю носа та навіть повною відсутністю дихання через ніс; хронічними тонзилітами (1048/1595, або 65,7 %) зазвичай із рецидивуючими ангінами, у дітей старшого віку від 7 до 14 років — постійним боєм у горлі, пов'язаним із хронічним рецидивуючим фарингітом (503/1390, або 36,2 %). Гнійно-запальні процеси у роті в більше ніж 1/3 дітей усіх вікових груп супроводжувалися болючими, майже постійно рецидивуючими стоматитами (554/1595, або 34,7 %) із вогнищевим чи майже тотальним ураженням слизових оболонок, значно рідше виникали глосити та гінгівіти. На хронічні, часто рецидивуючі (до 5–9 разів на рік) одно- чи двосторонні отити страждали майже чверть дітей — 373/1595 (23,4 %). Гнійні, зазвичай двосторонні кон'юнктивіти з торпідним млявим перебігом мучили 276/1595 (17,3 %) дітей. Майже в усіх дітей із гнійно-запальними захворюваннями носоглотки (1570/1595, або 98,4 %) збільшувалися лімфатичні вузли носоглоткового кільця, а у більше ніж 1/3 випадків взагалі, але переважно у дітей віком від 3 до 7 років, формувалися аденоїди — 595/1595 (37,3 %). Також майже у 1/3 дітей (494/1595, або 31 %) цієї групи з гнійно-запальними захворюваннями носоглотки формувалася вторинна бактеріально-асоційована алергія зазвичай із множинними кофакторними алергенами, які помилково сприймали як головний чинник алергії та роками лікували стандартними протиалергічними засобами з незначною клінічною ефективністю або взагалі без такої.

Не рідше запальних процесів у носоротоглотці в ДЧХ виникали і запалення у дихальних шляхах. Так, трахеїти з постійним або часто рецидивуючим кашлем виникали у 1153/1595 (72,3 %) дітей, при цьому у 308/1595 (19,3 %) дітей спостерігали симптоми ларинготрахеїти з грубим гавкаючим кашлем. Більше третини дітей (545/1595, або 34,2 %) страждали на затяжні та рецидивуючі трахеобронхіти та бронхіти, що траплялися по декілька разів на рік. Слід зауважити, що зазвичай одна дитина страждала на декілька гнійно-запальних захворювань одночасно: отит і риносинусит, ангіна та ларинготрахеїт, стоматит і фарингіт, гайморит і трахеобронхіт й інші. Зазвичай одна дитина мала 3–4 відповідних діагнози одночасно.

До пацієнтів із **третьім клінічним образом** та умовною назвою «ДЧХ із домінуючими токсичними проявами» зараховували 1952/3547 (55 %) дітей із домінуючими порушеннями температурного режиму токсичного походження, не пов'язаними з гострими гнійно-запальними станами чи їх рецидивами, а також з іншими клінічними проявами синдрому хронічної бактеріальної інтоксикації (СХБІ). Тобто підвищення температури у вигляді затяжного субфебрилітету, фебрильних атак чи затяжної фебрильної лихоманки відбувалося у ДЧХ, які на момент підвищення температури зазвичай не мали клінічних ознак чергового гострого стану або рецидиву гнійно-запальних захворювань носоротоглотки та бронхолегеневої системи. Клінічні прояви СХБІ з порушеннями температурного режиму у ДЧХ із третім клінічним образом відображені у табл. 1.

Таблиця 1. Клінічні прояви синдрому хронічної бактеріальної інтоксикації з порушенням температурного режиму у дітей, що часто хворіють (n = 1952)

Клінічні прояви	Діти (n = 1952/3547, або 55 %)			Загалом (n = 1952, або 100 %)
	перших 3 років життя (n = 448/1952, або 22,9 %)	від 3 до 7 років (n = 669/1952, або 34,7 %)	від 7 до 14 років (n = 835/1952, або 42,8 %)	
Затяжний субфебрилітет	243/1952 (12,4 %)	398/1952 (20,4 %)	565/1952 (28,9 %)	1206/1952 (61,8 %)
Фебрильні атаки	205/1952 (10,5 %)	263/1952 (13,5 %)	253/1952 (12,9 %)	721/1952 (36,9 %)
Фебрильна лихоманка	–	8/1952 (0,4 %)	17/1952 (0,9 %)	25/1952 (1,3 %)
Слабкість, підвищена втомлюваність	–	116/669 (17,3 %)	465/835 (55,7 %)	581/1952 (29,8 %)
Сонливість, порушення формули сну	–	–	182/835 (21,8 %)	182/1952 (9,3 %)
«Життя у ліжку»	–	–	83/835 (9,9 %)	83/1952 (4,2%)
Головний біль	–	58/669 (8,7 %)	282/835 (33,8 %)	340/1952 (17,4 %)
Інтоксикаційні тіні, набряки під очима	159/448 (35,5 %)	382/669 (57,1 %)	565/835 (67,7 %)	1106/1952 (56,6 %)
Затримки розвитку	114/448 (25,4 %)	115/669 (17,2 %)	73/835 (8,7 %)	302/1952 (15,5 %)
Амімія	–	30/669 (4,5 %)	271/835 (32,4 %)	301/1952 (15,4 %)
Підвищена пітливість	215/448 (48,0 %)	251/669 (37,5 %)	437/835 (52,3 %)	903/1952 (46,3 %)
Парестезії у пальцях рук, долонях, пальцях ніг, ступнях	–	–	48/835 (5,7 %)	48/1952 (2,4 %)
Ускладнення при ходьбі	–	–	15/835 (1,8 %)	15/1952 (0,77 %)
М'язова слабкість	–	–	16/835 (1,9 %)	16/1952 (0,8 %)
Локальні судоми та посмикування у м'язах	–	–	39/835 (4,7 %)	39/1952 (2,0 %)
Вегетосудинна дистонія	–	–	198/835 (23,7 %)	198/1952 (10,1 %)
Запаморочення	–	–	195/835 (23,3 %)	195/1952 (10,0 %)
Тахікардія/брадикардія	–	–	154/835 (18,4 %)	154/1952 (7,9 %)
Посилене серцебиття	–	–	127/835 (15,2 %)	127/1952 (6,5 %)
Перепади артеріального тиску	–	–	56/835 (6,7 %)	56/1952 (2,9 %)
Спазми периферичних судин із замерзанням кінцівок	–	–	43/835 (5,1 %)	43/1952 (2,2 %)
Тики	–	48/669 (7,2 %)	140/835 (16,8 %)	188/1952 (9,6 %)
Епілептичні напади	12/448 (2,7 %)	51/669 (7,6 %)	15/835 (1,8 %)	78/1952 (4,0 %)
Астенічний синдром	–	177/669 (26,4 %)	544/835 (65,1 %)	721/195 (36,9 %)
Швидка виснажуваність	–	138/669 (20,6 %)	462/835 (55,3 %)	600/195 (30,7 %)
Погіршення пам'яті та логічного мислення	–	–	319/835 (38,2 %)	319/1952 (16,3 %)
Зниження розумових здібностей	–	–	123/835 (14,7 %)	123/1952 (6,3 %)
Зниження концентрації, уваги	–	117/669 (17,5 %)	257/835 (30,8 %)	374/1952 (19,1 %)
Зниження життєвих мотивацій, інтересу до навколишнього середовища	–	–	154/835 (18,4 %)	154/1952 (7,9 %)
Апатія	–	–	123/835 (14,7 %)	123/1952 (6,3 %)
Фобії	–	75/669 (11,2 %)	198/835 (23,7 %)	273/1952 (14,0 %)
Панічні атаки, депресія	–	–	78/835 (9,3 %)	78/1952 (4,0 %)
Звернення до психіатра	–	–	42/835 (5,0 %)	42/1952 (2,1 %)
Прийом антидепресантів	–	–	17/835 (2,0 %)	17/1952 (0,9 %)
Свербіж шкіри та слизових оболонок	–	–	148/835 (17,7 %)	148/1952 (7,6 %)
Печіння та «пісок» в очах	–	–	70/835 (8,4 %)	70/1952 (3,6 %)
Токсичний кон'юнктивіт	–	–	18/835 (2,2 %)	18/1952 (0,9 %)
Затяжний рефлексорний кашель	32/448 (7,1 %)	130/669 (19,4 %)	198/835 (23,7 %)	360/1952 (18,4 %)
Бактеріальні токсикодермії	182/448 (40,6 %)	347/669 (51,9 %)	359/835 (43,0 %)	888/1952 (45,5 %)
Біль у суглобах	?	102/669 (15,2 %)	260/835 (31,1 %)	362/1952 (18,7 %)
Реактивні артрити	–	58/669 (8,7 %)	128/835 (15,3 %)	186/1952 (9,5 %)
Біль у хребті	–	–	104/835 (12,4 %)	104/1952 (5,3 %)
Біль у м'язах	–	–	44/835 (5,3 %)	44/1952 (2,2 %)

Незважаючи на десятки діагнозів та захворювань, з якими можна було б пов'язати виникнення у 1206/1952 (61,8 %) дітей, зокрема віком до 3 років — 243/1952 (12,4 %), від 3 до 7 років — 398/1952 (20,4 %) та від 7 до 14 років — 565/1952 (28,9 %), **затяжного субфебрилітету**, що чергувався зазвичай з періодами тимчасової нормалізації температури (частіше перед сном та зранку), дійсне етіологічне походження та діагноз цього патологічного стану залишалися невизначеними. При цьому тільки 145/1206 (12,0 %) дітей звернулися до нашої клініки вперше з домінуючою скаргою на затяжний субфебрилітет. Інші 1061/1206 (88 %) дітей тривалий час неодноразово зверталися на амбулаторний прийом у поліклініку та деякі навіть проходили обстеження в умовах стаціонару.

Клінічні спостереження 2009–2020 рр. за пацієнтами, яких високо та часто повторно лихоманить, дозволили нам сформулювати ще один новий, раніше невідомий клінічний термін **«фебрильна атака»** [8, 11]. Під **фебрильною атакою** розуміли **раптову короткочасну лихоманку токсичного походження з несподіваним швидким і зазвичай нетривалим (від декількох годин до 5–7 днів) підвищенням температури від 38 до 40 °C і вище у зовні клінічно здорової дитини або дорослого, що залишалася майже моносимптомною (без розвитку локальних ознак запального процесу або симптомів специфічної крапельної чи іншої інфекції)**. Фебрильну атаку, пов'язану з формуванням вогнища хронічної бактеріальної інфекції у нирках, ми спостерігали у третини ДЧХ (721/1952, або 36,9 %), а саме: віком до 3 років — у 205/1952 (10,5 %), дошкільного віку — у 263/1952 (13,5 %) та шкільного віку — у 253/1952 (12,9 %). У цих випадках, майже на рівному місці, без усяких попереджень та повідомлень від зовнішнього здорового організму, температура критично швидко сягала зазвичай 39–40 °C або навіть вище. Головна відмінність між звичайним підвищенням температури у дитини, що реально захворіла, та ФА — невідповідність незначної вираженості катаральних проявів та симптомів гнійно-запального процесу будь-якої локалізації, насамперед у носоглотці, роті, вухах та бронхолегеневій системі, висоті температурної реакції. Тобто висока температура є, а симптомів запалення немає. Якщо зранку дитина мала звичайну поведінку, бігала, гралася, цікавилася навколишнім світом, а за 2–3 години вже вся «горіла» та мала температуру 38–40 °C, не слухайте свій внутрішній голос чи поради байдужого лікаря, що «все добре» і то «звичайне ГРВІ», «лізуть зубки», «дитина перегрілася», «ще подивимось», — це і є фебрильна атака. І тільки Бог знає, чим закінчиться вона наступного разу: новим періодом ремісії чи дебютом гострого пієлонефриту з госпіталізацією до профільного нефрологічного відділення.

Фебрильна атака у більшості випадків (443/721, або 61,4 %) була нетривалою і трималася найчастіше від декількох часів до 1–2 діб, майже в третини випадків (239/721, або 33,1 %) — від 3 до 5 діб та у 39/721, або 5,4 % випадків — до 5–7 діб. Підвищення температури при ФА, особливо впродовж декількох годин, нагадувало відому з літератури одноденну або ефемерну лихоманку (*febris ephemera* або *febriculara*), тому що не мало

видимих причин, було на час виникнення клінічно майже моносимптомним і часто зникало раніше, ніж встигало наробити галасу. Тільки інколи діти шкільного віку відзначали нетривалий супутній головний біль, невеликий озноб, відчуття жару, біль у м'язах. У 142/721 (19,7 %) дітей зазвичай черговий рецидив ФА поєднувався з афтозним чи афтозно-виразковим стоматитом та збільшенням підщелепних і шийних лімфатичних вузлів. Малі діти могли не помічати високу температуру, продовжуючи свої дитячі ігри та забави. Але на відміну від ефемерної лихоманки у 544/721 (75,5%) випадках ФА поверталася, повторюючись по декілька разів на рік, а інколи — упродовж одного місяця через різні інтервали часу. До того ж майже у чверті випадків (450/1952, або 23,0 %) ФА виникали одночасно на фоні тривалого затяжного субфебрилітету. Така короткочасна фебрильна температура зазвичай погано піддавалася впливу жарознижуючих препаратів і майже не реагувала на застосування антибіотиків, що і зрозуміло, адже вона мала не запальний, а токсичний характер. Про таку температуру в дітей можна було казати, що вона прийшла нізвідки та пішла в нікуди.

У 25/1952 (1,3 %) дітей, зокрема переважно шкільного віку (17/25, або 68,0%), порушення температури мало перебіг **фебрильної лихоманки** на рівні 38–40 °C і вище, яку зазвичай діагностично визначали пацієнтам як лихоманку неясного генезу (ЛНГ). Переважала лихоманка переміжного типу інтермітуючого характеру (*febris intermittis*) зі зниженням протягом доби температури до норми і новим підвищенням. Тривалість лихоманки у більшості випадків (19/25, або 76,0 %) рахувалася місяцями: від 1 до 3 місяців — в 3/25 (12,0 %) випадках, від 4 до 6 — в 5/25 (20,0 %) та від 7 до 12 місяців — в 11/25 (44,0 %). Але майже у чверті випадків (6/25, або 24,0 % дітей) така виснажлива щоденна температура з періодичними підйомами до 38–40 °C трималася від 1 до 4 років, незважаючи на нескінченні обстеження та множинні курси лікування, що проводились упродовж усього періоду захворювання.

Згідно з табл. 1, окрім підвищеної температури, у ДЧХ зазвичай визначали інші клінічні прояви хронічної інтоксикації, пов'язаної з перебігом нефродисбактеріозу та СХБІ. При цьому батьки не завжди пред'являли скарги на стан дитини. Інколи тільки при активному їх розпитуванні можна було з'ясувати додаткові симптоми захворювання. **Підвищену слабкість та швидку втомлюваність** відзначали майже 1/3 дітей (581/1952, або 29,8 %), при цьому значно частіше таку скаргу могли сформулювати діти шкільного віку (465/835, або 55,7 %), аніж дошкільнята (116/669, або 17,3 %).

Також тільки більш дорослі діти скаржилися на **сонливість, порушення форми сну** (182/835, або 21,8 %), а 83/835 (9,9 %) підлітків, як дорослі, казали про себе, що їхній стан нагадує їм «життя у ліжку». У 301/1952 (15,4 %) ДЧХ із СХБІ та порушенням температурного режиму відзначали під час огляду безпорадний байдужий зовнішній вигляд із помітною амімією, значно частіше — в дітей шкільного віку (271/835, або 32,4 %), хоча інколи (30/669, або 4,5 %) — навіть у дітей віком

від 3 до 7 років. Третина дітей шкільного віку — 282/835 (33,8 %) та 58/669 (8,7 %) дітей віком від 3 до 7 років скаржилися на *головний біль*. Інколи у 12–14-річних підлітків у такому стані виникав сильний та майже постійний головний біль, що погано піддавався медикаментозній терапії. Такий виснажливий головний біль міг ставати головною скаргою дитини та її батьків, що примушувало їх місяцями та навіть роками відвідувати лікарів та робити численні марні МРТ та КТ головного мозку в пошуках відповіді на те, «що це взагалі таке», «що відбувається» та «чи немає у їх дитини чогось гіршого».

До типового симптому в ДЧХ з порушеннями температурного режиму та іншими проявами СХБІ можна було зарахувати *інтоксикаційні тіні та настозність під очима*, що виявляли у більше ніж половини пацієнтів (1106/1952, або 56,6 %). При цьому, якщо у дітей перших 3 років життя їх бачили у третині випадків (у 159/448, або 35,5 %), то у дошкільному віці — вже в 57,1 % (382/669), а у шкільному — у 67,7 % (565/835). Ще одним із найбільш типових симптомів у дітей цієї групи можна вважати *підвищену пітливість*, яку відзначали у 903/1952 (46,3 %) випадках та від 37,5 до 52,3 % у дітей різних вікових груп. У дітей грудного віку та перших 3–5 років життя частіше спостерігали підвищену нічну пітливість, особливо при засинанні, коли білизну, за словами матері, можна було викручувати та приходилося змінювати декілька разів за ніч. Дуже часто у ДЧХ раннього шкільного віку (8–12 років) із СХБІ з'являвся смердючий запах поту, який батьки та лікарі помилково розцінювали як прояв раннього статевого дозрівання, адже їх дитина надто рано дорослішає, що це вікові прояви та вони незабаром самі згаснуть. При цьому такі хибні висновки могли стосуватися не тільки хлопчиків, але і дівчат.

Також до типових проявів СХБІ у ДЧХ можна було віднести *астенічний синдром*, який спостерігали у 177/669 (26,4 %) дітей віком від 3 до 7 років та у 544/835 (65,1 %) школярів, *швидку виснаженість* — у 138/669 (20,6 %) і 462/835 (55,3 %) відповідно, *зниження концентрації, уваги* — 117/669 (17,5 %) та 257/835 (30,8 %). Школярі також нерідко повідомляли про *погіршення пам'яті та логічного мислення* — у 319/835 (38,2 %), *зниження розумових здібностей* — 123/835 (14,7 %), *зниження життєвих мотивацій, інтересу до навколишнього середовища* — 154/834 (30,8 %), *апатію* — у 123/835 (14,7 %), *запаморочення* — 195/835 (23,3 %), *тахікардію* або, навпаки, *брадикардію* — 154/835 (18,4 %), *посилене серцебиття* — 127/835 (15,2 %), у них визначали *вегетосудинну дистонію* — 198/835 (23,7 %). З урахуванням такого хворобливого стану, який часто супроводжувався зниженням толерантності до спортивних та розумових навантажень, що зовні могло залишатися непомітним як для вчителів, так і для батьків, які вважали це звичайною лінню, діти починали відставати від шкільної програми та втрачали інтерес до навчання й занять спортом.

Невизначеність ситуації, постійне та малоефективне лікування, обмеження у відвідуванні школи та спортивних занять, тривога й занепокоєні розмови батьків

викликали у дітей різноманітні страхи: *фобії* виникали навіть у 75/669 (11,2 %) дітей дошкільного віку та вдвічі частіше — у школярів (198/835, або 23,7 %), загалом — у 273/1952, або 14 % ДЧХ із проявами СХБІ. Майже у кожної 10-ї дитини шкільного віку (78/835, або 9,3 %) у цьому стані виникали *депресія та панічні атаки*, батьки 42/835 (5,0 %) дітей вимушені були звертатися на прийом до психіатра, а у 17/835 (2,0 %) випадках підліткам навіть були призначені антидепресанти, які принципово не покращували стану дітей.

Серед дітей різних вікових груп типовим проявом СХБІ, крім підвищення температури, були різноманітні *затримки розвитку*: набір маси тіла, мовленнєві, психічні, емоційні розлади і розлади поведінки, що відзначали у 114/448 (25,4 %) дітей віком до 3 років, у 115/669 (17,2 %) — від 3 до 7 років та у 73/835 (8,7 %) школярів, загалом — у 302/1952 (15,5 %) випадках. При цьому початок затримки розвитку дитини або її прогресування нерідко спостерігали після проведення планових профілактичних щеплень у зв'язку з активністю в найближчому поствакцинальному періоді до того безсимптомного вогнища хронічної бактеріальної інфекції у нирках, яке спровокувало саме щеплення. Деякі батьки називали такі найближчі поствакцинальні реакції, які траплялися з їхніми дітьми, «відкатами» у розвитку. До емоційних розладів та розладів поведінки у дітей переважно перших 3 років життя зараховували синдром гіперзбудливості, або стан «гіперактивна дитина». Цей стан умовно можна було ще називати «мавпячий синдром», коли дитину неможливо було вгамувати, стримати, переконати, умовити, навіть примусити, як кажуть, «достукатися» до неї: вона однак робила те і так, як сама бажала і вважала за потрібне, не прислухаючись до того, що їй кажуть.

Клінічна палітра СХБІ у дітей раннього та дошкільного віку, що часто хворіли, взагалі була значно обмеженою порівняно з дітьми шкільного віку, але, можливо, більш виразнішою. Окрім підвищеної пітливості та субфебрильної температури, нерідко — *ФА*, перше, що привертало увагу, був зовнішній вигляд дитини: бліде обличчя, темні кола та інколи набряки під очима, нервозність або, навпаки, байдужість у погляді, помітна м'язова слабкість, коли дитина під час консультації наче сповзала зі стільця або, побачивши медичну кушетку, тут же вкладалася хоч трохи полежати, не звертаючи уваги на батьків та лікаря. Серед дітей, які вже могли сформулювати свої скарги, віком від 3 до 7 років, 102/669 (15,2 %) дитини жалілися на *біль у суглобах* (у шкільному віці — 260/835, або 43 %), а діти молодшого віку переставали ставати на ніжки та/або відмовлялися злізати з батьківських рук. У 58/669 (8,7 %) дітей дошкільного віку розвинувся *реактивний артрит* (у школярів — 128/835, або 15,3 %), який часто набував рецидивуючого характеру. В непоодиноких випадках діти шкільного віку скаржилися на *біль у хребті* (104/835, або 12,4 %) та у *м'язах* (44/835, або 5,3 %).

Клінічний образ дітей раннього та дошкільного віку, що часто хворіли, слід доповнити частим, зазвичай рецидивуючим ураженням шкіри різноманітними висипами. Ці стани були з різною інтенсивністю

ураження: від легкої шорсткості шкіри, рецидивної кропив'янки, еритеми або інших варіантів дерматитів до тяжких пошкоджень за типом поширеного atopічного дерматиту та мокрої екземи із суцільним ураженням шкіри, коли майже не залишалося незащезаних ділянок. У ДЧХ із СХБІ такі ураження шкіри розглядали як прояв *бактеріальної токсикодермії*, яку відзначали у 182/448 (40,6 %) дітей віком до 3 років, у більше ніж половини дітей віком від 3 до 7 років — 347/669 (51,9 %) та у 359/835 (43 %) школярів. Майже кожна п'ята дитина шкільного віку (148/825, або 17,7 %) скаржилася на свербіж шкіри та/або слизових оболонок, при цьому незалежно від наявності чи відсутності висипу на шкірі.

Ще один незвичайний прояв СХБІ у ДЧХ стосувався токсичного ураження кон'юнктиви. Під нашим спостереженням перебували 18/835 (2,2 %) ДЧХ шкільного віку із СХБІ, у яких спостерігали *токсичні кон'юнктивіти*. Кон'юнктивіти мали негнійний характер, але і вірусна природа їх виникнення при лабораторному обстеженні теж не була доведена. Ми вже згадували раніше, при розгляді клінічних проявів дії дерматотропних токсинів у хворих на СХБІ [11], що такі клінічні симптоми токсичних подразнень слизових оболонок очей, як постійне, а інколи нападоподібне відчуття печіння та «піску» в очах, що викликало помірну або нездоланну сльозотечу, відзначали більше половини дорослих, а серед ДЧХ із СХБІ — 70/835 (8,4 %) дітей шкільного віку. У випадках прогресування токсичного ураження слизових оболонок очей виникав токсичний кон'юнктивіт (зазвичай були уражені обидва ока) з набряком повік, набряком і гіперемією кон'юнктиви, світлобоязню, подальшим посиленням сльозотечі, почервонінням білка очей, сверблячкою очей, а іноді болем в очах.

Одним із наступних незвичайних симптомів клінічного образу ДЧХ із СХБІ був *затяжний рефлекторний кашель* як прояв токсичного впливу на слизові оболонки ВДШ, який виявляли у дітей усіх вікових груп (360/1952, або 18,4 %): віком до 3 років — у 32/448 (7,1 %) дітей, від 3 до 7 років — у 130/669 (19,4 %), у школярів — у 198/835 (23,7 %). Цей кашель як один з головних проявів СХБІ не був пов'язаний із запальними процесами в носоглотці та/або в дихальних шляхах і мав токсичне походження внаслідок подразнення слизової оболонки задньої стінки глотки та/або трахеї бактеріальними токсинами. Такий сухий непродуктивний кашель, який ще називали невмотивованим, мав стійкий довготривалий характер і міг триматися від декількох місяців до кількох років. Рентгенологічне дослідження, КТ, МРТ легенів залишалися майже в нормі та не могли прояснити причини виникнення цього кашлю, що часто був нападоподібним, нагадуючи кашлюк. І не тільки за клінічною картиною, а й за невтішними результатами лікування: його не можна було вгамувати призначенням ані антибіотиків, ані спазмолітичних чи відхаркувальних препаратів. Цей тяжкий стан загальної та локальної інтоксикації з незвичайним домінуючим клінічним проявом у вигляді невгамовного кашлю можливо було називати *кашлюкоподібним синдромом*,

який частіше відомий під хибним діагнозом кашлюка. Саме від кашлюка, зазвичай неефективно, тривалий час лікували таких дітей і навіть дорослих, посилячись на лабораторне підтвердження діагнозу шляхом виявлення відповідних антитіл IgG до збудника кашлюка, на жаль, забуваючи, що ці антитіла пожиттєво циркулюють у крові після щеплення, зробленого ще у дитячому віці.

Привертало нашу увагу і те, що в усіх пацієнтів з рефлекторним кашлем виявляли супутню до СХБІ хронічну стафілококову інфекцію носоглотки. Саме поєднання хронічної стафілококової інфекції з головним вогнищем у носоглотці та СХБІ з головним вогнищем у нирках породжувало цей тяжкий стан загальної інтоксикації та локального ураження слизових оболонок ВДШ дерматотропними бактеріальними токсинами з їх подразнюючою дією на шкіру та слизові оболонки [11]. Наведемо яскравий випадок виникнення такого кашлюкоподібного синдрому у дитини грудного віку (приклад 1).

Приклад 1

Взимку 2012 року до клініки звернувся батько хлопчика віком 5 місяців, який народився і жив у одній із скандинавських країн, де вже третій рік працювали його батьки. Дитину залишив вдома з жінкою, тому що не був певен, що вона у такому тяжкому стані витримає дорогу до Києва. За декілька років до народження хлопчика його мати проходила курс обстеження і лікування у клініці «Вітацелл» від TORCH-інфекцій у зв'язку з обтяженим акушерським анамнезом та втраченою першою вагітністю. Вдячні батьки назвали хлопчика Ігорьком. Тому в цій сім'ї вже мав певний кредит довіри. Дитина вже 2 місяці поспіль безперервно кашляла. Кашель посилювався щоночі, ставав нападоподібним з ознаками задухи. Переляканим батькам, які весь цей час спали по черзі, здавалося, що дитина може просто задихнутися. Місцеві лікарі лікували хлопчика від кашлюка та безперервно призначали антибіотики, але поки що нічого вдіяти не могли: покращення не ставалося, кашель не припинявся. Батько розповів, що ще до початку кашля у дитини був один випадок застудного захворювання з тривалим виділенням слизу з носа, відзначали невисоку температуру (37,0–37,2 °C), помірний висип на шкірі та підвищене потіння дитини. А вже під час кашлю та лікування антибіотиками двічі були «не дуже добрі» аналізи сечі: «пробігли» незначно підвищені лейкоцити, знаходили сліди білка. Заочно клінічно стан дитини, що часто хворіла, був розцінений як нефродисбактеріоз та СХБІ з домінуючим затяжним рефлекторним кашлюкоподібним кашлем як прояв дії дерматотропних токсинів, на тлі стафілококової інфекції носоглотки. Батько повів із собою стафілококову вакцину, виготовлену з музейних, раніше виділених, а потім депонованих та запатентованих автоштамів стафілокока. А на попередження, що місцеві лікарі навряд чи будуть її вводити, батько, який був ветеринарним лікарем, сказав, що колоти дитину буде сам. Після другої ін'єкції вакцини кашель помітно вгамувався, дитина і батьки змогли частково спати вночі,

а після 5-ї — припинився зовсім і більше не повертався. Коли дитині виповнилося 3 роки, батьки приїхали до Києва і вже усією сім'єю завітали до клініки. Клінічно хлопчик був здоровим.

До деяких інших, відносно рідких проявів впливу токсинів нейротропної дії зараховували виникнення *тиків* (у 188/1952, або 9,6 %) та *епілептичних нападів*. Тиком вважали швидкі мимовільні однотипні м'язові рухи, які іноді могли зачіпати також голосовий апарат, що супроводжувалося вокалізацією (проголошенням різних звуків), та дихальні м'язи (хрюкання, покашлювання, посвистування або різкий свист, гучне видихання або втягування повітря). Тики частіше виявляли у школярів (140/835, або 16,8 %) порівняно з дітьми дошкільного віку (48/669, або 7,2 %). Частіше тики були довготривалими (більше ніж 1 рік), мали локальний характер із залученням однієї групи м'язів (мімічні на обличчі, найчастіше — моргання) та простими з елементарними рухами (примруження ока, підморгування, рух вухами, наморщування чола, зведення брів). Але в деяких випадках були складними та генералізованими із залученням декількох груп м'язів, що нагадувало цілеспрямований руховий акт, як у наступному спостереженні (приклад 2).

Приклад 2

До клініки звернулися батьки 10-річного хлопчика, учня 4-го класу, яких напередодні декілька разів викликали до школи через «погану поведінку» їхнього сина. Посеред уроку хлопчисько підривався з парти, робив повний оберт навколо себе на 360°, при цьому щось виголошуючи на кшталт хрюкання, та знову сідав на місце. Інших зауважень до поведінки учня, який був чемним та вчився на «відмінно», не було. Ані довготривалі роз'яснювальні розмови, ані двійки по поведінці у щоденнику, ані погрози батьків відмовити у прогулянках, катанні на велосипеді та ін. не мали жодного позитивного наслідку: хлопчик продовжував «накручувати» свої оберти. При консультації у клініці був встановлений діагноз ДЧХ із постійно рецидивуючим гайморитом та частими респіраторними захворюваннями (понад 6 разів на рік), а також нефродисбактеріозу з синдромом хронічної бактеріальної інтоксикації (з анамнезу були встановлені епізоди циститу та затяжного субфебрилітету в дошкільному віці). СХБІ одночасно з іншими загальнотоксичними симптомами домінував проявами дії нейротропних токсинів у вигляді складного генералізованого тону. Стан дитини відповідав класичним клінічним проявам синдрому Жилія де ла Туретта (чи просто — синдрому Туретта), який проявляється моторними та вокальними тиками з копропалією. При цьому копропалію вважають найбільш тяжким проявом цього синдрому та одним із діагностичних критеріїв захворювання. Діагноз нефродисбактеріозу був підтверджений виділенням 3 уринокультур *Enterococcus faecalis*. Вже відразу після першого курсу лікування бактеріальною ентероковою автовакциною (з 10 ін'єкцій) «підскоки» дитини майже припинилися, і «хуліган» знову став відмінником.

До наступних рідких, але інколи визначальних проявів дії нейротропних токсинів у ДЧХ із СХБІ належали *епілептичні напади* токсичного походження, перший клінічний випадок яких ми спостерігали ще у 2008 році (приклад 3).

Приклад 3

Перший раз мама дівчинки Оленки, 10 років, звернулася до клініки 28 жовтня 2008 року. Дитину залишила вдома (в іншому місті України), до Києва приїхала сама, тому що лякалась нових епілептичних нападів та напевно не знала, чи за адресою вона взагалі звертається. При розмові з майже зневіреною жінкою було з'ясовано таке. Перший епілептичний напад у її дитини трапився ще у 5 років після різкого підвищення температури та нагадував фебрильні судоми, що нерідко трапляються в дітей під час високої лихоманки й зазвичай швидко минають назавжди. Та не у цієї дитини. Усі наступні напади, що повторювалися 1–2 рази на місяць, виникали на тлі раптового підвищення температури, що відбувалося майже постійно. Різні препарати антиконвульсантної дії були неефективними — епілептичні напади не вщухали. У зв'язку з відсутністю на ЕЕГ вогнищ біоелектричної активності в мозку етіологія нападів залишалася невстановленою. Але було чітко зафіксовано, що під час підвищення температури та епілептичних нападів у сечі завжди був підвищений вміст лейкоцитів та білка, хоча ніхто на це особливої уваги не звертав. З поглибленого анамнезу, під час розмови з матір'ю дитини, було додатково встановлено, що, починаючи з 3 років, у дівчинки періодично, без видимих причин і катаральних явищ, раптово підвищувалася температура до 39 °С та, протримавшись декілька годин або діб, зникала. Тобто вже задовго до виникнення епілептичних нападів мали місце типові фебрильні атаки, що є візитною карткою нефродисбактеріозу та СХБІ. Щоразу цей стан розцінювали та лікували як ГРВІ і призначали антибіотики. Та лише в січні 2008 року після екстреної госпіталізації у нефрологічне відділення, коли температура в черговий раз підвищилася до 40 °С, а в аналізі сечі лейкоцити покривали всі поля зору, був уперше встановлений діагноз гострого пієлонефриту та вперше виділена з сечі чиста культура *E. coli*. Під час бесіди мама дівчинки зауважила, що, крім температури, дитина скаржилася на постійний та часом сильний головний біль, слабкість, швидко втомлюваність, періодичний біль у суглобах. Ще у дитини відзначали постійну субфебрильну температуру, підвищену пітливість, а також зниження концентрації уваги та погіршення пам'яті, що помилково пов'язували з епілепсією. Тобто мали місце типові, як для дитини, прояви СХБІ. При обстеженні дитини у клініці з сечі були виділені у великій кількості *E. coli* (двічі) та *Enterobacter aerogenes*. Із виділених бактерій виготовили двовалентну автовакцину та з 4 грудня 2008 р. почали імунізацію дитини. Майже після кожної ін'єкції температура підвищувалася до 38–39 °С, що розцінювали як позитивний факт і ознаку масової загибелі бактерій у нирках під впливом власної імунної системи з виділенням токсинів загальнотоксичної дії з

пірогенним ефектом. Але з огляду на високу температуру судоми більше не виникали, незважаючи на те, що з початку лікування бактеріальною автовакциною антиконвульсанти дитина більше не приймала. Упродовж року дівчинка отримала ще декілька курсів вакцинації бактеріальними автовакцинами, виготовленими з нових штамів уринокультур, виділених при контрольних бактеріологічних дослідженнях сечі. За словами матері (зв'язувалися телефоном 24 лютого 2010 р.), епілептичних нападів та фебрильних атак більше не було, минув субфебрилітет, не турбував біль у суглобах, дитина поводитися активніше, веселіше, почала краще вчитися у школі.

Упродовж наступних 12 років ми спостерігали взагалі 78/1952 (4,0%) дітей із другої групи ДЧХ із СХБІ, в яких був раніше діагностований (після проведених в інших клініках досліджень) епілептичний синдром невідновленої етіології, зокрема у дітей віком до 3 років — 12/448, або 2,7 %, від 3 до 7 років — 51/669, або 7,6 %, та школярів — 15/835, або 1,8 %. Усі діти з епілептичними нападами під час обстеження та лікування в нашій клініці продовжували перебувати під наглядом невролога за місцем спостереження. Додатково всі діти у клініці були обстежені методами ІФА та ПЛР на віруси герпесу (HSV, EBV, CMV, HHV-6), на підставі чого на момент звернення у нашу клініку герпетична етіологія виникнення епісиндрому, який у дітей частіше пов'язаний із внутрішньоутробною цитомегаловірусною інфекцією [11], була повністю виключена. Хоча майже третина дітей на підставі виявлення високих титрів антитіл IgG на попередніх етапах звернення за медичною допомогою вже отримувала раніше непотрібне їм противірусне лікування, яке не допомогло. Тривалість існування епілептичного синдрому в дітей була різною та становила лише у чверті випадків від 1 місяця до 2 років (у 20/78, або 25,6 %) і зазвичай у 58/78 (74,4 %) дітей — до 3–8 років. У 17/78 (21,8 %) випадках епілептичні напади проявлялися типовими абсансами з раптовим короткочасним відключенням свідомості. У 64/78 (82,1 %) дітей з епілептичним синдромом на ЕЕГ були виявлені ознаки епілептиформної активності зазвичай дифузного характеру, але в інших 14/78 (17,9 %) випадках епілептиформні розряди взагалі не реєстрували. Серед дітей з епілептиформними порушеннями на ЕЕГ у деяких випадках тривалий час судом або абсансів взагалі не було. У більше ніж половині випадків у цій підгрупі ДЧХ (45/78, або 57,7 %) діти отримували протисудомні препарати з обмеженою або взагалі відсутньою клінічною ефективністю.

Клінічний образ ДЧХ із домінуючими токсичними проявами серед дітей шкільного віку та підлітків доповнювали такі рідкісні, але достатньо виражені симптоми, як парестезії у пальцях рук, долонях, пальцях ніг, ступнях — у 48/835 (5,7 %), інколи — локальні судоми і посмикування (39/835, або 4,7 %), частіше у кінцівках за типом м'язових фібриляцій, інколи — м'язова слабкість (15/835, або 1,9 %), дискоординованість та ускладнення при ходьбі (15/835, або 1,8 %), деякі інші, зазначені у табл. 1. Слід наголосити, що клінічні прояви СХБІ у дітей I групи (з часто рецидивуючими

гнійно-запальними захворюваннями носоглотки та дихальних шляхів) частіше були симптоматично дугорядними, фоновими. Водночас у дітей II групи з токсичними проявами у вигляді загальнодомінуючого порушення температурного режиму вони разом з іншими симптомами хронічної інтоксикації ставали головними.

Серед ДЧХ обох груп спостереження велика кількість дітей тривалий час страждали на такі часті та інколи постійно рецидивуючі гнійно-запальні ураження шкіри, як фурункульоз, піодермія, гідраденіти, ячмені та ін. При цьому частота їх виникнення не залежала від групи спостереження, а саме у I групі траплялися у 698/1595 (43,8 %) дітей, II групі — у 810/1952 (41,5 %), загалом — у 1508/3547 (42,5 %). Такий, здавалося б, збіг обставин лише додатковий раз підкреслював, що, по-перше, межа між цими двома групами досить умовна. А по-друге, що гнійні ураження шкіри, як і багато інших клінічних проявів, про які ми вище згадували, включно із загальним образом ДЧХ, насправді є дитиною двох батьків: вогнища хронічної бактеріальної інфекції у носоглотці та у нирках.

І тут саме час перейти до наступного розділу цієї статті: діагностики.

(Далі буде)

Висновок

Сучасний досвід педіатричної практики свідчить про те, що клінічний образ дитини, що часто хворіє, наразі є збірним і складається із симптомів рекурентних респіраторних захворювань або повторних гострих респіраторних вірусних інфекцій, рецидивуючих гнійно-запальних захворювань носа, глотки, рота, вух, очей та бронхолегеневої системи, а також клінічних проявів синдрому хронічної бактеріальної інтоксикації, що розвинувся на тлі нефродисбактеріозу.

Серед дітей I групи спостережень, яку умовно називали «Клінічний образ ДЧХ із гнійно-запальними захворюваннями» і до якої увійшли 1595/3547 (45 %) дітей, переважали хворі з хронічними риносинуситами (1324/1595, або 83,0 %), хронічними тонзилітами (1048/1595, або 65,7 %), хронічним рецидивуючим фарингітом (503/1390, або 36,2 %), болючими, часто рецидивуючими стоматитами (554/1595, або 34,7 %), хронічними рецидивуючими (до 5–9 разів на рік) одно- чи двосторонніми отитами (373/1595, або 23,4 %), гнійними, зазвичай двосторонніми кон'юнктивітами (276/1595, або 17,3 %), трахеїтами з постійним або часто рецидивуючим кашлем (1153/1595, або 72,3 %), при цьому у 308/1595 (19,3 %) випадках спостерігали симптоми ларинготрахеїту з грубим гавкаючим кашлем; більше ніж третина дітей (545/1595, або 34,2 %) страждали на затяжні та рецидивуючі трахеобронхіти і бронхіти, які переносили по декілька разів на рік. Зазвичай одна дитина одночасно страждала на 2–3 і більше гнійно-запальних захворювання.

Майже в усіх дітей із гнійно-запальними захворюваннями носоглотки (1570/1595, або 98,4 %) збільшувалися лімфатичні вузли носоглоткового кільця, а у більше ніж 1/3 випадків загалом, але переважно у дітей

віком від 3 до 7 років, виникали аденоїди — 595/1595 (37,3 %). Також майже у 1/3 дітей (494/1595, або 31 %) цієї групи з гнійно-запальними захворюваннями носоротоглотки та ВДШ формувалася вторинна бактеріально-асоційована алергія, зазвичай із множинними кофакторними алергенами, які помилково сприймали як головний чинник алергії та роками лікували стандартними протиалергійними заходами з незначною або взагалі відсутньою клінічною ефективністю.

До пацієнтів II групи з умовною назвою «Клінічний образ ДЧХ із домінуючими токсичними проявами» зараховували 1952/3547 (55 %) дитини з домінуючими порушеннями температурного режиму токсичного походження, а також з іншими клінічними проявами СХБІ, який розвинувся на тлі нефродисбактеріозу, рідше — пієлонефриту. У 1206/1952 (61,8 %) дітей цієї групи виник затяжний субфебрилітет, у 721/1952, або 36,9 %, — зазвичай рецидивуючі фебрильні атаки, у 25/1952 (1,3 %) — фебрильні лихоманки на рівні 38–40 °C і вище, яку зазвичай діагностично визначали пацієнтам як лихоманку неясного генезу.

Окрім підвищеної температури, у ДЧХ здебільшого визначали також інші клінічні прояви хронічної інтоксикації, пов'язаної з перебігом нефродисбактеріозу та СХБІ, а саме: підвищену слабкість та швидку втомлюваність (581/1952 (29,8 %)); дорослі діти скаржилися на сонливість, порушення формули сну (182/835, або 21,8 %), третина дітей шкільного віку — 282/835 (33,8 %) та 58/669 (8,7 %) дітей віком від 3 до 7 років страждали на головний біль, інколи дуже сильний та постійний, що погано піддавався медикаментозній терапії; до типових симптомів можна було зарахувати інтоксикаційні тіні та пастозність під очима, що виявляли у більше ніж половини пацієнтів (1106/1952, або 56,6 %), підвищену пітливість (у 903/1952, або 46,3 %); у 319/835 (38,2 %) школярів відзначали когнітивні порушення, у 195/835 (23,3 %) — запаморочення, у 154/835 (18,4 %) — тахікардію або, навпаки, брадикардію, у 127/835 (15,2 %) — посилене серцебиття, у 198/835 (23,7 %) — вегетосудинну дистонію; у 273/1952 (14 %) ДЧХ із проявами СХБІ виникали фобії, майже в кожній 10-ї дитини шкільного віку (78/835, або 9,3 %) у цьому стані виникали депресія та панічні атаки.

Серед дітей різних вікових груп типовими проявами СХБІ, крім підвищення температури, були різноманітні затримки розвитку: набір маси тіла, мовленнєві, психічні, емоційні розлади і розлади поведінки, що відзначали у 114/448 (25,4 %) дітей віком до 3 років, у 115/669 (17,2 %) — від 3 до 7 років та у 73/835 (8,7 %) школярів, загалом — у 302/1952 (15,5 %) випадках, на біль у суглобах жалілися 102/669 (15,2 %) дитини віком від 3 до 7 років та 260/835 (43 %) — у шкільному віці; у 58/669 (8,7 %) дітей дошкільного віку розвинувся реактивний артрит (у школярів — 128/835, або 15,3 %), який часто набував постійно рецидивуючого характеру; у непоодиноких випадках діти шкільного віку скаржилися на біль у хребті (104/835, або 12,4 %) та у м'язах (44/835, або 5,3 %).

Клінічний образ дітей раннього та дошкільного віку, що часто хворіли, треба ще доповнити частим,

зазвичай рецидивуючим ураженням шкіри різноманітними висипами. Ці стани були з різною інтенсивністю ураження: від легкої шорсткості шкіри, рецидивної кропив'янки, еритеми або інших варіантів дерматитів до тяжких пошкоджень за типом поширеного atopічного дерматиту та мокрої екземи з суцільним ураженням шкіри, коли майже не залишалося незайманих ділянок. У ДЧХ із СХБІ такі ураження шкіри розглядали як прояв бактеріальної токсикодермії, яку відзначали у 182/448 (40,6 %) дітей віком до 3 років, у більше ніж половини дітей віком від 3 до 7 років — 347/669 (51,9 %) та у 359/835 (43 %) школярів. Майже кожна п'ята дитина шкільного віку (148/825, або 17,7 %) скаржилася на свербіж шкіри та/або слизових оболонок, при цьому незалежно від наявності чи відсутності висипу на шкірі.

До незвичайних проявів нефродисбактеріозу/СХБІ у ДЧХ можна було віднести токсичне ураження кон'юнктиви: постійне, а інколи нападopodobне відчуття печіння та «піску» в очах, що викликало помірну або нездоланну сльозотечу, що відзначали 70/835 (8,4 %) дітей шкільного віку II групи спостережень, та токсичні кон'юнктивіти, які спостерігали у 18/835 (2,2 %) дітей зазвичай із двостороннім ураженням обох очей з набряком повік, набряком і гіперемією кон'юнктиви, світлобоязню, подальшим посиленням сльозотечі, почервонінням білка очей, сверблячкою очей, а іноді болем в очах.

Одним із також незвичайних симптомів клінічного образу ДЧХ із СХБІ був затяжний рефлекторний кашель як прояв токсичного впливу на слизові оболонки ВДШ, який спостерігали у дітей усіх вікових груп (360/1952, або 18,4 %): віком до 3 років — у 32/448 (7,1 %) дітей, від 3 до 7 років — у 130/669 (19,4 %), у школярів — 198/835 (23,7 %). Цей кашель як один з головних проявів СХБІ не був пов'язаний із запальними процесами в носоглотці та/або дихальних шляхах і мав токсичне походження внаслідок подразнення слизової оболонки задньої стінки глотки та/або трахеї бактеріальними токсинами. Такий сухий невмотивований непродуктивний кашель, який ще можливо було називати кашлюкоподібним синдромом, мав стійкий довготривалий характер і міг триматися від декількох місяців до кількох років: його не можна було вгамувати призначенням ані антибіотиків, ані спазмолітичних чи відхаркувальних препаратів. У всіх пацієнтів з рефлекторним кашлем виявляли супутню до СХБІ хронічну стафілококову інфекцію носоглотки.

До деяких інших рідкісних, але дуже виражених проявів впливу токсинів нейротропної дії відносили виникнення тиків (у 188/1952, або 9,6 %) та епілептичних нападів. Тики частіше відзначали у школярів (140/835, або 16,8 %) порівняно з дітьми дошкільного віку (48/669, або 7,2 %). Частіше тики були довготривалими (понад 1 рік), мали локальний характер із залученням однієї групи м'язів (мімічні на обличчі, найчастіше — моргання) та були простими з елементарними рухами (примруження ока, підморгування, рух вухами, наморщування чола, зведення брів). Упродовж 12 років ми спостерігали загалом 78/1952 (4,0 %) дітей з

II групи спостережень ДЧХ із СХБІ, у яких був раніше діагностований (після проведених в інших клініках досліджень) епілептичний синдром нестановленої етіології, зокрема віком до 3 років — 12/448, або 2,7 %, від 3 до 7 років — 51/669, або 7,6 %, та школярі — 15/835, або 1,8 %. У 17/78 (21,8 %) випадках епілептичні напади проявлялися типовими абсансами з раптовим короткочасним відключенням свідомості. У більше ніж половині випадків у цій підгрупі ДЧХ (45/78, або 57,7 %) діти отримували протисудомні препарати з обмеженою або взагалі відсутньою клінічною ефективністю.

Новизна дослідження. Відомо існування діагнозу «діти, що часто хворіють», етіопатогенез та ефективне лікування якого залишалися дійсно не визначеними. **Нове:** вперше у клінічній практиці визначено та лабораторно підтверджено (за результатами бактеріологічного та токсикологічного дослідження), що клінічний образ дитини, що часто хворіє, зараз є збірним і являє собою унікальну клінічну палітру, яка складається із симптомів рекурентних респіраторних захворювань та/або повторних гострих респіраторних вірусних інфекцій, рецидивуючих гнійно-запальних захворювань носа, глотки, рота, вух, очей та бронхолегеневої системи, а також клінічних проявів синдрому хронічної бактеріальної інтоксикації, що розвинувся на тлі нефродисбактеріозу. Уперше застосовано метод системного лікування ДЧХ бактеріальними вакцинами, виготовленими з автоштамів виділених бактерій.

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

Список літератури

1. Чернишова Л.І. Рекурентні респіраторні захворювання у дітей: алгоритм дій лікаря (лекція). *Sovremennaya pediatriya*. 2018. 3(91). 92-97. doi: 10.15574/SP.2018.91.92.
2. Shilts M.H., Rosas-Salazar C., Tovchigrechko A., Larkin E.K., Torralba M., Akopov A., Halpin R., Peebles R.S., Moore M.L., Anderson L.J., Nelson K.E., Hartert T.V., Das S.R. Minimally invasive sampling method identifies differences in taxonomic richness of nasal microbiomes in young infants associated with mode of delivery. *Microbial. Ecology*. 2016. 71(1). 233-242. <https://doi.org/10.1007/s00248-015-0663-y>

3. Лопатин А.С., Азизов И.С., Козлов Р.С. Микробиом полости носа и околоносовых пазух в норме и при патологии. *Ч. I. Российская ринология*. 2021. Т. 29. № 1. С. 23-30. <https://doi.org/10.17116/rosrino20212901123>
4. Yan M., Pamp S.J., Fukuyama J., Hwang P.H., Cho D.Y., Holmes S., Relman D.A. Nasal microenvironments and interspecific interactions influence nasal microbiota complexity and *S. aureus* carriage. *Cell Host & Microbe*. 2013. 14. 631-640. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.11.005>
5. De Boeck I., Wittouck S., Wuys S., Oerlemans E.F.M., van den Broek M.F.L., Vandenheuvel D., Vanderveken O., Lebeer S. Comparing the healthy nose and nasopharynx microbiota reveals continuity as well as niche-specificity. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2017. 29(8). 2372. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02372>
6. Козловский А.А. Рекуррентные респираторные инфекции у детей. *Медицинские новости*. 2018. № 5. С. 52-59.
7. Марков І.С., Марков А.І. Затяжний субфебрилітет, фебрильні лихоманки та фебрильні атаки неясного генезу: новий підхід до діагностики та лікування. Повідомлення 1 та 2 (Рукопис. 26 с.). <https://cbis.vitacell.com.ua/>.
8. Свідоцтво про реєстрацію авторського права № 98661, видане Державною службою інтелектуальної власності України 15.07.2020 р.
9. Проданчук М.Г., Шейман Б.С., Осадча О.І., Волошина Н.О. Спосіб діагностики етіологічного чинника токсемії. Патент України на винахід № 76227 G01N 33/48, A61B10/00; 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006 р., с. 1-16.
10. Марков І.С., Шейман Б.С., Волошина Н.О., Марков А.І. Синдром хронічної бактеріальної інтоксикації. Повідомлення 8. Токсикологічний діагноз (Рукопис. 21 с.). <https://cbis.vitacell.com.ua/>.
11. Markov Igor S., Markov Artem I. Chronic Bacterial Intoxication Syndrome under the mask of CFS/ME (Reports 1–6 Clinical Diagnosis): 8th International Congress on Infectious Diseases (February 15–16, 2021, 8th Infection Congress, 2021, London, UK). *Journal of Infectious Diseases & Preventive Medicine* (ISSN: 2329-8731, Longdom Publishing). 2021. Vol. 9. Conference Proceedings: <https://www.longdom.org/proceedings/chronic-bacterial-intoxication-syndrome-under-the-mask-of-cfsme-59051.html> (pdf./HTML, p.32-116).

Отримано/Received 15.09.2021

Рецензовано/Revised 30.09.2021

Прийнято до друку/Accepted 10.10.2021 ■

I.S. Markov^{1,2}, A.I. Markov¹⁻³

¹Vitacell Clinic, Kyiv, Ukraine

²Markov Clinic, Kyiv, Ukraine

³Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Clinical picture in a child who often gets sick (a new look at the origin, diagnosis and treatment).

Report 1. Origin and clinical picture

Abstract. Objective: to determine the clinical picture in children who often get sick, taking into account the currently available data from the medical literature and authors' observations accumulated over the past 25 years of clinical practice. **Materials and methods.** The design of the study was clinical and diagnostic and included

the search for ways to diagnose and treat pathological conditions that compose the current clinical picture of children who often get sick. The studies were prospective and retrospective, longitudinal, with long-term follow-up of a certain part of the same patients for 1–10 years after diagnosis of “frequently ill child” and appropriate

treatment. In terms of the effectiveness of the results, the researches were direct, because it undoubtedly contributed to the recovery of the child with the improvement/normalization of his general state and quality of life. The studies were multicenter, conducted in an outpatient setting at the premises of two clinics specialized in the field of chronic infectious diseases, with full laboratory researches and the department of pediatric infectious diseases of the medical university. The participants were children from infancy to 14 years of age, whose parents in 2009–2020 consulted with complaints about frequent illnesses of their children. **Results.** In 2010–2020, the authors supervised 3,547 children, who often get sick (6–12 episodes a year and even more: 1–2 diseases a month), and the period of each episode of their illness lasted more than 5–7 days. There were 862/3,547 (24.3 %) children under 3 years of age, 1,295/3,547 (36.5 %) from 3 to 7 years of age, and 1,390/3,547 (39.2 %) from 7 to 14 years of age. Given the clinically dominant symptoms, which are often intertwined into one holistic picture of these common diseases, children were divided into two large groups of observations. Group I, which was conventionally called “Clinical picture of frequently ill children with purulent-inflammatory diseases”, included 1,595/3,547 patients (45 %). Another 1,952/3,547 (55 %) individuals were included in group II with a conditional name “Clinical picture of frequently ill children with dominant toxic manifestations”. The second group of patients who often get sick also includes patients with fever not associated with acute purulent-inflammatory conditions or their recurrences. This group under supervision consisted of 1,952/3,547 (55 %) children — from infancy to 14 years with thermoregulatory disorders, including persistent low-grade fever — 1,206/1,952 (61.8 %), febrile seizures — 721/1,952 (36.9 %) and 25/1,952 (1.3 %) children of mostly school age with fever at the level of 38–40 °C and above for several months to 4 years and other symptoms of chronic bacterial intoxication syndrome. All children were examined bacteriologically (nasopharyngeal, oral swab culture, etc., as well as warm urine tests three times, three days in a row), toxicologically using Toxicon diagnostic system; they also underwent general clinical examinations, enzyme-linked immunosorbent assay and polymerase chain reaction, determination of immunological status, according to indicators — instrumental examination. Two foci of chronic bacterial infection were found to be present in all frequently ill children: in the nasopharynx, which in 3,467/3,547,

or 97.7 % of cases, was associated with *S.aureus*, and in the kidneys (nephrodysbacteriosis), which was dominated by enterococci and *Escherichia coli* accounted for almost 2/3 (3,312/5,313, or 63 %) of all isolated urinary strains and detected in the urine of a total of 3,312/3,547 (93.4 %) children. Based on toxicological examination of the blood, severe toxemia was found in the vast majority of children (77/96, or 80.2 %), 16/96 (16.7 %) had moderate and only 3/96 (3.1 %) — mild form. The form of intoxication was mainly compensated in 87/96 (90.6 %) patients, another 9/96 (9.4 %) had generalization stage. When determining the immune status studied in 2,160/3,547 (60.1 %) of frequently ill children from infancy to 14 years of age in both observation groups, it was found that cellular and humoral immunity was usually either within normal limits or often even higher than normal. Only in 67/2,160 (3.1 %) cases, mild cellular immunodeficiency was detected, and in 7/2,160 (0.3 %) children — selective IgA deficiency. Treatment of all 3,547 frequently ill children of both observation groups was performed using bacterial autovaccines made from strains isolated during bacteriological examination. The number of children who underwent treatment the consequences of which can be considered established and not associated with concomitant use of antibacterial drugs was 3,159/3,547, or 89.1 %. In total, 3,093/3,159, or 97.9 % of frequently ill children, recovered completely within 6–24 months after starting antibiotic-free bacterial autovaccine treatment. **Conclusions.** The clinical picture of a child who often gets sick is currently collective and consists of symptoms of recurrent respiratory diseases or recurrent acute respiratory viral infections, recurrent purulent-inflammatory diseases of the nose, pharynx, mouth, ears, eyes and bronchopulmonary system, as well as clinical manifestations of chronic bacterial intoxication syndrome developed on the background of nephrodysbacteriosis. The etiological and pathogenetic diagnosis is confirmed by the results of bacteriological and toxicological examinations. Standard treatment of frequently ill children using antibiotics is not effective. A positive clinical effect can be achieved in 97.9 % of children with complete recovery after the use of bacterial autovaccines made from strains isolated during bacteriological examination.

Keywords: children who often get sick; recurrent purulent-inflammatory diseases; persistent low-grade fever; febrile seizure; fever of unclear origin; nephrodysbacteriosis; chronic bacterial intoxication syndrome; bacterial vaccines

Лістеріоз: огляд проблеми, презентація клінічного випадку лістеріозного сепсису у 4-місячної дитини

Резюме. Лістеріоз — це інфекційне захворювання, спричинене мікроорганізмами *Listeria monocytogenes*. Зараження людини може відбуватися фекально-оральним, аерогенним, трансплацентарним шляхами. Захворюваність в Україні на лістеріоз реєструється на спорадичному рівні, у вигляді поодиноких випадків, не пов'язаних між собою. Лістеріозу властиві висока летальність та поліморфізм клінічних проявів. Клініка хвороби характеризується поліорганністю: ураженням центральної нервової системи, септичними проявами, абортами, маститами; лістеріоз також може перебігати у формі безсимптомного носійства. У разі ураження нервової системи з'являються ознаки менінгіту, менінгоенцефаліту або абсцесу мозку. Актуальність проблеми діагностики та лікування лістеріозу обумовлена спорадичністю захворювання, поліморфізмом клінічних проявів, труднощами етіологічної верифікації діагнозу. Особливістю наведеного випадку стала принципова діагностична помилка при встановленні діагнозу: дитині не був встановлений сепсис. Лістеріоз у цієї дитини мав прогредієнтний перебіг з формуванням септичної форми. Проте лістеріоз — це рідкісна інфекція, тому прижиттєво було складно запідозрити саме цю інфекцію.

Ключові слова: лістеріоз; лістеріозна септицемія; септичний шок

Лістеріоз — це інфекційне захворювання, спричинене мікроорганізмами *Listeria monocytogenes*. Ці бактерії убіквітарні, їх знаходять у ґрунті, воді. Список тваринних резервуарів лістерій різноманітний: дикі гризуни, сільськогосподарські тварини (особливо вівці і свині), домашні і дикі тварини (особливо бродячі коти і собаки), а також птахи, у тому числі урбанізовані — голуби. Тварини виділяють лістерії в зовнішнє середовище з випорожненнями, сечею, носовим слизом, молоком, навколоплідною рідиною. Продукти харчування — молоко, м'ясо, риба, овочі, фрукти — відмінне живильне середовище для росту збудника. Зараження людини може відбуватися фекально-оральним, аерогенним, трансплацентарним шляхами. Факторами передачі є контакт з інфікованими тваринами та птахами, вживання м'ясної чи рибної продукції без терміч-

ної обробки (сире молоко, сирокочені ковбаси, сир, особливо придбаний на стихійних ринках), немитих овочів і фруктів. Антропонозний шлях передачі лістерії реалізуються фекально-оральним механізмом.

Описані госпітальні спалахи лістеріозу, насамперед у пологових будинках унаслідок нозокоміальної передачі збудника. Сприйнятливості до лістерій у людей невисока. Захворювання частіше вражає людей із зниженим імунітетом: це хворі на СНІД та цукровий діабет, особи, які отримують хіміо- і гормональну терапію, люди похилого віку, діти першого року життя, вагітні жінки. Імовірність розвитку лістеріозу у вагітних жінок приблизно в 20 разів вища, ніж у інших дорослих людей. А у хворих на ВІЛ/СНІД ризик того, що при зустрічі з лістеріями розвинеться клінічний лістеріоз, вищий у 300 разів.

Захворюваність на лістеріоз в Україні реєструється на спорадичному рівні, у вигляді поодиноких випадків, не пов'язаних між собою. Із 2007 по 2017 рік в Україні зареєстровано 22 випадки лістеріозу. Із них 11 — у 2017 році. Шестеро хворих померло, із них четверо — новонароджених дітей. Усі хворі проживали в різних регіонах країни. У 2018 році в Україні зафіксовано 2 випадки захворювання на лістеріоз: перший — у Львівській області, захворіла жінка 1999 року народження на ангінозно-септичну форму лістеріозу, після лікування в стаціонарі одужала. Другий випадок, на жаль, летальний, чоловік 1949 року народження, помер у Києві в липні 2018 року від лістеріозу з ураженням тканини головного мозку. У 2018 році, за даними Європейського агентства з безпеки харчових продуктів, в Європі захворіли 47 осіб, померли від лістеріозу 10 людей. Згідно з МКХ-10, лістеріоз реєструється під шифром A32 (табл. 1).

Лістеріозу властиві висока летальність та поліморфізм клінічних проявів. Клініка хвороби характеризується поліорганністю: ураженням центральної нервової системи, септичними проявами, абортами, маститами; лістеріоз також може перебігати у формі безсимптомного носійства. За першими симптомами хвороба схожа на харчове отруєння. У випадку прогресування хвороби уражається центральна нервова система (менінгіт, менінгоенцефаліт). Для осіб із ослабленим імунітетом, маленьких дітей та вагітних жінок наслідки можуть бути летальними. Частіше хвороба перебігає як гостра кишкова інфекція: слабкість, озноб, підвищена температура, діарея, блювання. Іншою формою хвороби може бути ангінозно-септична, яка нагадує ангіну. У разі ураження нервової системи з'являються ознаки менінгіту, менінгоенцефаліту або абсцесу мозку.

Клінічна класифікація дозволяє виділити такі клінічні форми лістеріозу:

- залозиста;
- гастроентерична;
- нервова (менінгіт, менінгоенцефаліт);
- септична;
- бактеріоносійство.

Окремо виділяють лістеріоз вагітних і новонароджених.

Перебіг лістеріозу: гострий (1–3 міс.), підгострий (3–6 міс.) і хронічний (більше ніж 6 міс.). У доношених здорових новонароджених може спостерігатися відтермінована форма лістеріозу у вигляді менінгіту або сепсису.

Інкубаційний період хвороби від 1 доби до 4 тижнів, рідше — до 1,5–2 місяців.

Актуальність проблеми діагностики та лікування лістеріозу обумовлена спорадичністю захворювання, поліморфізмом клінічних проявів, труднощами етіологічної верифікації діагнозу.

Презентація випадку лістеріозу у дитини 4 місяців

Хлопчик Д., 4 місяці, надійшов до стаціонару на 4-й день хвороби. Захворювання почалося гостро з підвищення температури до 38,4 °С, появи млявості, сонли-

Таблиця 1. Класифікація лістеріозу згідно з МКХ-10

Код МКХ-10	Найменування
A32	Лістеріоз
A32.0	Шкірний лістеріоз
A32.1	Лістеріозний менінгіт і менінгоенцефаліт
A32.7	Лістеріозна септицемія
A32.8	Інші форми лістеріозу
A32.9	Лістеріоз неуточнений

вості, гіпорексії, секреторної діареї до 7 разів на добу. Упродовж 3 дб дитина лікувалася амбулаторно під наглядом сімейного лікаря. Але у зв'язку з погіршенням стану, а саме збереженням високої температури, появою анорексії, блювання, збудження і монотонного «мозкового» крику дитина була госпіталізована в екстреному порядку.

З анамнезу життя дитини відомо, що дитина від 2-ї вагітності (1-ша в 2015 році — пологи термінові, народження дитини з масою тіла 2800 г), народилася доношеною в терміні 40 тижнів вагітності. Безводний період 2,5 години, води світлі. Маса тіла при народженні 3250 г, довжина тіла 52 см, окружність голови 33 см, оцінка за шкалою Апгар 7/8 балів. Матері 27 років. Вагітність перебігала із загрозою переривання на 22-му тижні. Із перенесених захворювань матері: цистит у 20 тижнів, пієлонефрит у 27 тижнів, у 38 тижнів ГРЗ із підвищенням температури до 38 °С. Перебувала на обліку в акушера-гінеколога з 12 тижнів, обстежена. Дослідження на TORCH-інфекції не проводилось. На УЗД у 13 та 33 тижні — без патологічних змін.

При надходженні у дитини спостерігалися температура 38,3 °С, водяниста діарея до 10–12 разів на добу, адинамія, епізоди збудження змінювалися млявістю та сонливістю. У подальшому, вже через добу після надходження, стан дитини прогресивно погіршувався: спостерігалися лабільність температурного гомеостазу (зміна лихоманки на нормотермію), відмова від їжі, загальмованість, спонтанний рефлекс Моро, напруженість великого тім'ячка, монотонний стогін, вимушене положення тіла із закинутою головою, м'язова гіпорексія, тремор і тоніко-клонічні судоми. За шкалою Глазго для дітей раннього віку стан нервової системи оцінювався в 10 балів. На 6-ту добу хвороби у дитини з'явилася везикуло-папульозна висипка на тулубі і кінцівках. З боку легень спостерігалася задишка змішаного характеру (частота дихання — 58 на хвилину), ослаблене дихання. Над легенями при перкусії — легеневий звук, при аускультатії — жорстке дихання, у нижніх ділянках з обох боків — ослаблене, пальцева пульсоксиметрія SpO₂ 90 % на атмосферному повітрі, дихальна аритмія, тахіпное, втягнення м'язів грудної клітки, роздування крил носа, стогнуче дихання. Спостерігалися тахікардія (ЧСС 165/хв), блідість, акроціаноз, шкіра «мрамурова», холодна на дотик. Симптом плями позитивний (збільшення часу капілярного на-

Таблиця 2. Результати лабораторного обстеження дитини

Методи дослідження	Результат
Загальний аналіз крові	Еритроцити — $5,21 \cdot 10^{12}/л$; Hb — 146 г/л; лейкоцити — $10,2 \cdot 10^9/л$; еозинофіли — 2 %, паличкоядерні нейтрофіли — 15 %, сегментоядерні — 35 %, лімфоцити — 42 %, моноцити — 6 %, ШОЕ — 15 мм/год
Біохімічні показники	Білірубін загальний — 20,5 ммоль/л; прякий — 7,1 ммоль/л; АЛТ — 112 Од/мл, АСТ — 108 Од/мл. Креатинін — 157 мкмоль/л. Загальний білок — 62,2 г/л, альбумін — 25,8 г/л
Загальний аналіз сечі	РН — 5,0, протеїнурія 1,3 г/мл, лейкоцитурія 21–24 у п/з, гематурія 10–15 у п/з, зерниста циліндрурія
Коагулограма	Протромбіновий індекс — 61 %, фібриноген — 1,5 г/л. Рівень тромбоцитів: 102 Г/л, МНВ > 2,9
Рентгенограма легень	Двобічна полісегментарна пневмонія (45 % ураження)
Лікворограма	Лейкоцити — 800 кл/мкл, лімфоцити — 67 %. Протеїн — 1,12 г/л. Прозора
Копроцитограма	Лейкоцити — 10–15 у полі зору, еритроцитів немає. Стеаторея

повнення понад 5 секунд). Олігурія (діурез менше за 0,5 мл/кг/год). Живіт м'який, край печінки щільний, виступає на 3 см з-під краю реберної дуги, селезінка не збільшена. Помірний метеоризм, діарея до 10 разів на добу, випорожнення рідкі, з рідкими домішками слизу. Результати лабораторного обстеження дитини наведені в табл. 2.

Таким чином, у дитини розвинувся септичний шок, вже через добу після появи симптомів септичного шоку спостерігалися явища мозкового кризу у вигляді клоніко-тонічних судом на тлі менінгоенцефаліту. Дитина була переведена на ШВЛ. Динаміка перебігу захворювання негативна, за декілька годин до смерті раптово з'явилася брадіаритмія і декомпенсація загального кровообігу. На 3-тю добу госпіталізації констатована біологічна смерть.

Остаточний клінічний діагноз

Основний: ентеровірусна інфекція неуточненого генезу.

Ускладнення: синдром поліорганної недостатності, гостра печінкова та ниркова недостатність, синдром внутрішньосудинного згортання, набряк головного мозку, парез кишечника, дихальна недостатність 3-ї ст., порушення кровообігу 2Б ст., анемія 2-ї ст., криптогенний гепатит (?).

Патологоанатомічний діагноз повністю розбіжний з клінічним діагнозом.

Основний: лістеріозна септицемія з наявністю численних лістеріом у різних органах, синдром поліорганної недостатності. Набряк головного мозку. Набряк легенів. Дистрофічне ураження органів черевної порожнини, мозку, легенів, шкіри, ерозивний коліт, перитоніт, енцефаліт. Полісегментарна пневмонія, некротичні зміни в дермі, гранулематозний гепатит.

На автопсії: шкіра блідо-синюшна, із точковим і дрібноплямистим геморагічним висипом на шкірі верхніх кінцівок і грудної клітки. Легені блідо-рожеві, злегка зниженої легкості, шматочки легенів плавають у воді. Печінка масою 102 г (норма 76 г), капсула гладка, блискуча, на розрізі коричневого кольору, елас-

тичної консистенції, з множинними сірувато-білими вогнищами діаметром 1–2 мм, розсіяними більше у правій частині печінки. Селезінка темно-червоного кольору, еластична, без зскрібка пульпи, із множинними сіро-білими вогнищами. У бічних шлуночках головного мозку мізерні темно-червоні згустки крові, під епендимною визначаються одиничні дрібноплямисті крововиливи, у м'яких оболонках набряк, повнокров'я, у речовині головного мозку набряк. Інші органи візуально без особливостей. Серозно-геморагічний альвеолярний набряк легенів. Паренхіматозна дистрофія печінки, нирок, міокарда. Набряк речовини головного мозку. Акцидентальна трансформація тимуса 4-го ст.

При гістологічному дослідженні виявлені множинні гранульоми (лістеріоми) в печінці, селезінці, оболонках головного мозку, підшлунковій залозі і нирках, тимусі, у м'яких мозкових оболонках і судинних сплетеннях бічних шлуночків головного мозку. Гранульоми були представлені переважно макрофагами, в окремих гранульомах вторинні некрози в центрі. У тканині печінки гранульоми розташовані периваскулярно, що свідчить про гематогенне поширення збудника. Посмертне бактеріологічне дослідження крові, легенів, кишечника, печінки й селезінки виявило *Listeria monocytogenes*, *тип I*, у тканині легенів, у тонкому та товстому кишечнику.

Особливістю наведеного випадку стала принципова діагностична помилка при встановленні діагнозу: дитині не був встановлений сепсис.

Лістеріоз — це рідкісна інфекція, тому прижиттєво було складно запідозрити саме її. Лістеріоз у цієї дитини мав прогредієнтний перебіг з формуванням септичної форми. Можна припустити, що шлях та механізм зараження лістеріозом дитини був фекально-оральний, аліментарний, на це вказує те, що захворювання почалося з локального клінічного синдрому — ентероколіту (часта діарея) і вже надалі хвороба набула септичного характеру.

Треба відзначити, що дитина мешкала в сільському районі, родина тримала худобу. У той же час можна

припустити інтранатальний шлях зараження, тому що захворювання виникло у віці 4 місяців — це та сама вікова межа, коли можуть реалізовуватися захворювання з інтранатальним шляхом інфікування. Доведено, що у цей період у сироватці крові дітей спостерігається максимальне зменшення титру материнських антитіл до критично низького рівня.

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

Список літератури

1. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Листеріоз, статистика-2017.
2. Кареткина Г.Н. Листеріоз. Лечащий врач. 2009. № 9.

3. Красовский В.В., Васильев Н.В., Деркач Н.А., Похил С.И. Итоги пятилетнего изучения листериоза на Украине. Журн. микробиол. 2000. № 3. С. 80-85.

4. Покровский В.И. Инфекционные болезни. М.: Медицина, 1999. С. 291-296.

5. Родина Л.В., Маненкова Г.М., Тимошков В.В. Факторы и пути заражения листериозом населения Москвы. Эпидемиол. и инфекц. болезни. 2002. № 4. С. 48-50.

6. Тартаковский И.С. Листерии: роль в инфекционной патологии человека и лабораторная диагностика. Клин. микробиол. и антимикр. химиотер. 2000. № 2. С. 20-30.

7. Честнова Т.В. Диагностика листериоза у новорожденных. Эпидемиол. и инфекц. болезни. 2001. № 3. С. 45-47.

Отримано/Received 12.10.2021

Рецензовано/Revised 01.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 04.11.2021 ■

Information about authors

Liudmyla Shostakovych-Koretskaya, MD, PhD, Professor, Head of the Department of infectious diseases, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: dsmaifect@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-3637-8457>

I. Budayeva, MD, PhD, Assistant at the Department of infectious diseases, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: irina.repushka@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4899-4799>

Myroslava Nikolaichuk, MD, PhD, Assistant at the Department of infectious diseases, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: nk.miroslava@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9338-0772>

L.P. Shostakovych-Koretskaya, I.V. Budayeva, M.A. Nikolaichuk
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Listeriosis: the review of a problem, presentation of a clinical case of listeria sepsis in a 4-month child

Abstract. Listeriosis is an infectious disease caused by *Listeria monocytogenes* microorganisms. A human can catch an infection through fecal-oral, aerogenous, or transplacental route. The listeriosis incidence in Ukraine is sporadic, single cases are not related to each other. Listeriosis is characterized by a high rate of mortality and polymorphism of clinical manifestations. The symptoms of the disease are multiple-organ: damage to the central nervous system, septic symptoms, abortions, mastitis; listeriosis can also be subclinical. The disorders of the central nervous system are associated with

meningitis, meningoencephalitis, or brain abscess. The importance of the problem of diagnosis and treatment of listeriosis derived from the disease sporadicity, polymorphism of its manifestations, difficulties in etiological verification of the diagnosis. The case described is specific due to the diagnostic mistake: a child was not diagnosed with sepsis. Listeriosis in this child had a progressive course with sepsis development. Listeriosis is a rare infection, therefore it was difficult to suggest this particular infection intra vitam.

Keywords: listeriosis; listeria septicemia; septic shock

Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю "Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека", приуроченої до 125-річчя ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» та щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського (12–13 жовтня 2021 р., м. Київ, Україна)

Архипова М.^{1,2}, Рибалко С.²,
Старосила Д.², Завгородня С.³,
Науменко К.³, Дерябін О.²,
Пальчиковська Л.⁴, Платонов М.⁴,
Завелевич М.⁵

¹ Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут
імені Ігоря Сікорського», м. Київ, Україна

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

³ Інститут мікробіології та вірусології НАНУ
ім. Д.К. Заболотного, м. Київ, Україна

⁴ Інститут молекулярної біології та генетики
НАН України, м. Київ, Україна

⁵ Інститут експериментальної патології, онкології
та радіобіології НАН, м. Київ, Україна

**Визначення мішеней взаємодії
препарату протекфлазид
і його активних структур
із вірусом грипу**

Пошук молекулярних мішеней речовин, що мають протівірусну активність, у тому числі природного походження, є важливим для розробки нових протівірусних засобів, які можуть бути ефективними у боротьбі з різними вірусними інфекціями. Останнім часом у центрі уваги фармакологів і вірусологів є речовини, що забезпечують взаємодію з кількома мішенями.

Метою цього дослідження було встановлення мішеней взаємодії препарату протекфлазид і його біологічно активних речовин з вірусом грипу.

Матеріали та методи. Препарат протекфлазид містить флавоноїдні глікозиди, виділені з диких злаків *Des-*

champsia caespitosa L. (щучка дерниста), *Calamagrostis epigeios* L. (куничник наземний). Виділена мажорна фракція глікозильованого флавоноїду, яка представлена біологічно активною речовиною протекфлазиду (БАРп): [Tricin-7-O or 8-C glycoside] : [luteolin-7-O or 8-C glycoside] : [apigenin-7-O or 8-C glycoside] = (3 : 4 : 1) та синтезована подібна хімічна речовина БАРс. Молекулярні мішені взаємодії між препаратом протекфлазид, його біологічно активними речовинами та вірусом грипу аналізували в клітинах MDCK, інфікованих вірусом грипу, і культивували у присутності композиції препарату протекфлазид, його біологічно активних речовин або синтетичних флавоноїдних речовин. Для RT-PCR були розроблені праймери для генів PB2, PB1 та M1M2 вірусу грипу A/California/07/2009/H1N1 та праймер для гемаглютиніну вірусу грипу A/PR8. У вестерн-блотингу використовували поліклональні моноспецифічні антитіла проти вірусних білків PB1, PB2, PA, NP, M, NA, HA. Також було надано аналіз молекулярного докінгу.

Результати. Екстракти *Deschampsia caespitosa* L. та *Calamagrostis epigeios* L., що є основними компонентами препарату протекфлазид, ефективно пригнічують реплікацію вірусу грипу A-PR8 (CC50 — 1,8 мкг/мл, EC50 — 0,0034 мкг/мл, IS — 529,4 та CC50 — 5,5 мкг/мл, EC50 — 0,0275 мкг/мл, IS — 200 відповідно). Ефективним є також комплекс біологічно активних речовин, виділених зі складу протекфлазиду (CC50 — 240 мкг/мл, EC50 — 1,5 мкг/мл, IS — 160). Аналіз полімеразно-ланцюгової реакції вірусно-специфічної РНК з інфікованих вірусом грипу клітин, інкубованих з біологічно активними речовинами, виділеними з протекфлазиду, виявив модифікацію гена PB1 та зниження експресії рівня РНК M1M2 та PB2 генів. Вестерн-блот-аналіз продемонстрував, що в інфікованих вірусом грипу клітинах, інкубованих з біологічно активними речовинами, виділеними з протекфлазиду, полімеразний білок

PB1 та нейрамінідаза не виявляються при зниженні рівня білків M і PB2. З'єднання з активним центром нейрамінідази та змодельованим PB2-зв'язуючим доменом полімеразі вірусу грипу довело, що активні структури протектазиду можуть ефективно зв'язуватися з цими сайтами.

Висновки. Біологічно активні флавоноїдні сполуки протектазиду та синтетичні флавоноїдні сполуки могли б ефективно взаємодіяти з кількома мішенями вірусу грипу, зокрема з нейрамінідазою та полімеразними білками PB1 та PB2, забезпечуючи багатоцільову інгібуючу дію на реплікацію вірусу грипу.

Архипова М.А.^{1,2}, Галкін О.Ю.¹,
Луценко Т.М.¹, Старосила Д.Б.²,
Рибалко С.Л.², Дерябін О.М.²,
Васильченко О.В.³

¹ Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут

імені Ігоря Сікорського», м. Київ, Україна
² ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л.В. Громашевського НАМН України»,
м. Київ, Україна

³ Інститут молекулярної біології та генетики
НАН України, м. Київ, Україна

Антивірусна активність та механізми антивірусної дії препарату тазалок

Незважаючи на наявність ефективних вакцин, коронавірусна інфекція COVID-19 та її лікування залишаються однією з першочергових проблем громадського здоров'я у світі. Проте інші вірусні захворювання продовжують циркулювати серед населення, хоча увага до них дещо знизилась на тлі пандемії COVID-19. Тому пошук препаратів із антивірусною дією ведеться насамперед до неконтрольованих вірусних інфекцій, таких як герпес, гепатити, коронавіруси, грип, на моделях самих вірусів та їх сурогатних моделей.

Тазалок® — лікарський рослинний препарат, що зареєстрований в Україні до використання в медичній гінекологічній практиці (код АТС G02CX, реєстраційне посвідчення UA/8499/01/01). Він являє собою спиртовий екстракт суміші сировини шести лікарських офіційних рослин і тих, що використовуються в народній медицині, — лабазнику шестипелюсткового, петрушки кучерявої, селери звичайної, підмареннику справжнього, льонку звичайного та нагідок лікарських.

Біологічно активні речовини препарату тазалок за своєю структурою подібні до ендогенного естрогену, але не проявляють естрогеноподібної активності. Тому тазалок має селективну антиестрогенну активність, нормалізує дисбаланс гонадотропних гормонів і другу (лютеїнову) фазу менструального циклу.

Результати численних наукових досліджень підтверджують, що фенольні сполуки, які містяться у високих концентраціях у сировині тазалоку, зокрема фенольні кислоти (галова кислота, елагова та саліци-

лова кислоти), флавоноїди (кверцетин, рутин, апігенінкемпферол, катехін, епікатехін та їх похідні), як і інші поліфеноли, здатні інгібувати, а в деяких випадках, навпаки, стимулювати велику кількість ферментів і ферментних систем. Ці ензими беруть участь у реакціях, що регулюють ділення і проліферацію клітин, агрегацію тромбоцитів, детоксикацію, запалювальну та імунну відповідь. Вони мають антиоксидантну, антиканцерогенну, імуномодулюючу дію, позитивно впливають на гемостаз.

Предметом даного дослідження був відбір модельних вірусів з метою виявлення ефекту пригнічення репродукції вірусів в дослідних *in vitro* та подальші поглиблені дослідження антивірусної дії препарату тазалок у дослідних *in vivo* на обраній моделі. У зв'язку з тим, що антивірусна дія препаратів здійснюється із залученням системи інтерферону та впливу на ферментну систему синтезу РНК та ДНК, була досліджена інтерферон-індукуюча активність препарату тазалок і його вплив на синтез РНК та ДНК.

Проведені дослідження антивірусної активності спиртового розчину препарату тазалок в експериментальних моделях вірусів герпесу, сурогатного вірусу гепатиту С (ВБВД) та коронавірусу ТГС *in vitro* виявили високу антивірусну активність до всіх досліджуваних вірусів.

Було показано, що розчин препарату тазалок є активним інгібітором репродукції вірусів герпесу (EC50 — 1 : 6400, IS — 80), ВБВД (EC50 — 1 : 6400, IS — 160) та коронавірусу ТГС (EC50 — 1 : 3200, IS — 160).

На моделі генітального герпесу самців морських свиней було показано, що розчин препарату тазалок в розведенні 1 : 100 при комбінованій схемі введення (*per os* + аплікація препарату на ранову поверхню) затримує початок розвитку перших симптомів і скорочує час розвитку хвороби, індекс лікувальної дії препарату тазалок знаходиться на рівні референтного антигерпетичного препарату віролекс (54,49; 56 % відповідно). Механізм антигерпетичної дії препарату тазалок здійснюється за рахунок індукції ІФН-α та ІФН-γ, інгібіції синтезу РНК та ДНК.

Балко О.І., Балко О.Б., Авдеева Л.В.

Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного
НАН України, м. Київ, Україна

Взаємодія систем кворум сенсінг і бактеріоциногенії у *Pseudomonas aeruginosa*

Зростання частоти виявлення серед *Pseudomonas aeruginosa* штамів із множинною антибіотикорезистентністю вказує на необхідність впровадження в клінічну практику нових антимікробних речовин або зміну стратегії впливу на дані патогени. Відомо, що *P.aeruginosa* здатні продукувати бактеріоцини (піоцини), висока кілерна активність яких щодо близько-споріднених штамів показана в багатьох дослідженнях. Пошук засобів регуляції комунікативних систем бакте-

рій (кворум сенсінг) розглядають як одну з альтернативних стратегій впливу на патогенні мікроорганізми. Вважається, що бактеріоцини можуть брати участь у взаємодії із системами кворум сенсінгу. У *P.aeruginosa* описано 4 системи кворум сенсінгу: *LasI/R*, *RhlI/R*, *PqsABCDH/R* і *IQS*. При їх функціонуванні існує чітка ієрархія — контролюючи роль виконує система *LasI/R*, тоді як інші залежать від неї та активуються за певних умов. Взаємозв'язок між кворум сенсінг і бактеріоциногенією залишається недослідженим.

Метою даної роботи було дослідити можливість взаємодії між системами кворум сенсінгу і бактеріоциногенії у *Pseudomonas aeruginosa*.

Матеріали та методи. Як об'єкт для дослідження застосовували культуру високоактивного штаму-продуцента бактеріоцинів *P.aeruginosa* УКМ В-333. Моделювання впливу кворум сенсінгу здійснювали за допомогою сигнальних молекул основної регуляторної системи *LasI/R* — N-(3-оксодеканойл)-гомосерин лактонів (3-охо- C_{12} -HSL). Перевірку впливу сигнальних молекул на титр мікроорганізмів визначали через внесення у культуральну суспензію *P.aeruginosa* УКМ В-333 (10^6 КУО/мл) 3-охо- C_{12} -HSL до кінцевих концентрацій 1–1000 мкМ/мл, після чого проводили культивування при 37 °С протягом 24 год і погодинно відбирали матеріал для визначення концентрації бактерій. Отримані показники виражали в КУО/мл. Як тест-культури для визначення антимікробної активності 3-охо- C_{12} -HSL використовували продуцент бактеріоцинів *P.aeruginosa* УКМ В-333, типовий штам *P.aeruginosa* УКМ В-1, а також чутливі культури *P.aeruginosa* УКМ В-3 і УКМ В-10. Для цього на верхній агар із відповідною культурою наносили по 5 мкл 3-охо- C_{12} -HSL у концентраціях 1–100 мкМ/мл і культивували 24 год при 37 °С. Поява зон затримки росту свідчила про наявність антимікробної активності у досліджуваних речовин. Як контроль у даному експерименті застосовували 96% етиловий спирт та 0,85% водний розчин хлориду натрію (ФР). Індукцію бактеріоцинів здійснювали за допомогою внесення в суспензії *P.aeruginosa* УКМ В-333 (10^8 КУО/мл) 3-охо- C_{12} -HSL до кінцевих концентрацій 0,1–100 мкМ/мл. Отримані супернатанти перевіряли на наявність килерної активності методом двошарового агару на чутливих культурах *P.aeruginosa* УКМ В-3 і УКМ В-10. Активність бактеріоцинів у складі супернатантів перераховували на ОА/мл і порівнювали із показниками у контролях — супернатантах, індукованих внесенням налідиксової кислоти (100 мкг/мл) і ФР.

Результати. Внесення молекул 3-охо- C_{12} -HSL до кінцевої концентрації 1–10 мкМ/мл у рідку культуру штаму-продуцента бактеріоцинів *P.aeruginosa* УКМ В-333 призводило до підвищення титру клітин у дослідному зразку в 1,5 раза на 1 год культивування і наступного зниження в 1,8 раза на 5 год порівняно із контролем. Додавання молекул 3-охо- C_{12} -HSL до концентрації 100–1000 мкМ/мл не змінювало концентрації клітин у суспензії на 1 год, проте спричиняло зниження їх титру у 2,5–3 рази на 3 год культивування. Встановлено, що молекули 3-охо- C_{12} -HSL не виявляли

антимікробної активності щодо досліджених штамів *P.aeruginosa*: високоактивного продуцента бактеріоцинів УКМ В-333, референтного штаму УКМ В-1, а також чутливих культур УКМ В-3 і УКМ В-10. Однак сумісне використання 3-охо- C_{12} -HSL у концентрації 1 мкМ/мл — 10 мМ/мл та антибактеріального засобу (етилового спирту) посилювало активність останнього в 2 рази, а при концентрації 3-охо- C_{12} -HSL 100 мМ/мл — у 4 рази щодо усіх досліджених штамів. В результаті було зроблено припущення, що виявлене зниження титрів мікроорганізмів обумовлене індукцією бактеріоцинів. Для підтвердження даного припущення молекули 3-охо- C_{12} -HSL вносили в суспензію культури продуцента бактеріоцинів УКМ В-333 до кінцевої концентрації 100 нМ/мл — 10 мкМ/мл. Це призводило до двократного зростання активності індукованих піоцинів порівняно з контролем. При подальшому підвищенні в суспензії концентрації молекул 3-охо- C_{12} -HSL до 100 мкМ/мл — 1 мМ/мл показники активності піоцинів не підвищувались, а збігалися з такими у контрольних зразках. Наведене підтверджує припущення про можливість регуляції інтенсивності виділення бактеріоцинів молекулами 3-охо- C_{12} -HSL, однак вказує на опосередкований характер даного впливу. З'ясування механізмів виявленої залежності потребує проведення подальших досліджень і визначення рівнів експресії наявних у штаму *P.aeruginosa* УКМ В-333 генів піоцинів, а також генів сигнальних молекул інших систем кворум сенсінгу.

Висновки. Між системою кворум сенсінгу *LasI/R* і бактеріоциногенією *Pseudomonas aeruginosa* існує взаємодія, яка проявляється в опосередкованому впливі N-(3-оксодеканойл)-гомосерин лактонів на виділення бактеріоцинів.

Бек Н.Г., Малова О.С.

Науково-дослідний інститут епідеміології і гігієни
Львівського національного медичного університету
ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

Нормативно-методичне забезпечення біологічної безпеки в лабораторіях України

Початок ХХІ сторіччя ознаменувався появою низки нових збудників емерджентних інфекцій, що викликало серйозне занепокоєння у світовій спільноті, оскільки призвело до надзвичайної епідемічної ситуації і чисельних смертельних випадків серед населення. Особливу увагу привернули до себе захворювання, етіологічними чинниками яких є коронавіруси. Це тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS), близькосхідний респіраторний синдром (MERS) і виявлена в кінці 2019 року коронавірусна пневмонія (COVID-19), викликана новим типом коронавірусу, який отримав в середині лютого 2020 р. назву SARS-CoV-2.

Поява у 2019 році нового вірусу з групи SARS показала, що більшість країн не були готові до пандемії. Для роботи з таким вірусом бракувало не тільки лабо-

раторій необхідного рівня біологічного захисту, але й фахівців, які вміють працювати з особливо небезпечними патогенами. В Україні функціонує близько 3 тис. мікробіологічних лабораторій, які займаються ідентифікацією та індикацією збудників інфекційних захворювань. На сучасному етапі більшість цих лабораторій потребує оновлення обладнання та модернізації до міжнародних стандартів. Дотримання вимог біологічної безпеки в таких установах є ключовим в протидії поширенню біологічних загроз.

Метою нашої роботи було проведення аналізу сучасного стану нормативно-методичного забезпечення біологічної безпеки в лабораторіях України та за кордоном.

Матеріали та методи. Нормативно-правові акти України, присвячені створенню безпечних умов при роботі з біологічними патогенними агентами, міжнародні рекомендації, доповіді Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ).

Результати. В Україні діяльність лабораторій мікробіологічного профілю регламентується ДСП 9.9.5.-080-2002 «Правила влаштування і безпеки роботи в лабораторіях (відділах, відділеннях) мікробіологічного профілю», ДСП 9.9.5.035-1999 «Безпека роботи з мікроорганізмами I–II груп патогенності» і ДСанПіН 9.9.5-153-2008 «Організація роботи лабораторій при дослідженні матеріалу, що містить біологічні патогенні агенти I–IV груп патогенності молекулярно-генетичними методами». У цих нормативних документах подані вимоги до організації роботи і протиепідемічного режиму в лабораторіях при дослідженні бактерій і вірусів різних груп патогенності. Однак класифікація біологічних патогенних агентів в Україні не переглядалась з радянських часів і не відповідає міжнародній, за якою класифікують і рівні біологічної безпеки, які повинні бути створені в лабораторії для роботи з тим чи іншим збудником інфекційного захворювання. У наведених нормативних актах відсутні рекомендації щодо запровадження в лабораторіях політики біологічної безпеки і спеціального навчання персоналу. Загальновизнаним міжнародним стандартом в галузі лабораторної біологічної безпеки є *Laboratory biosafety manual* — практичне керівництво щодо біологічної безпеки в лабораторних умовах, видане ВООЗ у 2004 р. У кінці 2020 року ВООЗ випустила четверте видання даного документу, яке відображає сучасні тенденції в сфері біобезпеки і необхідність «закрити прогалини», які розкрила пандемія коронавірусної інфекції COVID-19. Дане керівництво підготовлено на основі найновіших наукових даних і ризик-орієнтованого підходу. У ньому наведені різноманітні аспекти практичного забезпечення і підтримки біобезпеки в усіх країнах з акцентом на оптимізацію ресурсів і забезпечення рівноправного доступу до лабораторних послуг з паралельним запобіганням загрозам у сфері біобезпеки. Ще одним важливим міжнародним документом у сфері протидії біологічним загрозам є *Управління біологічними ризиками* — керівництво з біологічного захисту лабораторії, видане ВООЗ у 2006 р. В цьому документі подана нова концепція і підхід до управління біологічними ризиками, що охоплює біобезпеку, лабораторний біозахист та етичну

відповідальність персоналу. Згідно з наведеними вище керівництвами, у кожній лабораторії повинна бути впроваджена політика управління біологічними ризиками, повинно бути розроблено керівництво з біологічної безпеки, інструкції з біозахисту і реагування на надзвичайні ситуації, програми навчання й оцінки компетентності персоналу, а також стандартні операційні процедури для всіх лабораторних процесів. Дотримання лабораторними установами норм і стандартів з біологічної безпеки повинно контролюватись і підтримуватись на державному рівні. У більшості країн Європи розроблені національні програми, регламенти і настанови з біологічної безпеки. В Україні цей процес тільки починається — у 2019 р. Урядом було схвалено Стратегію забезпечення біологічної безпеки та біологічного захисту за принципом «Єдине здоров'я» на період до 2025 р. та затверджено план заходів щодо її реалізації.

Висновки. Враховуючи актуальність проблеми емергентних інфекцій і важливу роль, яку відіграють лабораторії мікробіологічного профілю в боротьбі з поширенням нових небезпечних патогенів, слід переглянути національне законодавство України, що стосується лабораторної служби, і гармонізувати його з міжнародними стандартами в галузі біобезпеки і біозахисту.

Берегова О.О.¹, Бочко В.Г.¹, Матюшин С.І.²

¹ ДУ «Донецький обласний центр контролю та профілактики хвороб МОЗ України», м. Краматорськ, Україна

² КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 2» Краматорської міської ради, м. Краматорськ, Україна

Епідемічне значення носійства патогенного стафілококу, проблеми діагностики та санації носіїв

Нині стафілококова інфекція залишається однією з найбільш поширених і наносить значні соціальний та економічний збитки суспільству. З усіх видів стафілококів найбільш значущим у патології людини є *Staphylococcus aureus*, важливу роль в поширенні якого відіграє назофарингеальне носійство людини. Питання визначення діагнозу хронічного носійства стафілококу та ефективної санації мають велике епідеміологічне значення.

Матеріали та методи. Автори вивчили, проаналізували й узагальнили результати епідеміологічних і клінічних досліджень поширення патогенного стафілококу, зокрема, на підставі результатів епідеміологічного моніторингу в Донецькій області, визначення діагнозу носійства, методів санації, відповідні нормативні документи. Аналіз матеріалів проведений на підставі особистого практичного досвіду епідеміологічної та клінічної роботи.

Результати. Епідеміологічні дослідження низки авторів засвідчують, що значна кількість населення є носіями ентеротоксигенного стафілококу (*S.aureus*),

за даними окремих авторів — до 50–90 % (за результатами раптових обстежень працівників харчоблоків дитячих закладів оздоровлення та відпочинку Донецької області, які проводилися ДУ «Донецький обласний лабораторний центр МОЗ України» в 2018–2021 рр. з метою епідеміологічного моніторингу, питома вага осіб з наявністю патогенного стафілококу встановлена на рівні 14–20 %). Високий рівень має термінове, транзиторне безсимптомне носійство збудника здоровими людьми (за даними авторів — до 30–90 %), тривале назофарингеальне бактеріоносійство відзначається, за даними авторів, лише у 20–30 % людей. За даними окремих авторів, не всі штами *S.aureus* здатні виробляти фактори вірулентності, питома вага продуцентів ентеротоксину серед золотистих стафілококів становить, за результатами досліджень, від 24 до 53 %. Тому визначення хронічного бактеріоносійства стафілококу та його ефективна санація має велике епідемічне та клінічне значення. Але професійні матеріали для детального аналізу результатів мікробіологічних досліджень і трактовки видового складу мікробіоценозу ЛОР-органів, лабораторні критерії резистентності стафілококів на сьогодні в Україні відсутні. Відсутні і методичні рекомендації або клінічний протокол щодо санації хронічного стафілококового бактеріоносійства, на сьогодні тільки наказом МОЗ України від 04.04.2012 № 236 обумовлені засоби санації безсимптомного носійства стафілококу у медичного персоналу відділень хірургічного профілю, але рекомендується використовувати саме антимікробні препарати. У зв'язку з низкою запитань (визначення резистентності збудника до антимікробних препаратів, тривалість лабораторного аналізу, фінансові складові пацієнта, лікарні) клінічна мікробіологія в закладах охорони здоров'я первинної ланки використовується вкрай рідко, призначення терапії для санації носіїв стафілококу залежить від знань та досвіду практичних лікарів, антибактеріальні засоби локальної і системної дії призначаються в основному емпірично, що не може не сприяти зросту резистентності мікрофлори. Масове безконтрольне і частіше неграмотне, нераціональне застосування сучасних антибактеріальних препаратів і протизапальних засобів призвело до порушення природної біологічної рівноваги в мікробних асоціаціях, поширення метицилін-резистентних штамів золотистого стафілококу (MRSA) не тільки у навколишньому середовищі, але й у бактеріоносіїв. Це призводить до труднощів та нестійкості ерадикації стафілококу, формування хронічного безсимптомного носійства. Ця проблема стала однією з головних у медицині за останні роки. Сьогодні є великий запит на інші, не антибактеріальні способи санації, які мають високу деконтамінуючу активність, імуномодельючу дію та пролонгований ефект. Наша медицина має досвід санації носіїв *S.aureus* антисептичними засобами та фізичними факторами (мікроклімат спелеошахт, ультрафіолетові проміння). Сучасна медицина має дослідження результативного використання для назофарингеальної санації композиції ефірних олій, пробіотиків, магнітолазерної терапії, циклоферону, полівалентного стафілококового бактеріофага, фіто-

препаратів, санацію обов'язково необхідно проводити на тлі лікування хронічних захворювань для формування адекватної імунної відповіді людини на збудники. Щодо працівників окремих професій, виробництв і організацій, діяльність яких пов'язана з обслуговуванням населення і може призвести до поширення інфекційних хвороб, на законодавчому рівні в Україні остаточно не врегульовані питання щодо обмежувальних заходів відносно носіїв ентеротоксигенного стафілококу до проведення санації, крім працівників підприємств, що виробляють кондитерські вироби з кремом. У перелік протипоказань для роботи за вказаними професіями носійство патогенного стафілококу не включено (Наказ МОЗ України від 23.07.2002 № 280 щодо організації проведення обов'язкових медичних оглядів декретованого контингенту).

Висновки. Питання визначення діагнозу хронічного носійства стафілококу та ефективної санації мають велике епідеміологічне значення. В Україні залишаються остаточно невирішеними питання діагностики, диференціації, ефективної санації хронічного ентеротоксигенного стафілококового бактеріоносійства, необхідне оновлення, уніфікація відповідних нормативних документів на підставі вітчизняних і зарубіжних науково-практичних досліджень.

Біломеря Т.А.¹, Гончаренко В.І.¹, Бочко В.Г.¹, Слюсар Л.Р.², Глухова О.І.², Бушуєва О.В.¹

¹ ДУ «Донецький обласний центр контролю та профілактики хвороб Міністерства охорони здоров'я України», м. Краматорськ, Україна

² Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

Особливості епідемічного процесу грипу та гострих респіраторних інфекцій у Донецькій області в епідсезоні 2020–2021 років

Грип і гострі респіраторні інфекції (ГРІ) є найбільш поширеною групою інфекційних хвороб, актуальність якої обумовлюють високі показники захворюваності та смертності. У структурі смертності від інфекційних хвороб грип, ГРІ та пневмонії загалом займали перше або друге рангове місце в Україні ще до початку пандемії нової коронавірусної хвороби. З 01.01.2021 звітність щодо COVID-19 в країні здійснюється в межах загальної звітності щодо ГРІ. Захворюваність на COVID-19 не лише позначилася на збільшенні показників захворюваності на ГРІ в цілому, летальності та смертності, але й призвела до певних змін епідемічного процесу.

Метою роботи є вивчення епідеміологічних проявів грипу та ГРІ серед населення Донецької області в епідсезоні 2020–2021 років.

Матеріали та методи. Проведено епідеміологічний аналіз даних статистичної звітності (форми № 1, 2, 40-здоров), епідмоніторингу щодо захворюваності на грип, ГРІ та COVID-19, лабораторної діагностики цих інфекцій, виконання заходів профілактики у До-

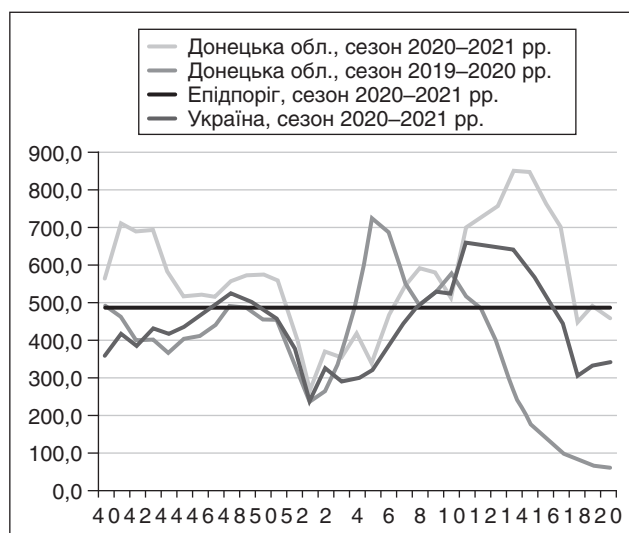


Рисунок 1. Захворюваність на грип та ГРІ у Донецькій області в епідеміях 2020–2021 та 2019–2020 рр. та в Україні (епідемія 2020–2021 рр.) у показниках на 100 тис. населення

нецькій області та на її адміністративних територіях у 2017–2021 роках та, зокрема, в епідемії 2020–2021 років. За допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel розраховані середні багаторічні, відносні показники, їх помилки, вірогідність різниці показників.

Результати. Починаючи з 2018 року в Донецькій області відзначається поступове зростання захворюваності на грип та ГРІ. Так, в епідемії 2018–2019 років (тобто з 40-го тижня 2018 р. по 20-й тиждень 2019 р.) вона зросла на 2,44 %, 2019–2020 рр. — на 1,2 %. В епідемії 2020–2021 рр., коли поряд із звичайними ГРІ все більшого поширення набував COVID-19, зростання становило 45,66 % ($p \leq 0,001$). У структурі ГРІ питома вага лабораторно підтверджених випадків COVID-19 становила 22,52 %. Імовірно, цей відсоток фактично був значно більшим, оскільки тестування на COVID-19 хворих з ознаками ГРІ з різних причин у 2020 р. здійснювалося не в повному обсязі. Захворюваність на грип та ГРІ в області у вказаному епідемії перевищувала її показник в Україні на 26,42 % та тривалий час була вищою за рівень епідемічного порогу (рис. 1). Перевищення епідемічного порогу відзначалося вже з 40-го тижня. Зростання захворюваності відбувалося двома хвилями: з 40-го по 51-й тижні 2020 р. (перевищення епідемічного порогу на 5,8–46,5 %) та з 7-го по 19-й тижні 2021 р. (перевищення на 1,5–75,3 %, крім 18-го тижня). Захворюваність досягла піку на 14-му тижні (показник 850 на 100 тис. нас., що відповідає високому рівню). Пікове значення на 17,5 % перевищило аналогічне у попередньому сезоні. На окремих адміністративних територіях захворюваність досягала 1458,6–1699,6 на 100 тис. населення, що відповідало дуже високому рівню. Перевищення епідемічного порогу було більш тривалим (24 тижні проти 10 у попередньому епідемії).

Значно нижчою була питома вага дітей серед захворювань: $36,44 \pm 0,13$ % проти $64,55 \pm 0,12$ %, показник їх захворюваності також був на 15,13 % нижчим, ніж у епідемії 2019–2020 рр. ($p \leq 0,001$). Питома

вага госпіталізованих становила $4,10 \pm 0,17$ %, із них $19,43 \pm 0,75$ % — діти до 17 років, тоді як у попередньому епідемії госпіталізовано $3,2 \pm 0,2$ % захворювань, із них $75,33 \pm 0,56$ % дітей. Летальність від грипу в області не зареєстрована (у попередньому епідемії був 1 летальний випадок, викликаний вірусом А (H1N1) пандемічний). Від COVID-19 протягом епідемії померло 1970 осіб (2,36 % захворювань на цю інфекцію та 0,51 % захворювань на ГРІ загалом), усі дорослі. Спостерігалася домінуюча циркуляція вірусу SARS-CoV-2. За даними досліджень, методом імуноферментного аналізу серед вірусів грипу переважав вірус грипу А (H1N1) сезонний (у попередньому сезоні — вірус грипу А (H1N1) пандемічний), але при дослідженні на грип 198 зразків від хворих на респіраторні інфекції методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР), проведеному у березні — квітні 2021 року з застосуванням експериментального мультиплексного набору AVT-Respiratory (м. Харків), результати були негативні. Передсезонна імунізація проти грипу на стан епідемії впливу не мала внаслідок її вкрай незначних обсягів (щеплено лише 0,3 % населення).

Висновки. Епідемія грипу та ГРІ у Донецькій області в епідемії 2020–2021 років мав низку особливостей, пов'язаних перш за все з широким поширенням нової коронавірусної хвороби. Для всебічного аналізу та оцінки епідемії необхідно оптимізувати вірусологічний моніторинг за циркуляцією вірусів грипу та інших респіраторних інфекцій із застосуванням сучасних лабораторних методів (зокрема, ПЛР).

Валентюк В.Й., Терещенко В.М.,
Зіновченко Т.М.

Маріупольська районна філія Державної установи «Донецький обласний центр контролю та профілактики хвороб Міністерства охорони здоров'я України», м. Маріуполь, Україна

Клініко-епідеміологічна характеристика захворюваності населення м. Маріуполя на сальмонельози в період карантинних заходів щодо коронавірусної хвороби COVID-19

Сальмонельози — гострі кишкові інфекційні захворювання, спричинені великою групою сальмонел, характеризуються різноманітною клінікою — від безсимптомного носійства до генералізованих форм.

Епідемічну загрозу для людей становлять близько 30 видів сальмонел. Серед них частіше всього зустрічаються такі види: *Salmonella enteritidis*, *Salmonella thiphymurium*, *Salmonella london*, *Salmonella heidelberg*, *Salmonella anatum*, *Salmonella newport*, *Salmonella derby*, *Salmonella reading*.

Джерелом інфекції є тварини, птахи та носії серед людей. Основне джерело інфекції — домашні птахи, особливо качки. Сальмонели знаходяться у м'ясі, внутрішніх органах, яйцях. У 96–98 % випадків захворювання на сальмонельоз пов'язане із споживанням інфікованої

Таблиця 1. Захворюваність на сальмонельоз у м. Маріуполі за 2018–2021 (6 місяців) роки

Показник	Рік			
	2018	2019	2020	2021 (6 міс.)
Кількість випадків/показник захворюваності (м. Маріуполь)	108/22,93	123/26,41	77/16,81	14/3,08
Кількість випадків/показник (область)	299/15,52	386/20,6	290/15,69	40/2,24
Відхилення від обласних показників (%)	47,72	28,22	7,17	37,4

їжі. Контактно-побутовий шлях зараження спостерігається серед людей похилого та раннього віку. Становить небезпеку також розсіювання з пилом висохлого інфікованого посліду та контакт з хворими птахами.

Захворюваність населення м. Маріуполя на сальмонельоз за останні 3,5 року має стійку тенденцію до зниження (табл. 1).

У 2020 році захворюваність на сальмонельоз у м. Маріуполі знизилася на 36,34 %. Серед захворілих майже 30 % (23 особи) — діти. Причому 10 із них віком від 1 до 4 років (43,5 %). На таке значне зниження захворюваності вплинули карантинні заходи щодо коронавірусної інфекції COVID-19, в результаті яких скоротилася медична допомога в цілому по всіх нозологіях, зросло самолікування, з порушенням проводиться диспансерне спостереження за перехворілими, скорочуються профілактичні медичні огляди, у тому числі лабораторні дослідження на сальмонельоз. Такий стан може призвести до спалахів цієї хвороби та збільшення хронічного носійства сальмонельозу, а подальше призвести до зростання захворюваності та посилення тяжкості клініки захворювання.

При опитуванні захворілих на сальмонельоз встановлено, що підвищення температури тіла до 39–40 °C та вище на початку захворювання відмічалось у 36 осіб (46,8 %). Тільки у 30 % хворих осіб пенсійного віку та у 65,21 % дітей відмічалися такі високі показники температури, що свідчить про зменшення імунної відповіді з віком. Профузне блювання та пронос на початку захворювання відмічалися у 63 осіб (81,8 %). Тільки у 65,2 % захворілих дітей та у 90 % осіб пенсійного віку відмічалися такі клінічні прояви. Це свідчить про низьку здатність дитячого організму до очищення від токсинів. Серед хворих — 5 дітей віком до 1 року. Усі діти знаходилися на змішаному та штучному вигодовуванні. У 3 випадках діти вживали домашні яйця та домашнє куряче м'ясо, у 2 — м'ясо індички, придбане у торговельній мережі. Серед захворілих були 4 дитини віком від 1 до 3 років, які вживали домашнє куряче м'ясо.

Імовірним фактором захворювання на сальмонельоз при проведенні обстеження осередків та опитуванні захворілих вважалися:

- яйце куряче (33 випадки; 42,9 %);
- м'ясо птиці, придбане у торговельній мережі, на ринках міста та у невідомих приватних осіб (24 випадки; 31,2 %);
- молоко та молочні вироби (8 випадків; 10,7 %);
- домашня та громадська кулінарія (10 випадків; 13 %);
- побутовий шлях передачі інфекції (2 випадки; 2,6 %).

Головними збудниками захворювання на сальмонельоз у більшості є *Salmonella enteritidis* (близько 60 %) та *Salmonella thiphymurium* (20–25 %). Інші види збудників сальмонельозу виявлялися у 15–20 % захворілих. Імовірним фактором захворювання у цих випадках в більшості своїй вважалося вживання харчових продуктів, виготовлених із м'яса та яєць домашньої птиці (кури, качки), козячого молока без термічної обробки, шаурми та свинячого м'яса невідомого походження.

Висновки. Захист від сальмонельозу потребує: постійного моніторингу якості продуктів тваринництва та птахівництва від місця вирощування тварин і птиць, підприємств з виготовлення сировини та напівфабрикатів, їх транспортування до об'єктів реалізації, особливо на ринках та у дитячих і закритих закладах; комплексної медичної допомоги, кваліфікованої діагностики, лікування, виявлення всіх задіяних осіб в епідемічному процесі, їх обстеження та диспансерного спостереження за перехворілими й контактними.

Валентюк В.Й., Терещенко В.М.,
Тосхопаран Т.К.

Маріупольська районна філія Державної установи «Донецький обласний центр контролю та профілактики хвороб Міністерства охорони здоров'я України», м. Маріуполь, Україна

Формування хронічного носійства сальмонельозу як наслідок порушення медичної допомоги хворим (на прикладі м. Маріуполя)

Сальмонельози — гострі кишкові інфекційні захворювання, спричинені великою групою сальмонел, які мають різноманітну клініку — від безсимптомного носійства до генералізованих форм. Джерелом інфекції є тварини, птахи та носії серед людей. Хронічне носійство сальмонельозу характеризується відсутністю клінічних симптомів захворювання при виділенні сальмонел з фекаліями, сечею, жовчю. Бактеріоносії виявляються активно при обстеженні працівників харчових підприємств, контактних осіб в осередках, при обстеженні осіб з хворобами шлунково-кишкового тракту (ШКТ) медичними закладами. Кількість виявлених носіїв сальмонельозу у медичних закладах та хворих на сальмонельоз наведена у табл. 1.

Співвідношення між виявленими випадками носійства сальмонельозу та кількістю випадків захворювання на сальмонельоз становить від 1 : 3,5 до 1 : 6,8. Питома вага носійства має тенденцію до збільшення.

Причинами такого стану можуть бути недоліки в якості діагностики, лікування, диспансерного спостереження, а в умовах пандемії коронавірусної інфекції COVID-19 — скорочення доступу до медичної допомоги, зменшення захисних сил у дітей та осіб похилого віку, пов'язане з погіршенням соціального життя.

При проведенні аналізу результатів обстеження осіб у нашому закладі встановлено, що найбільша кількість носіїв виявляється при активному обстеженні контактних осіб з осередків сальмонельозу (табл. 2). Привертає увагу те, що серед контактних осіб зростає відсоток носіїв. Але обсяги досліджень в осередках сальмонельозу катастрофічно скорочуються. Так, якщо у 2018 році у кожному осередку сальмонельозу в середньому обстежувалося 6–7 контактних осіб, у 2019 році — вже 3–4, то у 2020–2021 (6 міс.) роках — тільки 1–2 контактні особи. Така ситуація може бути пояснена зменшенням контактів у період карантинних заходів в умовах пандемії коронавірусної інфекції COVID-19, демографічними показниками (зменшення населення та кількості контактних осіб у родині), скороченням фінансування, штатів, особливо кабінетів інфекційних захворювань, лабораторій у медичних закладах.

При проведенні аналізу мікробного пейзажу виділених збудників від хворих на сальмонельоз та носіїв цієї інфекції за 2018–2021 (6 міс.) роки встановлено, що в своїй більшості як збудниками хвороби, так і носійства сальмонельозу є *Salmonella enteritidis* — 74,1 та 65,7 % відповідно, *Salmonella thiphymurium* — 16,8 та 15,6 % відповідно. Фактично кількість носіїв цих збудників пропорційна захворюванням. Інші же види сальмонел, такі як *Salmonella london*, *Salmonella heidelberg*, *Salmonella anatum*, *Salmonella newport*, *Salmonella derby*, *Salmonella reading* (які виявлені у хворих, які вживають продукти домашнього та імпортного походження), є збудниками при носійстві у 18,8 % хворих, тоді як при захворюванні — лише у 9 %. Це питання потребує подальшого вивчення.

Висновки. Сальмонельози залишаються загрозливою інфекційною хворобою з тяжкою клінікою та наслідками для здоров'я людини, яка потребує постійного спеціального моніторингу факторів, що сприяють поширенню цієї хвороби, у тому числі у частині забезпечення якості у першу чергу харчових продуктів птахівництва, та профілактикою формування хронічного носійства. Формування носійства сальмонельозу серед людей не залежить від виду збудника, але має тенден-

Таблиця 1. Захворювання на сальмонельоз і носійство

Кількість випадків	Рік			
	2018	2019	2020	2021 (6 міс.)
Носіїв сальмонельозу	30	18	12	4
Сальмонельозу	108	123	77	14
Питома вага носійства (%)	27,8	14,6	15,6	28,6

Таблиця 2. Активне виявлення носіїв сальмонельозу лабораторією Маріупольської районної філії

Рік	Обстеження		
	Випадки	Виявлено	%
Профогляди декретованих контингентів			
2018	9864	3	0,03
2019	9829	1	0,01
2020	857	0	0
2021 (6 міс.)	529	0	0
Діагностичні обстеження при патології ШКТ			
2018	670	0	0
2019	717	0	0
2020	312	0	0
2021 (6 міс.)	50	0	0
Контактні в осередках сальмонельозу			
2018	723	6	0,86
2019	395	2	0,51
2020	179	3	1,7
2021 (6 міс.)	15	1	6,7
Усього			
2018	11257	9	0,08
2019	10941	3	0,02
2020	1348	3	0,22
2021 (6 міс.)	594	1	0,17

цію до збільшення питомої ваги від кількості захворювання у зв'язку з недоліками при наданні медичної допомоги та відсутності необхідного диспансерного нагляду за перехворілими.

T. Vasylyeva¹, A. Yakovleva², G. Kovalenko³, L. Meredith³, L. Kotlyk⁴, G. Kolodyazeva⁴, G. Podolina⁴, S. Chernyavskaya⁴

¹ Division of Infectious Diseases and Global Public Health, University of California San Diego, CA, USA

² Medical Sciences Division, University of Oxford, Oxford, UK

³ Division of Virology, Department of Pathology, University of Cambridge, Cambridge, UK

⁴ Odessa Regional Virology Laboratory, Odessa, Ukraine

Chronic viral infections in internally displaced people who inject drugs in Odessa, Ukraine

Internally displaced people (IDPs) often have higher burden of otherwise preventable and controllable infectious diseases. As of 2021, over 1.4 million people in Ukraine have been internally displaced due to the military conflict in the Donbass region. At the same time, Ukraine has a high prevalence of injection drug use (IDU) that is leading Ukraine to be one of the 5 countries that accounts for 80 % of total global HCV infections. We assessed the feasibility of HCV genetic sequencing with the portable technology MinION from Nanopore and subsequent phylodynamic analysis to estimate timing of viral transmission events relative to the time of IDPs migration. We generated the first partial and near full length genome (NFLG) HCV sequences from Ukraine and described HCV transmission dynamics in internally-displaced people who inject drugs (IDPWID) currently residing in Odessa, Ukraine.

Materials and methods. We used respondent-driven sampling (RDS) techniques to recruit IDPWID in Odessa, Ukraine, in June — September 2020. All participants were interviewed about their socio-demographic characteristics and their migration experience and screened for HIV and HCV by rapid tests. Whole blood samples were collected from all participants; serum was isolated at the Odessa Regional Virology Laboratory and stored at -80°C . We used the ARTIC Network nCoV-2019 Sequencing Protocol V3 LoCost that employs MinION from Nanopore technology to sequence HCV. For each identified HCV subtype, all resulting consensus genome HCV sequences were aligned using the Muscle algorithm in AL iView. RaxML was then used to reconstruct maximum likelihood (ML) phylogenetic trees for each subtype under a general time-reversible nucleotide substitution model with gamma-distributed rate-variation among sites (GTR + G). We used Cluster Picker to identify possible transmission clusters defined as clades with $> 90\%$ bootstrap support and within-clades genetic distance $< 3\%$. We used Beast 1.10.4 to perform molecular clock analyses and reconstruct population growth history for each of the identified HCV subtypes and transmission clusters.

Results. 164 IDPWID were recruited: 81 % male, 73 % completed secondary or higher education, 47 % were single, and 54 % arrived in Odessa between 2014–2015. Rapid testing identified prevalence of HIV, HCV and HIV/HCV coinfection of 39; 67.7, and 31.1 %, respectively. Of those testing HIV-positive in our study, 43.8 % were newly diagnosed. We obtained 57 partial or NFLG HCV sequences across genotypes 1a ($n = 14$), 1b ($n = 23$), and 3a ($n = 20$) from our 164 samples (34.8 %). We identified three, four, and one potential transmission clusters (5 clusters of 2 sequences, and 2 clusters of 3 sequences) on the subtype 1a, 1b, and 3a phylogenetic trees, respectively. Phylodynamic analysis showed that the time of most recent common ancestor (TMRCA) was in 1958 (95 Highest Posterior Density (HPD) 1915–1990), 1949 (1897–1983), and 1955 (1907–1992) for subtypes 1a, 1b, and 3a, respectively. The TMRCA for all subtype 1a clusters, subtype 1b cluster 3, and the 3a cluster dated pre-conflict and were estimated to be between 1987 and 2013, unlikely indicating a recent transmission event. Three of the subtype 1b clusters were more recent: TMRCA for cluster 1, 2, and 4 were estimated to be in November 2011 (May 2005 — April 2016), May 2018 (August 2016 — October 2019), and December 2017 (October 2015 — May 2019), respectively.

Conclusions. We demonstrate that HCV genetic sequencing with the portable technology MinION from Nanopore is feasible and that molecular clock analysis allows us to estimate timing of viral transmission events in a population of IDPWID relative to the time of their migration. We show evidence that HCV transmission events are likely to occur soon after arrival to the host region. We also show evidence of HCV infection with 1a (25 %), 1b (40 %), and 3a (35 %) genotypes within IDPWID in Odessa, Ukraine, which is similar to what has been reported in the general population in Ukraine. Increased monitoring and understanding of the dynamics of infectious disease transmission networks, is a crucial step in the development of effective interventions for IDPWID.

*Винник Н.П.¹, Задорожна В.І.¹,
Винник С.А.², Фірсова О.Д.³*

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

² Національний університет охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

³ Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, ННІ публічного управління та державної служби, м. Київ, Україна

Етичні аспекти кампанії вакцинації проти COVID-19 в Україні під час пандемії

Уже другий рік поспіль весь світ живе у стані боротьби з COVID-19, інфекційної хвороби, що викликана новим коронавірусом SARS-CoV-2. Швидке поширення хвороби, висока сприйнятливості населення до нового збудника, тяжкість перебігу з високою ле-

тальністю, особливо серед осіб віком старше 60 років та осіб із супутньою патологією, відсутність специфічної етіотропної терапії та відсутність на початку епідемії засобів попередження інфекції, зокрема вакцин, — сукупність цих чинників спричинила параліч активного суспільного життя багатьох країн світу зі стагнацією економіки, у тому числі й України. Вакцинація є одним із найбільш дієвих заходів впливу на епідемічний процес інфекційних хвороб. При тривалому постійному застосуванні та формуванні високого рівня колективного імунітету (показники якого можуть відрізнятися при різних інфекціях) вакцинація здатна досягти контролю над деякими з них. Для COVID-19, безпрецедентної за своїми масштабами емерджентної інфекції, масова вакцинація в країнах почала впроваджуватися з 8 грудня 2020 р., коли 90-річній Маргарет Кінан зробили перше щеплення від COVID-19 в рамках програми масової вакцинації у Великій Британії. Цей день уже увійшов в історію як переломний етап у боротьбі з пандемією COVID-19 — розпочата масова вакцинація у Великій Британії. А 24 лютого 2021 р. аналогічна подія відбулася в Україні — розпочалася вакцинація відповідно до затвердженого плану вакцинації населення проти COVID-19.

Мета роботи: проаналізувати етичні аспекти та нормативно-правові засади організації та проведення кампанії вакцинації проти COVID-19 в Україні.

Матеріали та методи. На підставі вивчення нормативно-правових актів та застосування методів систематизації, зіставлення й прогнозування було проаналізовано основні біоетичні та правові питання організації вакцинації проти COVID-19 в Україні.

Результати. Наказом МОЗ України № 3018 від 24.12.2020 р. була затверджена Дорожня карта з впровадження вакцини від гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, і проведення масової вакцинації у відповідь на пандемію COVID-19 в Україні у 2021–2022 роках, згідно з якою повинно бути охоплено вакцинацією не менше 50 % населення України (20 866 390 осіб). Також, відповідно до Указу Президента України від 3 квітня 2021 р. № 139 «Про рішення Ради національної безпеки і оборони України від 2 квітня 2021 року «Щодо Національного плану вакцинопрофілактики гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, до кінця 2021 року», розпорядження Кабінету Міністрів України від 12 квітня 2021 р. № 340 затверджено Національний план вакцинопрофілактики гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, на період до 31 грудня 2021 року. Цим планом вже визначається необхідність забезпечення до 31 грудня 2021 р. охоплення вакцинацією більшої частини дорослого населення для формування колективного імунітету до COVID-19, а саме 23 939 194 осіб, що, за даними Державної служби статистики України, становить 70 % населення віком 18 років та старше. Слід зазначити, що для всіх вакцин, що вже використовуються в багатьох країнах світу та в Україні з метою профілактики COVID-19, ще не закінчено всі стадії клінічних досліджень, і тому вони

мають дозвіл відповідних регуляторних органів на екстрене використання. Враховуючи це, вакцинацію проти COVID-19 в Україні визнано добровільною для всіх груп населення та професійних груп. Добровільність вакцинації від COVID-19 рекомендувалася та підтримується міжнародними правовими організаціями та ВООЗ. Зауважимо, що на момент затвердження Національного плану не було достатньої кількості вакцин для всіх бажаючих вакцинуватися, що значно обмежило доступність вакцинації, і цей фактор теж певним чином вплинув на прийняття урядового рішення про добровільність у вакцинації проти COVID-19. На фоні дефіциту вакцин, щоб провакцинуватися поза черги, яка визначена планом вакцинації, було організовано вакцинацію так званими залишковими дозами громадських діячів, блогерів, політичних діячів. Так, черговим Наказом МОЗ були створені винятки з правил. Не обгрунтованим на той час було і те, що наполегливо рекомендували проходити повний курс вакцинації (дві дози) тим, хто був у цільовій групі за планом і мав підтвердження перенесеного COVID-19, оскільки вже в лютому 2021 р. були наукові публікації щодо ефективності однієї (бустерної дози) у перехворілих. Ситуація з дефіцитом вакцин в Україні проти COVID-19 змінилася наприкінці літа 2021 р., і вже на 29.09.2021 р. підготовлений Наказ МОЗ України «Про затвердження Переліку професій, виробництв та організацій, працівники яких підлягають обов'язковим профілактичним щепленням», посилаючись на статтю 10 Основ законодавства України про охорону здоров'я, статтю 12 Закону України «Про захист населення від інфекційних хвороб», пункту 8 Положення про Міністерство охорони здоров'я України, Постанову Кабінету Міністрів України від 25.03.2015 р. № 267 (у редакції Постанови Кабінету Міністрів України від 24.01.2020 р. № 90), та з метою забезпечення епідемічного благополуччя населення України, попередження інфекцій, керованих засобами специфічної профілактики. До переліку професій, виробництв та організацій, працівники яких підлягають обов'язковим профілактичним щепленням проти COVID-19, на період дії карантину підлягають працівники центральних органів виконавчої влади та їх територіальних підрозділів, місцевих державних адміністрацій, закладів вищої, післядипломної, професійної (професійно-технічної), загальної середньої, у тому числі спеціальних, дошкільної, позашкільної освіти, закладів спеціалізованої освіти та наукових установ незалежно від типу та форми власності. Пропонується роботодавцям в обов'язковому порядку відсторонити невакцинованих працівників від роботи із збереженням місця без збереження зарплати на весь період карантину. Міністерство юстиції ще не надало оцінки цьому нормативно-правовому акту, без якого наказ не має юридичної сили, а на місцях уже почалося його «виконання». Відповідно до Постанови Кабінету Міністрів № 797 від 28.07.2021 р. (зі змінами від 13.09.2021 р. № 954) запроваджено Сертифікат, що підтверджує вакцинацію від COVID-19, негативний результат тестування або одужання особи від зазначеної хвороби. До цього Сертифікату теж є низка запитань,

виходячи з етичних та правових норм. Вакцинація дозволяє Сертифікату бути дійсному 365 днів, а зафіксоване одужання після захворювання — тільки 180 днів. Можливість робити тестування за власні кошти, котре дійсне лише 72 години, пересічним громадянам не під силу. Наступним рішенням, що дасть можливість працювати та заробляти на життя, може бути тільки вакцинація, якщо людина не хворіла. Етична сторона такого рішення дуже гостра. Постає питання, чому вакцинована людина знаходиться в пріоритетнішому становищі порівняно з перехворілим. На сьогодні достатньо наукових досліджень, що підтверджують наявність гуморального захисту (титри антитіл, що виявляються) у перехворілих більше 12 місяців. Тривалість поствакцинального імунітету на сьогодні вивчається, тому змінюються схеми в сторону збільшення доз. Тут чітко прослідковуються подвійні стандарти: добровільно, але обов'язково, що практично виключає право вибору людини. Ще одна ключова проблема під час масового використання вакцин проти COVID-19 — це III та IV фази клінічних досліджень. Оскільки безпековий рівень та ефективність вакцини проти COVID-19 досі вивчаються, то дуже важливо, щоб в країнах, де вони використовуються, був відповідний нагляд із фіксацією всіх несприятливих подій після імунізації. Доступні дані ефективності одних і тих самих вакцин в різних країнах різняться, так само різняться і безпековий профіль. Усе залежить від виду вакцин та чутливості фармакологічного нагляду в країні. Тому важливо постійно як проводити моніторинг оцінки ефективності вакцинації, що надається країнами, де масово проводиться вакцинація, так і вивчати безпековий рівень вакцин, оскільки дані досє вакцин, що подавали регуляторним органам країн для прийняття рішення щодо використання їх у надзвичайних умовах, неповні, адже всі дослідження проводилися у стислі терміни. Щоб посилити прихильність населення України до вакцинації проти COVID-19, була затверджена Постанова № 371 Кабінету Міністрів України від 31.03.2021 р. «Про деякі питання державної компенсації шкоди, пов'язаної з ускладненнями, що можуть виникнути після вакцинації від гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2». Однак на сьогодні залишається незрозумілим механізм її реалізації, адже немає жодних офіційних даних щодо страхових виплат, пов'язаних з вакцинацією проти COVID-19.

Висновки. Вакцинація проти COVID-19 має проводитися на добровільних засадах без застосування будь-яких санкцій чи обмежень, оскільки на сьогодні нема підстав стверджувати, що COVID-19 є вакцинокерованою інфекцією, вакцинація має тільки доведений вплив на тяжкість перебігу та летальність, що досить важливо, аби ефективно вплинути на зменшення наслідків пандемії. Прихильність населення до вакцинації проти COVID-19 для попередження тяжкості перебігу та смертельних випадків можна збільшити та посилити тільки послідовними діями в управлінських рішеннях на різних рівнях (особливо на центральному) і правильно побудованою стратегією комунікації з населенням, яка повинна бути направлена не на за-

лякування та обмеження прав, порушення етичних норм, а на надання об'єктивної картини, виходячи з даних ефективності та безпечності самих вакцин, що змінюється з часом залежно від збільшення досвіду їх використання у світі. Важливо розробляти та впроваджувати тактику боротьби з пандемією COVID-19, виходячи з можливостей національної системи охорони здоров'я, науково обґрунтованих, раціональних заходів впливу на зменшення інтенсивності епідемічного процесу COVID-19 кожної країни зокрема, а не займатися копіюванням тактики інших країн і дотриманням тільки рекомендацій міжнародних організацій. Треба урахувати той факт, що вакцини є лікарськими засобами, і як будь-який лікарський засіб, крім очікуваного позитивного впливу (захист від інфекційного захворювання), може мати, хоча і в дуже рідких випадках, певний негативний вплив на здоров'я окремої людини зі стійким тривалим порушенням стану здоров'я, що може призводити до втрати працездатності або навіть смертельного випадку (про можливість післявакцинальних ускладнень зазначається в інструкції до застосування). Тому в Україні повинен запрацювати фонд страхових виплат на такі випадки, як це працює в багатьох країнах світу, оскільки саме таким чином можна врівноважити терези відповідальності, з одного боку, та зобов'язання — з іншого.

*Виноград Н.О., Козак Л.П., Василюшин З.П.
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, м. Львів, Україна*

Ортоксантавірусні інфекції в Україні: проблемні питання

Ортоксантавірусні захворювання — природно-осередкові особливо небезпечні інфекційні хвороби із повсюдною поширеністю у світі, високим епідемічним потенціалом, що обумовлений особливостями збудників: їх швидкою еволюцією за рахунок генетичної реасортації (фрагментований геном) і високою частотою мутацій при копіюванні РНК із формуванням нових високопатогенних серологічних типів. На сьогодні відомий 41 серотип вірусів роду *Orthohantavirus* родини *Hantaviridae*. Медико-соціальне значення ортоксантавірусів доведено для низки серотипів, перелік останніх систематично поповнюється. Ортоксантавіруси спричиняють у людей геморагічну гарячку з нирковим синдромом (ГГНС) та хантавірусний кардіопульмональний синдром. Україна є ендемічною щодо ГГНС і, в розрізі шести світових глобальних осередків, розташована у двох із них — Карпатсько-Балканському та Східноєвропейському. Полігостальність, можливість міжвидового переходу ортоксантавірусів від домінуючого виду тварини-резервуару до інших видів у змішаних біоценозах сприяють розширенню спектра тварин-резервуарів і змінам ареалів циркуляції патогенів, пластичність вірусного генома суттєво змінює епідеміологію ортоксантавірусних інфекцій. Сучасна природо-перетворююча діяльність людини, соціальні

чинники та зміна клімату сприяють модифікації структури осередків із зміною меж, що визначає мозаїчність структури природних осередків.

Метою дослідження було оцінити потенційні загрози циркуляції на території України нових типів ортохантавірусів, що мають медико-соціальне значення.

Матеріали та методи. Проведені комплексні зоолого-епідеміологічні та лабораторні дослідження на ендемічних територіях заходу України із використанням підходів ВООЗ щодо організації епідеміологічного нагляду за ГГНС (синдромальний госпітальний нагляд, когортні дослідження). Використано результати інтернет-пошуку щодо поширеності ГГНС на суміжних з Україною територіях.

Результати та обговорення. При здійсненні синдромального нагляду за ГГНС на ендемічних територіях заходу України в розрізі довготривалих наукових досліджень встановлено значну її частку (близько 25 %) серед виявлених сезонних гарячкових станів у людей, які зверталися по медичну допомогу в заклади охорони здоров'я. Для виявлення хворих на ГГНС використовували розроблений стандарт визначення випадку хвороби із врахуванням особливостей її клінічної маніфестації. Третина гарячкових хворих із верифікованим діагнозом «ГГНС» були уражені вірусом *Dobrova/Belgrad* — $30,30 \pm 3,38 \%$, $9,70 \pm 2,18 \%$ — вірусом *Puumala*, а $17,80 \pm 2,81 \%$ мали змішане інфікування *Dobrova/Belgrad* і *Puumala*. У значної частини хворих ($42,20 \pm 3,63 \%$), уражених ортохантавірусами, не вдалося ідентифікувати вид збудника, що може свідчити про циркуляцію у цьому регіоні інших видів ортохантавірусів. Виявлено нерівномірність поширення ГГНС з найвищими показниками інтенсивності епідемічного процесу у гірських районах (у 3,4 раза вищі за встановлений середній показник для західного регіону України). За результатами серологічних обстежень при когортних дослідженнях встановлено значні рівні серопозитивності до ортохантавірусів населення ендемічних територій ($12,30 \pm 0,73 \%$). Упродовж дворічних досліджень виявлено значний приріст уражених ортохантавірусами людей ($4,8 \%$), що було розцінено як маркер активності епізоотичного процесу, який обумовив позитивну тенденцію розвитку епідемічного процесу у цьому природному осередку ГГНС. Встановлено значну ураженість тварин-резервуарів ортохантавірусами та факт адаптації виду *Dobrova/Belgrad* до нового виду гризунів (*Apodemus agrarius*). Враховуючи клімато-географічні та флоро-фауністичні особливості території, дані моніторингу у суміжних державах (Словенія, Словаччина, Чехія, Угорщина, Польща, Австрія, РФ), результати вивчення проблеми в Україні у попередні роки, нами була висунута гіпотеза щодо циркуляції на сході держави ортохантавірусів серотипів *Hantaan*, *Dobrova/Belgrad*, *Seoul*, *Puumala*, *Tula*, а на заході — *Dobrova/Belgrad*, *Puumala*, *Saaremaa*, *Tula*.

Висновки. Географічне розташування України обумовлює формування природних осередків ортохантавірусів, які спричиняють ГГНС. Структура осередків мозаїчна, а територіально це єдиний великий регіон, що включає Україну та суміжні держави. Просторові змі-

ни структури природних осередків ГГНС обумовлені об'єктивними та суб'єктивними чинниками: природними, соціальними, що вимагає здійснення їх постійного моніторингу та вдосконалення епідеміологічного нагляду при ГГНС.

Виноград Н.О., Шуль У.А.

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

Прогнозування модифікації природних осередків трансмісивних комариних інфекцій в Україні

Визначальними параметрами у формуванні осередків комариних трансмісивних інфекцій є сума ефективних температур, що забезпечує повноцінні цикли розвитку векторів збудників інфекцій, заводненість території та інші еколого-флористичні умови. Наступною важливою складовою є фауністичні комплекси як базис існування біологічних видів — резервуарів збудників інфекцій. Сумарно ці показники визначають просторові характеристики ареалів циркуляції патогенних біологічних агентів з трансмісивним механізмом передачі збудників.

Стрімкі процеси глобалізації, зміни екосистемного рівня внаслідок інтенсивного будівництва рекреаційних комплексів, створення штучних водойм, модифікації ландшафтів є важливими чинниками модифікації природних осередків комариних трансмісивних інфекцій. Зміна клімату внаслідок глобального потепління суттєво модифікує гідрологічні характеристики території, сприяє подовженню сезонів передачі збудників комариних трансмісивних інфекцій, зміні їх географічних зон поширення та структури осередків низки комариних інфекцій: гарячок денге, Чикунгунья, Синдбіс, Зіка, Західного Нілу, жовтої лихоманки, малярії тощо.

Мета дослідження: здійснити оцінювання ймовірності зміни спектра актуальних для України комариних трансмісивних інфекцій внаслідок впливу кліматичних змін та процесів глобалізації.

Методи. Аналітичний прийом комплексного епідеміологічного методу (принцип подібності та відмінності); екологічний метод; звіти ВООЗ та ECDC; аналіз літературних джерел та інтернет-ресурсу щодо стану проблеми в Україні та світі.

Результати. На планеті спостерігається тенденція до зростання середньорічних температур, що впливає на ареали поширення комариних трансмісивних інфекцій, значна частка з яких належить до групи особливо небезпечних захворювань. Встановлено, що підвищення температури на 1°C зміщує межу клімато-географічних зон у середньому на 100 км на північ.

Упродовж останніх років середньорічна температура в Україні зросла на 2°C , що зумовило зміщення меж кліматичних зон у різних регіонах на 150–200 км. Так, Херсонщина, південні частини Запорізької, Миколаївської та Одеської областей за сумою температур наблизилися до субтропіків, а зона Полісся звузилася

до декількох кілометрів. За прогнозами Всесвітньої метеорологічної організації, середньорічна температура в Україні до 2100 року може підвищитись на 3,2–4,5 °С. Подібна тенденція спостерігається у всіх європейських країнах. В Україні, як і в інших країнах Європи, комарі родів *Aedes* та *Culex* є актуальними ефективними векторами, а посеред них найбільше епідеміологічне значення, як вектори особливо небезпечних збудників, мають *Aedes albopictus* і *Ae. aegypti*. З огляду на це, здійснено моделювання ризиків просторової кліматичної спроможності поширення вірусу гарячки Чикунгунья комарами *Ae. albopictus* на підставі вивчення масштабних спалахів хвороби в Албанії, Італії, Індії та інших країнах із урахуванням поточного і прогностичного значення середньомісячної температури в різних країнах Європи впродовж різних періодів часу. Встановлено, що середнє значення температури 20–22 °С впродовж не менше як одного місяця є мінімальним порогом, що визначає ризик до поширення вірусу гарячки Чикунгунья комарами *Ae. albopictus*, а значення 26 °С підвищує такий ризик у рази. В інших дослідженнях вивчено ризики до поширення гарячки денге у Європі з використанням геоінформаційних систем та кліматичних моделей. Основою були максимальні та мінімальні температурні параметри (поточні та прогностичні до 2100 року), показники вологості, кількості опадів, а також векторна спроможність комарів *Ae. aegypti* та *Ae. albopictus*, як основних епідеміологічно значимих векторів. Враховувалося, що європейські популяції *Ae. albopictus* володіють високою векторною спроможністю до поширення інших арбовірусів — гарячки Західного Нілу, Зіка, Синдбіс, жовтої гарячки та інших, коли вважалося, що їх основними векторами є комарі роду *Culex*. Результати моделювання показали, що Середземноморські регіони Південної частини Європи та країни Західної Європи перебувають у найвищій зоні ризику. Прогнози свідчать, що до середини XXI століття буде спостерігатися значне розширення меж ареалів циркуляції комариних арбовірусних інфекцій. На підставі аналізу тенденцій змін температурних показників в нашій державі складено прогноз щодо просторових характеристик і видового складу актуальних комариних інфекцій. Територіями ризику поширення гарячок денге, Чикунгунья, а також малярії будуть АР Крим, Луганська, Донецька, Запорізька, Миколаївська, Херсонська, Одеська, Чернівецька і Закарпатська області. Гарячка Західного Нілу розширить ареал з охопленням північних територій у зоні Полісся. Група комариних трансмісивних інфекцій стане домінуючою серед природно-осередкових інфекцій.

Висновки. Отже, територія України має оптимальні умови для формування нових природних осередків низки комариних інфекцій. Кліматичні зміни мають прямий вплив на модифікацію існуючих природних осередків, впливають на розширення їх меж та формування нових ареалів циркуляції збудників. Процеси глобалізації відіграють роль вторинних рушійних сил епідемічного процесу при трансмісивних інфекціях, сприяючи поширенню патогенів та їх специфічних векторів.

Вишнякова Г.В.¹, Покас О.В.¹,
Глушкевич Т.Г.², Сбоева А.М.²

¹ Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМНУ», м. Київ, Україна

² Державна установа «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

Моніторинг продукції метало-бета-лактамаз неферментуючими грамнегативними бактеріями

Неферментуючі грамнегативні бактерії (НФГНБ), такі як *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, залишаються найбільш значущими збудниками нозокоміальних інфекцій. Однією з проблем терапії цих інфекцій є глобальне зростання стійкості до карбапенемів, пов'язане з поширенням штамів, продукуючих метало-бета-лактамази (МβL), що останніми роками широко розповсюдились серед множинностійких штамів НФГНБ у усьому світі.

Мета роботи: провести моніторинг поширеності метало-бета-лактамаз серед множинностійких НФГНБ, виділених від стаціонарних хворих на гнійно-запальні захворювання з різних регіонів України у 2019–2020 рр.

Матеріали та методи. Дослідження антибіотикочутливості проводили згідно з рекомендаціями EUCAST. Аналіз антибіотикорезистентності виділених мікроорганізмів проводили за допомогою комп'ютерної програми WHO-NET 5.6.

Результати та обговорення. Встановлено, що $70,6 \pm 11,0$ % штамів *P.aeruginosa* та $44,4 \pm 9,6$ % штамів *A.baumannii* продукують МβL. Проаналізована чутливість до антибіотиків МβL-продукуючих штамів порівняно зі штамми без цих ферментів. Встановлено, що штам *P.aeruginosa* непродукенти МβL проявляли чутливість до амікацину — $40,0 \pm 21,9$ % чутливих штамів, до інших аміноглікозидних антибіотиків: гентаміцину та нетилміцину — усі штамми були стійкі. З фторхінолонів більш активним був ципрофлоксацин ($40,0 \pm 21,9$ %), ніж левофлоксацин ($20,0 \pm 17,9$ %), але без вірогідної різниці за даними показниками. Таку ж активність, як ципрофлоксацин, мав і цефтазидим, до цефепіму всі штамми були резистентними. Піперацилін-тазобактам був активним в $20,0 \pm 17,9$ % випадків. Найвищу активність щодо даних штамів проявляв іміпенем — $60,0 \pm 21,9$ % чутливих штамів. Дещо меншою, але без вірогідної різниці, була чутливість до меропенему — $40,0 \pm 21,9$ % чутливих штамів. Група штамів *P.aeruginosa*, що були визначені як продуценти МβL, були резистентними до карбапенемів, фторхінолонів, цефалоспоринових. З аміноглікозидних антибіотиків низьку активність мав гентаміцин — $8,3 \pm 8,0$ %, до інших аміноглікозидних антибіотиків усі штамми були стійкі. Найбільш ефективним антибіотиком виявився піперацилін/тазобактам, до якого половина штамів проявляла чутливість. Штамми *A.baumannii* непродукенти МβL були стійкими до цефалоспоринових антибіотиків: цефепіму та цефтазидиму, до фторхінолонів.

Чутливість до аміноглікозидних антибіотиків у межах $66,7 \pm 12,2 \%$ — $13,0 \pm 8,8 \%$, найбільшу активність проявляв нетилміцин, ніж гентаміцин та амікацин ($p < 0,05$). Крім того, частка штамів даної групи залишалась чутливою до карбапенемів: $66,7 \pm 12,2 \%$ — до іміпенему, $73,3 \pm 11,4 \%$ — до меропенему. У той же час чутливість у групі продуцентів МБЛ до нетилміцину була в 2 рази меншою і становила $33,3 \pm 13,6 \%$ чутливих штамів, але без вірогідної різниці за даними показниками. До амікацину та гентаміцину чутливими були $16,7 \pm 10,8 \%$ та $33,3 \pm 13,6 \%$ штамів. До фторхінолонів, цефалоспоринів, карбапенемів усі штами даної групи були резистентними. Серед стандартних антибіотиків, що вживають для терапії даних інфекцій, на сьогодні немає препаратів, ефективних у випадку МБЛ-продукуючих штамів. Єдиними альтернативними препаратами для лікування таких інфекцій залишаються колістин та поліміксин В, раніше маловживані через високу нефротоксичність та алергенність цих препаратів. Іншим варіантом є комбінування або терапія високими дозами тих самих карбапенемів. Описані також випадки успішного лікування інфекцій, викликаних панрезистентними штамми *A.baumannii*, *P.aeruginosa*, інгібітор-захищеними цефалоспоринами (цефотаксим/сульбактам). Додавання сульбактаму до цефотаксиму суттєво підвищує активність останнього щодо грамнегативних бактерій і зменшує частоту стійких штамів, а також додає принципово нову та важливу якість — активність щодо *A.baumannii*.

Висновки. Продукція штамми НФГНБ МБЛ значно підвищує рівень резистентності до антибіотиків і фактично є маркером панрезистентності для даної групи мікроорганізмів. Тому для вчасного прийняття рішення щодо вибору стратегії антибіотикотерапії на сьогодні особливо важливим залишається питання вчасного виявлення штамів-продуцентів МБЛ та регулярного моніторингу їх поширення на території України.

Воробйова Н.В., Усачова О.В.

Запорізький державний медичний університет,
м. Запоріжжя, Україна

Тригерні фактори тяжкого перебігу ротавірусної інфекції у дітей

Ротавірусна інфекція (РВІ) є важливою проблемою дитячої інфектології на сучасному етапі через високу поширеність серед дитячого населення та тяжкий перебіг. Вона виступає основною причиною тяжких дегідратуючих гастроентеритів у дітей віком до п'яти років та залишається причиною більш ніж 200 000 смертей у світі щороку, що підкреслює її актуальність та диктує необхідність її поглибленого вивчення.

Мета: вивчити особливості перебігу тяжкої форми РВІ у дітей раннього віку та визначити тригерні фактори її формування.

Матеріали та методи. Проведений аналіз перебігу РВІ в 57 дітей віком від 1 до 24 місяців, які перебували на стаціонарному лікуванні в КНП «Обласна інфекцій-

на клінічна лікарня» ЗОР з 01.09.2019 по 10.03.2020 р. Діагноз РВІ підтверджено виявленням антигену ротавірусу у фекаліях пацієнтів імунохроматографічним методом з використанням тест-систем СІТОТЕСТ ROTA. Наявність патогенної кишкової флори виключали за допомогою бактеріологічного дослідження фекалій. Тяжкість перебігу РВІ визначали за шкалою Везикарі та виражали в балах (від 1 до 20). Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою методів непараметричної статистики, прийнятих в медицині.

Результати та обговорення. Встановлено, що переважна більшість госпіталізованих дітей (70,2 %) мала тяжкий перебіг захворювання із сумарною кількістю 15,00 [13,00; 16,00] бала, середньотяжка форма РВІ (9,00 [8,00; 10,00] бала) спостерігалася в 24,6 % дітей, легкий перебіг (5,00 [5,00; 6,00] бала) — лише у 5,26 % хворих, абсолютна більшість з яких — діти першого півріччя життя. Клінічними параметрами, що були оцінені як тяжкі за шкалою Везикарі та обумовлювали тяжкий перебіг хвороби, були тривалість діареї (≥ 6 діб у 82,14 % дітей), максимальна частота випорожнень за добу (≥ 6 разів на день у 69,6 % дітей) та гіпертермія (піретична температура тіла у 45,8 %). Тяжкий перебіг РВІ характеризувався наявністю лихоманки у 90 % хворих, переважна більшість з яких (80 %) мала гіпертермію $38,5^\circ\text{C}$ та вище, тоді як в групі дітей із нетяжким перебігом РВІ майже у половини дітей (42,1 %) температура тіла не досягала даної позначки ($p < 0,05$). Блювання спостерігалось вірогідно частіше в групі дітей з тяжким перебігом РВІ — 80 % хворих проти 23,5 % у дітей із нетяжкою формою хвороби ($p < 0,05$). Вираженість та тривалість блювання у дітей цих груп статистично не відрізнялися. Тривалість діареї у дітей з тяжким перебігом РВІ була вірогідно вищою, ніж при легкій та середній тяжкості хвороби, та становила 9,00 [7,00; 10,00] доби проти 7,00 [7,00; 9,00] доби відповідно ($p < 0,05$). Крім того, тяжкий перебіг РВІ характеризувався найбільшою вираженістю діарейного синдрому із частотою випорожнень 8,00 [6,00; 10,00] разів на добу, в 1,6 рази вірогідно перевищуючи даний показник при середньотяжкому та легкому перебігу хвороби ($p < 0,05$). 75 % дітей із тяжким перебігом хвороби мали ознаки ексикозу із втратою 1–5 % маси тіла, і 87,5 % хворих цієї групи потребували госпіталізації. Серед коморбідної патології у хворих при тяжкому перебігу хвороби вірогідно частіше, ніж у дітей із нетяжкою її формою, виявляли харчову алергію та атопічний дерматит — у 40 % проти 11,8 % дітей відповідно ($p < 0,05$). Аналіз тяжкості перебігу РВІ у різних вікових групах показав, що тяжкий її перебіг мали діти віком 1–2 роки, сумарний показник в яких за бальною шкалою становив 13,5 [12,00; 15,00], вірогідно перевищуючи показники дітей першого півріччя життя — 10,00 [8,00; 15,00] ($p = 0,04$) та другого півріччя життя — 12 [10,00; 15,00].

Висновки. РВІ у дітей раннього віку перебігає переважно в тяжкій формі. Основними клінічними симптомами, що обумовлюють тяжкість її перебігу, є тривалість та вираженість діарейного синдрому та лихоманки. Тригерними факторами тяжкого перебігу хвороби є вік дітей 12–24 місяці та наявність в анамнезі харчової алергії та атопічного дерматиту.

Дуда О.К., Манжелеєва І.В., Вега А.Р.,
Коцюбайло Л.П., Бойко В.О.

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

Клінічний перебіг коронавірусної хвороби (COVID-19): сучасний стан справ

Актуальність коронавірусної хвороби COVID-19 як однієї із головних проблем систем охорони здоров'я всього світу обумовлена мутацією вірусу-збудника, появою нових штамів. За робочою класифікацією ВООЗ, до варіантів занепокоєння (VOC, variants of concern) відносять штами альфа (B.1.1.7), бета (B.1.351), гамма (P.1) і дельта (B.1.617.2). Останній варіант характеризується вдвічі вищою контагіозністю за рахунок ефективності реплікації вірусу в дихальних шляхах та тривалою персистенцією вірусу. Крім того, для мутації B.1.617.2 характерне ухиляння від нейтралізуючих антитіл реконвалесцентів і вакцинованих пацієнтів. Захворюваність, обумовлена штамом дельта, в Україні лише набирає обертів, з формуванням третьої хвилі захворюваності. Клінічні особливості нового спалаху коронавірусної хвороби потребують більше детального вивчення з метою розробки ефективних методів ранньої діагностики.

Матеріали та методи. Було проаналізовано дані опублікованих праць щодо динаміки клінічних проявів залежно від зміни превалюючого штаму, що викликає захворювання. В одноцентровому ретроспективному дослідженні було проаналізовано клініко-лабораторні дані 38 пацієнтів, які були госпіталізовані в КНП «Київська міська клінічна лікарня № 4» з діагнозом «коронавірусна хвороба» протягом серпня-вересня 2021 року. Критерії включення: вік старше 18 років, наявні лабораторне (виявлення SARS-CoV-2 методом ПЛР) та інструментальне (УЗД дослідження легень, рентгенографія/комп'ютерна томографія органів грудної клітки) підтвердження коронавірусної хвороби з ознаками пневмонії. Критерії виключення не було. Для обробки даних використовувався пакет програм Statistica 10.

Результати. Порівняльна характеристика клінічного перебігу коронавірусної хвороби, викликаній різними варіантами SARS-CoV-2 (за даними літературних джерел), виділила основні відмінності: безсимптомний перебіг за варіантом дельта виявлявся в 10 % пацієнтів (у дикого, альфа, бета — 1, 18, 30 % відповідно), лихоманка на початку захворювання — у 72 % (69; 58; 42 %), кашель — у 46 % (64, 49, 20 %), задишка — у 19 % (11; 5; 3 %). Пневмонія у досліджуваній групі за виявленням штаму дельта розвивалась у 49 % пацієнтів (дикий варіант — 38 %; альфа — 16 %; бета — 9 %). Для групи спостереження середній вік пацієнтів, які потребували переводу в відділення інтенсивної терапії, — 64,2 року (95% довірчий інтервал (ДІ) 55,4–73,56). Розподіл за статтю: жінок — 58 %. Середні значення сатурації — 84 % (95% ДІ 78–92). Середня тривалість захворювання

до госпіталізації становила 7,3 доби (95% ДІ 5,8–8,84), переводу до відділення інтенсивної терапії — 9,7 доби (95% ДІ 7,61–11,88). Найбільш характерні симптоми: лихоманка — 100 % (38), загальна слабкість — 100 % (38), кашель — 78,9 % (30), задишка — 73,7 % (28), головний біль — 8,3 %, нудота — 13,2 % (5), діарея — 7,8 % (3), нежить — 26 % (10), болі в горлі — 21 % (8). Лабораторні показники: нейтрофіли — $7,5 \cdot 10^9/\text{л}$ (95% ДІ 5,66–9,47), лімфоцити — $0,62 \cdot 10^9/\text{л}$ (95% ДІ 0,33–0,9), С-реактивний білок — 110 мг/л (95% ДІ 24,7–196,95), АЛТ — 45 ОД/л (95% ДІ 13,23–76,76).

Висновки. Зміна домінантного (мутантного) штаму коронавірусу SARS-CoV-2 супроводжується змінами не тільки в епідеміологічних характеристиках перебігу інфекції, а також в клінічних особливостях. Збільшення тривалості інкубаційного періоду, тривалості вірусносійства, а також молекулярні особливості з підвищенням афінності S-білка вірусу до рецепторів ACE₂ у дихальних шляхах людини супроводжується значним поширенням процесу. Нове збільшення кількості випадків коронавірусної інфекції в Україні супроводжується появою нових симптомів у продромальному періоді хвороби, зміною клінічних і лабораторних показників. Отримані дані є попередніми та потребують подальшого вивчення.

Дьяченко П.А.

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

Можливості методів фізичної реабілітації при лікуванні пацієнтів із демієлінізуючою полінейропатією герпесвірусної етіології

Хронічна запальна демієлінізуюча полінейропатія (ХЗДП) — це надбане прогресуюче або рецидивуюче-ремітуюче, імуноопосередковане захворювання периферичної нервової системи. Клінічна картина захворювання включає в себе як класичний варіант, що виявляється в появі симетричних порушень як рухових, так і чутливих нервів, так і атипові форми. За даними вітчизняних і зарубіжних авторів, при проведенні полімеразної ланцюгової реакції і імуноферментного аналізу (ІФА) на нейротропні віруси сімейства *Herpesviridae* у пацієнтів з ХЗДП у 45 % випадках верифікована хронічна вірусна інфекція, викликана вірусом простого герпесу 1-го типу (ВПГ-1), у 4,5 % випадків — цитомегаловірусна інфекція (ЦМВ) і інфекція, викликана вірусом Епштейна — Барр (ВЕБ), у 13,6 % випадках виявлено поєднання ВПГ-1 і ВЕБ, у 9 % — поєднання ЦМВ і ВЕБ. Враховуючи тяжкий та торпідний перебіг захворювання, окрім етіотропного та імунопатогенетичного лікування, також потрібно проводити комплекс вправ нейрореабілітації. Нейрореабілітація — дуже складний патогенетично обґрунтований процес міждисциплінарного комплексного лікування і проведення відновлювальних заходів

Таблиця 1. Подолання резистентності до антибіотиків за допомогою ДМСО

Мікробний вид (джерело)	Досліджені антибіотики та композиції препаратів					
	1	2	3	4	5	6
<i>P.aeruginosa</i> (кров)	Амікацин 0,25 мг	6 мм	0	25 мм	0	25 мм
<i>P.aeruginosa</i> (кров)	Гентаміцин 40,0 мг	6 мм	0	25 мм	0	25 мм
<i>E.faecalis</i> (сеча)	Левовфлоксацин 5 мг	6 мм	0	15 мм	0	20 мм
<i>S.aureus</i> (рана)	Ветбіцилін 3 фасований 200 000 ОД	6 мм	0	25 мм	0	30 мм
<i>S.aureus</i> (рана)	Ветбіцилін 5 фасований 1 200 000 ОД	6 мм	0	23 мм	0	23 мм
<i>S.aureus</i> (рана)	Пенвентин фасований 1 000 000 ОД	6 мм	0	32 мм	0	35 мм
<i>E.coli</i> (рана)	Стрептоветин фасований 1 000 000 ОД	6 мм	0	25 мм	0	25 мм

Примітки: 1 — антибіотик; 2 — диск з антибіотиком; 3 — диск із 20% ДМСО; 4 — диск із 20% ДМСО та антибіотиком; 5 — диск із 50% ДМСО; 6 — диск із 50% ДМСО та антибіотиком.

з обов’язковим застосуванням методів медичного, медико-психологічного, медико-педагогічного та медико-соціального впливу, значення й інтенсивність яких змінюються на різних етапах захворювання.

Ми наводимо приклад застосування такого комплексу вправ у пацієнтки з висхідною демієлінізуючою полінейропатією, асоційованою ВЕБ.

Хвора 45 років надійшла у відділення нейроінфекцій зі скаргами на парестезії, слабкість у нижніх і верхніх кінцівках, загальну слабкість, швидку втомлюваність, зниження працездатності. Хворіє протягом 2 місяців, після того як помітила зниження чутливості у фалангах верхніх та нижніх кінцівок. Зверталась до невролога за місцем проживання (діагноз «остеохондроз»). Стан погіршувався, була госпіталізована до неврології за місцем проживання (діагноз «полінейропатія на тлі ВЕБ-інфекції в стадії активації»). У неврологічному статусі: в свідомості, адекватна, орієнтована, емоційно лабільна. Очні щілини S = D, зіниці S = D, реакція зіниць на світло — N, ністагм відсутній, недостатність правої конвергенції. Хоботковий рефлекс (+). Девіація язика вправо. Черевні рефлексі різко знижені. Сухожилльні рефлексі на нижніх кінцівках різко знижені, D = S, на верхніх кінцівках знижені. Тремор кистей рук при ускладненій пробі Барре, неможливість тримати руки в горизонтальному положенні. Симптом Лассега (—). Симптом Нері (+), Гордона (—), Штрюмпеля (±), Шарاپова (±), Россолімо кисті ± більше зліва, Чаддока, Пуссепа (—), Бабінського — з обох боків. М’язова сила правої нижньої кінцівки — 0,5б, лівої нижньої кінцівки — 1б, верхньої кінцівки — 2—2,5б. Плантарні рефлексі викликаються. Менінгеальні симптоми не виявляються. Координаторні проби виконує з інтенцією. Сечопуск вільний. Запори. При обстеженні спинномозкової рідини було виявлено незначний цитоз (15 кл/мл, 60 % лімфоцитів) та підвищення рівня хлоридів. У крові спостерігалась реплікація ВЕБ. У зразках загального та біохімічного аналізу крові відхилень не виявлено. Хворій встановлено діагноз «хронічна запальна демієлінізуюча полінейропатія, у вигляді в’ялого тетрапарезу, з порушенням ФТО, на фоні ВЕБ-інфекції в стадії активації, тяжкий, затяжний перебіг»; призначено відповідну терапію у вигляді

ді пульс-терапії стероїдними гормонами, етіотропної (ганцикловір), імунопатогенетичної (внутрішньовенний імуноглобулін людини) та нейротропної терапії. На тлі лікування відмічалось деяке покращення стану (трохи наросла сила у кінцівках, зникли порушення функції тазових органів), був досягнутий кліренс ДНК ВЕБ у крові, але пацієнтка залишалась малорухомою. Незважаючи на загальноприйняту думку стосовно неможливості призначення реабілітаційних заходів у гострий період хвороби, нами був призначений курс реабілітаційних заходів, який включав у себе відновлення статичного стереотипу, стійкості, динамічного стереотипу. На тлі призначених процедур протягом 14 діб вдалося частково відновити функцію ходьби та статички, значно збільшити об’єм рухів кінцівок, майже нівелювати прояви гіпостезії. Хвора була виписана для проходження подальшої реабілітації за місцем проживання. Через 2 місяці при контрольному огляді ознак неврологічного дефіциту виявлено не було.

Висновки. Призначення заходів нейрореабілітації у хворих з демієлінізуючою полінейропатією герпесвірусної етіології дозволяє зменшити період перебування у стаціонарі, пришвидшити час відновлення рухових та чутливих функцій, покращити якість життя хворого.

Жалко-Титаренко В., Синетар Е.
ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»,
м. Київ, Україна

Подолання антибіотикорезистентності сульфоорганічною сполукою

Боротьба з антибіотикорезистентністю почалася ще в 50-ті роки минулого століття, проте успіху не мала і не має досі. Причина полягає в тому, що виникнення резистентності обумовлено еволюційними і біологічними механізмами. Тому подолання антибіотикорезистентності хімічними сполуками, здатними в той чи інший спосіб долати антибіотикорезистентність, є одним із перспективних методів вирішення проблеми у

цілому. Об'єктом нашого дослідження був вплив сульфороганічної сполуки диметилсульфоксиду (ДМСО) на полірезистентні мікроорганізми, який поки що використовується в сучасній гуманітарній і ветеринарній медицині як засіб зовнішнього застосування.

Матеріали та методи. Досліджувалась дія ДМСО на культури *Enterococcus faecalis* (резистентний до ампіциліну, ципрофлоксацину, офлоксацину, левофлоксацину), *Pseudomonas aeruginosa* (резистентний до гентаміцину, тобраміцину, амікацину, нетилміцину, цефеніму, цефоперазону, хлормфеніколу, ципрофлоксацину) та полірезистентний штам *S. aureus*. Культура випробуваного штаму газом засівалась на агарову платівку, на поверхню якої накладались 3 диски: перший — з антибіотиком, другий — з ДМСО, третій — з тим же антибіотиком і ДМСО у співвідношенні 1 : 1. Після добової інкубації в термостаті враховувалась антимікробна дія антибіотику за діаметром зони просвітлення.

Результати. Дослідження показало, що ДМСО долає резистентність до антибіотику у грампозитивних і грамнегативних полірезистентних штамів мікроорганізмів (табл. 1).

Висновки. Отримані результати свідчать, що ДМСО долає антибіотикорезистентність, що становить перспективу створення низки відповідних лікувальних препаратів як зовнішнього, так і парентерального застосування. Імовірно, що ДМСО дозволить вирішити проблему антибіотикорезистентності. Отримані результати вимагають продовження досліджень.

Задорожна В.І.

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

COVID-19 та актуальні питання біобезпеки

Пандемія COVID-19 стала для всіх країн випробуванням для їх системи біобезпеки та готовності реагування на широкомасштабні біологічні виклики. Ситуація, що склалася, показала значення для країн стану розвитку власних біотехнологій, уваги держави до медичних і біологічних наук. У разі глобальної біологічної небезпеки ті країни, де цій проблемі не приділяється належної уваги, певний час можуть залишатися без адекватної оцінки стану епідемічної ситуації та відповідного реагування на неї. Це пов'язано з відсутністю в таких країнах потенціалу для власного виробництва діагностиків, ліків і вакцин. Можливість їх отримати в рамках міжнародної допомоги чи закупівлі з'являється пізніше, коли країни-розробники забезпечать потреби власного населення. У даний час це яскраво видно на прикладі рівнів вакцинації в окремих країнах, що можуть відрізнятися в десятки разів. Ураховуючи досвід теперішньої пандемії і ризику наступних біологічних загроз такого масштабу, країнам необхідно переглянути власні ресурси, щоб підвищити свою готовність до належного реагування на біобезпеки. З іншого боку,

розвинуті держави і міжнародні організації повинні удосконалити механізми щодо міжнародної допомоги в таких ситуаціях.

Через понад 1,5 року від початку пандемії COVID-19 постають нові питання біобезпеки, що прямо або опосередковано пов'язані з цією інфекцією та її безпрецедентними масштабами. Якщо на початку пандемії зусилля були спрямовані на налагодження епідеміологічного нагляду за новою інфекцією, то зараз постає питання про необхідність його посилення за іншими, крім COVID-19, інфекційними хворобами. На тлі пандемії COVID-19 протягом майже 2 останніх років інтенсивність епідемічного процесу багатьох інфекційних хвороб різко знизилася за рахунок обмежувальних і карантинних заходів, які були спрямовані проти пандемії. Яскравим прикладом цього є сезонний грип, циркуляція збудників якого протягом сезону 2020–2021 рр. була вкрай низькою. Крім того, за період пандемії суттєво знизилася рівні охоплення населення рутинними щепленнями. Це сприяло накопиченню прошарку сприйнятливих до інфекційних хвороб населення. Однак зараз на тлі зниження протиепідемічних вимог відносно COVID-19, зокрема для вакцинованих осіб, загальної «стомленості» населення від проблеми пандемії та зменшення уваги до дотримання обмежувальних заходів буде спостерігатися зростання захворюваності на інші інфекційні хвороби, зокрема респіраторні. Зазначене потребує збільшення зусиль щодо їх диференціації з COVID-19 як для вірогідної оцінки епідемічної ситуації, застосування належних протиепідемічних та профілактичних заходів, так і для лікування.

Що стосується зниження рівнів рутинної вакцинації, то прикладом може бути ситуація з поліомієлітом у світі, тобто інфекцією, яка підлягає ерадикації. Так, кількість виявлених випадків паралітичного поліомієліту, пов'язаних із циркулюючими поліовірусами вакцинного походження (сVDPV), зросла з 378 у 2019 р. до 1039 у 2020 р. Формування сVDPV відбувається на тлі застосування живої поліомієлітної вакцини та низького рівня колективного імунітету. Зазначене ставить під загрозу досягнення в цій проблемі, отримані у світі за попередній майже 30-річний період, і свідчить про необхідність як підвищення рівнів охоплення рутинними щепленнями, так і переходу на використання в усіх країнах лише інактивованої поліомієлітної вакцини.

Окрему увагу треба звернути на ризик зростання резистентності мікроорганізмів до антибіотиків і дезінфекційних засобів та необхідність посилення її моніторингу. Це обумовлено малоконтрольованим широкомасштабним застосуванням антибіотиків для лікування хворих на COVID-19, іноді досить тривалим і не завжди обґрунтованим. Широке повсякденне використання дезінфектантів у побуті, що застосовуються для запобігання передачі вірусу SARS-CoV-2, також може сприяти підвищенню резистентності збудників до дезінфектантів.

Пандемія COVID-19 має великий як прямий, так й опосередкований вплив на здоров'я населення.

На 21.09.2021 р., за офіційними даними, вона забрала 4 715 707 людських життів, хоча насправді ці цифри є заниженими. Загалом у світі захворіло 229 923 596 людей, і багато з тих, хто подолав гостру стадію захворювання, мають так званий післяковідний синдром, який продовжує бути тягарем для пацієнта, його родини, суспільства в цілому. Пандемія продовжується, проблема набирає все більшої актуальності, потребує глибокого вивчення для надання адекватної медичної допомоги та попередження розвитку таких станів ще на стадії гострої інфекції.

Також під час карантинних заходів було різко обмежено доступ до медичної допомоги людям як із соматичною патологією, так і з хронічними інфекційними захворюваннями (наприклад, хронічні вірусні гепатити, герпетична інфекція). Це як сприяло прогресуванню цих захворювань, так і підвищувало ризик тяжкого перебігу COVID-19 у таких пацієнтів. Ураховуючи можливість виникнення аналогічних пандемій і в подальшому, при формуванні належної системи біобезпеки на національному рівні необхідно враховувати і ці питання.

Дуже багато сподівань щодо подолання пандемії покладалося на вакцини. Однак, незважаючи на надзвичайно короткий термін отримання комерційних препаратів, прорив в інноваційних технологіях їх створення і, здавалося б, високу початкову епідеміологічну ефективність, яку заявляли виробники, не вдалося повністю досягти очікуваних результатів. Певною перешкодою виявилися мінливість вірусу, можливість у рідких випадках повторного захворювання та безсимптомного перебігу у вакцинованих, тенденція до зниження ефективності вакцинації протягом періоду спостереження. Ураховуючи екстрену реєстрацію і широкомасштабне використання інноваційних вакцин, для більшості з яких ще не закінчені клінічні випробування, необхідним є чітке визначення критеріїв безпеки вакцин із рекомбінантною технологією отримання мікроорганізмів (векторних вакцин) та ДНК- і РНК-вакцин.

У той же час у країнах із високим рівнем охоплення щепленнями навіть під час зростання захворюваності вакцинація дозволила різко знизити навантаження на охорону здоров'я за рахунок переважно легкого перебігу хвороби у вакцинованих, зменшення госпіталізацій та летальності. Наприклад, в Ізраїлі при охопленні 61,7 % населення принаймні 2 дозами вакцини за розрахунками на 21.09.2021 р. летальність за останній тиждень становила 0,3 %, у Великій Британії ці показники відповідно дорівнювали 66,7 та 0,47 %. В Україні при рівні вакцинації 11,7 % летальність сягала 1,7 %, тобто в 3,6–5,7 раза була вищою. Цей приклад, безперечно, є наочним доказом необхідності вакцинації.

На сьогодні все більше уваги приділяється питанням обов'язковості вакцинації проти COVID-19, ревакцинації, зокрема окремих категорій населення, на тлі емерджентного використання вакцин та відсутності єдиного підходу до цієї проблеми з боку міжнародних організацій і регуляторних органів окремих

країн. Це викликає низку біоетичних питань, обговорення і вирішення яких дозволило б підвищити прихильність населення до вакцинації (наприклад, нормативно урегульовані питання на національному рівні щодо матеріальної компенсації при післявакцинальних ускладненнях, можливість вибору серед вакцин, виготовлених на різних платформах, підходи до вакцинації перехворілих із високими рівнями специфічних антитіл тощо). Крім того, на тлі дефіциту вакцин у країнах, що розвиваються, та використання вакцин, які не визнані ЕМА (European Medicines Agency) та FDA (U.S. Food and Drug Administration), виникають значні труднощі щодо відвідування деяких країн, які визнають вакцини, зареєстровані тільки цими регуляторними органами. Це питання потребує якнайшвидшого врегулювання.

Таким чином, пандемія COVID-19, крім того, що принесла людству нові випробування в усіх сферах його діяльності, висунула цілу низку нових проблем, пов'язаних із біобезпекою як глобального характеру, так і таких, які кожна країна повинна вирішувати для себе з огляду на свої можливості та національні інтереси.

*Задорожна В.І.¹, Маричев І.А.¹,
Брижата С.І.¹, Процап О.І.¹,
Демчишина І.В.²*

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

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

Специфічний імунітет до кору серед різних вікових груп населення в Україні

Проблема боротьби з вірусними інфекційними хворобами з крапельним механізмом передачі збудника (кір, краснуха, епідемічний паротит), незважаючи на пандемію COVID-19, залишається однією з найважливіших та актуальних проблем сьогодення.

Мета: аналіз стану специфічного імунітету до збудника кору у різних вікових групах населення України за період 2019–2020 рр.

Матеріали та методи. Матеріалами для вивчення були річні звіти статистичних форм МОЗ України та Центру громадського здоров'я МОЗ України. Для вивчення стану гуморального імунітету населення до вірусу кору був проведений аналіз даних ДЗ «УЦКМЗ МОЗ України» за матеріалами статистичної форми 40 «Державна галузева статистична звітність МОЗ України» (результати серологічних досліджень сироваток крові населення України на наявність імунітету до вірусу кору) за 2019–2020 рр.

Результати та обговорення. Загальновідомо, що серонегативні (незахищені) до збудника особи формують прошарок, що впливає на формування та розвиток епідемічного процесу. За період 2019–2020 рр.

в областях України серологічно обстежено (в ІФА) 23 222 сироватки крові різних вікових груп населення. З числа обстежених осіб у 2019 р. кількість серонегативних результатів становила 10,6 %, а із значеннями, меншими за захисний рівень, — 3 %, із захисним рівнем — 89,4 %. Серед дітей до 14 років — 8,6; 4,4 та 87 % відповідно. Серед підлітків — 11, 5, 84 %, серед дорослих — 7,3; 2,7 та 90 % відповідно. Найбільша кількість незахищених дітей продовжує реєструватись у віковій групі до 1 року — 23 % та в 12–15 міс. — 13,6 %. У віці 2 роки питома вага серонегативних знижується до 8,6 %. Найменша кількість дітей, серонегативних до кору, виявлена в вікових групах від 5 до 7 років (3,9; 3,2; 5,4 %) і в 3 та 4 роки (7,6 та 8,3 %). У решти осіб різних вікових груп цей показник знаходився в межах від 8,3 до 14,8 %. Показник серонегативних осіб у 2019 р. серед обстежених вагітних зменшився в 1,3 раза (20 %) порівняно з 2018 р. (25 %). Рівень антитіл, менше за захисний, становив 1,8 % та із захисним рівнем — 78,2 %, що також, як і в попередні роки, свідчить про значну частку вагітних, не захищених від збудника кору. Кількість серонегативних серед новонароджених у 2019 р. становила 23 %, а із значеннями, меншими за захисний рівень, — 3,9 %, із захисним рівнем — 73 %. Таким чином, ці діти, як і в попередні роки, залишаються групою ризику щодо захворювання на кір. У 2020 р. кількість серонегативних осіб серед груп обстежених значно зменшилась і становила лише 3,6 %. Осіб із рівнем антитіл, меншим за захисний, — 7,2 %, із захисним рівнем — 89,2 %. Серед дітей до 14 років кількість серонегативних осіб становила 1,7 %, із значеннями, меншими за захисний рівень, — 11,6 %, із захисним рівнем — 86,7 %. Серед підлітків серонегативних осіб не було виявлено. Виявлено значну кількість осіб із захисним рівнем — 94,4 % та із значеннями, меншими за захисний рівень, — 5,6 %. Частка серонегативних серед обстежених дорослих становила 5,3 %, рівень антитіл, менший за захисний, спостерігався у 3,7 %, захисний рівень — у 91 %. Найбільша кількість незахищених дітей продовжує реєструватись у віковій групі 12–15 міс. — 22,2 %. Найменша кількість дітей, серонегативних до кору, виявлена у віковій групі дітей 7 років (0,4 %). У решти вікових груп цей показник знаходився в межах від 2,6,1 до 3,7 %. Показник серонегативних осіб серед вагітних у 2020 р. становив 20 %, із захисним рівнем — 80 %. Тобто, як і в попередні роки, залишилися усі підстави для можливості формування значного масиву групи ризику й ускладнення епідситуації з кору.

Висновки. Результати проведеного аналізу дозволили визначити в Україні найбільш уразливі вікові групи населення. При тривалому низькому рівні охоплення щепленнями дітей вакциною КПК відбувається накопичення прошарку неімунних до кору, що сприяє формуванню умов до підвищення рівня захворюваності на кір і погіршення епідситуації. Проблема боротьби з вірусними інфекційними хворобами з крапельним механізмом передачі збудника (кір, краснуха, епідемічний паротит) залишається однією з найважливіших та актуальних проблем сьогодення.

*Задорожна В.І., Маричев І.А.,
Процап О.І., Брижата С.І.*

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

Характер імунної відповіді на SARS-CoV-2, перспективи вакцинопрофілактики

Пандемія COVID-2019 стрімко набирає обертів, характер епідемічного процесу і статистика постійно змінюються, і єдиною умовою для ефективного контролю за поширенням даної хвороби є масштабне проведення вакцинації. У даному разі вакцина повинна захистити людину від захворювання та тяжкого перебігу COVID-19. Вакцина вважається єдиним засобом для остаточної перемоги над COVID-19, за її відсутності не очікується ніякого повернення до нормального життя докартинного рівня.

Мета: аналітичний огляд вітчизняних та закордонних наукових літературних джерел із проблеми епідеміології, діагностики, клініки, лікування та профілактики COVID-19.

Результати та обговорення. Вакцини для захисту від COVID-19 мають вирішальне значення для ліквідації поточної пандемії, викликані вірусом SARS-CoV-2, і запобігання майбутнім спалахам захворювання. Після проведення вакцинації повинна бути впевненість у тривалості імунітету, і вакцина повинна бути розрахована на широкий спектр штамів збудника інфекції, бо відомо, що вірус швидко мутує. Хоча вірус постійно продовжує мутувати, відбувається це відносно повільно: в середньому SARS-CoV-2 накопичує по дві мутації на місяць, тому вакцини повинні забезпечувати захист від усіх мутацій вірусу, насамперед від тих, що можуть бути виявлені найближчим часом. Сертифіковані ВООЗ та ЕМА до використання вакцини на різних технологічних платформах передбачають різні схеми введення, а також можливість при вакцинації комбінувати мРНК і векторні вакцини. На поточному етапі єдиною можливістю подолання захворювання на COVID-19 є перемога імунітету над інфекцією. Існуючі медикаментозні засоби лише можуть полегшити симптоми, поки організм людини бореться із захворюванням. Вивчення механізмів та принципів роботи імунної системи при захворюванні на COVID-19 допоможе визначити можливі ризики захворювання, чинники тяжкості перебігу хвороби, що стане основою для розробки засобів профілактики та контролю поширення збудника, а також планування та організації карантинних заходів. Інформація про роль різних ланок імунітету в патогенезі захворювання на COVID-19 залишається обмеженою, тому визначення та розуміння того, чи може імунна система забезпечити істотну і тривалу відповідь на SARS-CoV-2, будуть визначальними для прогнозування та подолання пандемії. Наукові дослідження показують, що майже 70 % осіб, які одужали, мали антитіла до SARS-CoV-2, незалежно від віку, статі чи тяжкості захворювання. Проте суттєвим є питання рівня та тривалості цир-

куляції антитіл в осіб, які перехворіли на COVID-19, в динаміці. Наскільки повільний темп зменшення антитіл може означати, що дані білки будуть наявні в організмі ще довгий час? Ще більш невідомо, який рівень антитіл буде після вакцинації і протягом якого часу вони будуть наявні в організмі, чи зможуть нові вакцини бути лише короткостроковим рішенням проблеми приборкання пандемії. Установлено, що важливу роль в імунному захисті людини відіграють як антитіла до вірусу, які виробляються під час хвороби і стримують його поширення в організмі, так і Т-клітини, які розпізнають й атакують заражені клітини. Більше того, з огляду на останні дані Т-клітини відіграють нітрохи не меншу, а може, і більшу роль в імунному захисті від COVID-19, ніж антитіла до коронавірусу, оскільки термін життя Т-лімфоцитів значно довший і вони беруть участь у формуванні імунної пам'яті. У деяких пацієнтів взагалі не було антитіл від даного вірусу, однак в їхньому організмі сформувався імунітет на основі Т-клітин. Крім Т-лімфоцитів й антитіл, є ще один захисний механізм, про який останнім часом все частіше говорять вчені — так званий «тренований вроджений імунітет». Спадковий імунітет не є специфічним, тобто не спрямований проти якоїсь конкретної інфекції. Однак все більше досліджень вказує на те, що він теж має здатність запам'ятовувати перенесені хвороби, нехай і не так надовго. Низкою досліджень встановлено, що як і в разі з антитілами, що залишилися в організмі після інфекційного захворювання, при інфікуванні організму іншим вірусом вони можуть забезпечувати частковий захист, також визначено, що і Т-клітини можуть проявляти аналогічні властивості і досить ефективно знешкоджувати збудника, що може мати місце при захворюванні на COVID-19 навіть в осіб, у яких вони не спостерігалися. Макрофаги, моноцити і природні кілери ефективно нейтралізують віруси і бактерії, з якими вони вже зустрічалися раніше, і навіть можуть захищати від інших, абсолютно нових для організму патогенів. Це може бути одним із пояснень того, чому деякі пацієнти переживають захворювання в настільки тяжкій формі, тоді як в інших COVID-19 може взагалі не викликати жодних симптомів: деякі з осіб можуть бути частково захищені завдяки імунітету, що залишився після перенесених раніше захворювань. Таким чином, особи з тренованим імунітетом менш схильні до інфекції, а в разі зараження частіше переносять хворобу в легкій формі й одужують швидше. Якщо виробити довгостроковий імунітет до вірусу виявиться складно, то і розробити вакцину від нього буде нелегко, або ж застосовувати її потрібно не один раз на все життя, а щороку, як у разі з грипом. Тоді вакцина від коронавірусу може увійти до календаря щеплень. Та й сама тривалість дії імунітету незалежно від того, виробився він при даному захворюванні або вакцинації, дасть зрозуміти, чи можливо буде стримати поширення даного вірусу.

Висновки. Вивчення механізмів та принципів роботи імунної системи при захворюванні на COVID-19 є основою для розробки вакцин проти COVID-19, використання яких є критично важливим для стримування пандемії в поєднанні з ефективним тестуванням та профілактичними заходами, що вже застосовуються.

Якщо імунітет до SARS-CoV-2 буде сформований у достатньої кількості осіб, інфекція стане контрольованою, і ризик захворювання стане мінімальним, а обмежувальні заходи (на зразок соціального дистанціювання) можна буде нарешті відмінити.

Клишак Л.С.

Маріупольська районна філія державної установи «Донецький обласний центр контролю та профілактики хвороб Міністерства охорони здоров'я України», м. Маріуполь, Україна

Актуальні питання щодо епідемічного нагляду за паразитарними захворюваннями в м. Маріуполі

В Україні паразитарні хвороби залишаються однією з найбільш поширених груп інфекційних захворювань. Їх профілактика — найважливіша складова громадського здоров'я, що дозволяє забезпечити функції біологічного захисту населення та підвищення якості життя людей.

Мета: ретроспективний аналіз захворюваності на паразитози в м. Маріуполь за період 2010–2020 рр. та оцінка ефективності епідемічного нагляду в умовах реформування медичної галузі.

Методи. Статистичне та аналітичне дослідження паразитарної захворюваності в місті та моніторинг якості епідеміологічного нагляду.

Результати. За останні декілька років в місті погіршилися робота з моніторингу епідеміологічної ситуації щодо паразитарних захворювань, якість підготовки медичних кадрів із питань паразитології, відсутній дієвий моніторинг за діяльністю лікувально-профілактичних закладів щодо оздоровлення населення від паразитарних хвороб. Оскільки розділ медичної паразитології є єдиним розділом в організації епідеміологічних досліджень та лікувально-профілактичних заходів, в якому відсутні нормативні документи МОЗ щодо регламентації цього виду діяльності, стан діагностики та профілактики паразитарних інвазій значно погіршився. Стан діагностики та профілактики паразитозів рік від року стає дедалі критичнішим, знижується обізнаність лікувальної мережі щодо паразитологічних нозологій, значно зменшується кількість обстежень населення на гельмінтози та протозоози, переважно дитячого. Так, в м. Маріуполі у 2019 році обстежена на гельмінтози 11 651 особа, у 2020 році — 7462 особи, зниження більше ніж у 1,5 раза. Порівняно з 2016 роком (обстежені 28 472 особи) обсяги обстежень у 2020 р. знизились у 3,8 раза. Аналіз видового складу виявлених збудників паразитарних хвороб показав таке: у структурі паразитозів гельмінтози у 2020 році становили лише 38,0 %, причому протягом останнього часу вони сягали 70–75 %, що є наслідком зниження показників захворюваності на дані інвазії та тенденцією до їх зменшення.

Згідно з епідмоніторингом за попередні 10 років, захворюваність на паразитози в м. Маріуполі знизилась у два рази, захворюваність населення на ентеробіоз — в

Таблиця 1. Динаміка захворюваності на паразитози в м. Маріуполі за 2010–2020 роки (на 100 тис. населення)

Роки	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Показники	220,8	265,7	219,9	210,7	219,3	267,1	305,8	294,9	248,0	172,8	105,5

Таблиця 2. Динаміка захворюваності на ентеробіоз в м. Маріуполі за 2010–2020 роки (на 100 тис. населення)

Роки	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Показники	201,0	137,5	110,2	132,9	146,9	170,9	204,9	173,6	130,6	57,5	35,4

5,7 раза. Але саме за останні 5 років відмічається зниження паразитарної захворюваності у 2,9 раза. У зв'язку з реорганізацією медичної служби (відповідно до наказу МОЗ України № 504 «Про реформування первинної ланки медичного обслуговування населення») до переліку безкоштовних лабораторних обстежень обстеження населення на гельмінтози та найпростіші не внесено. Отже, показники захворюваності населення на паразитози різко знижуються без суттєвих на то причин. Об'єктивний стан паразитарної захворюваності вищезазначеним показникам не відповідає. Різкий її спад не має дійсних причин, а є наслідком припинення саме профілактичних обстежень з виявлення інвазованих серед найбільш уражених контингентів населення, а саме організованого дитинства. Крім того, останнім часом звертає на себе увагу низький рівень клінічної та лабораторної діагностики паразитозів взагалі. Скасування профоглядів призведе до неконтрольованого росту та поширення цих інвазій, оскільки до 70 % зареєстрованих захворювань виявляються саме при профілактичних обстеженнях дітей організованих дитячих колективів і тільки 30 % — за клінічними показниками. Більшість інвазованих гельмінтозами дітей своєчасно виявлені не будуть. А це означає, що значно знизиться діагностика паразитозів на ранніх стадіях захворювання. Це призведе до росту випадків хронічного перебігу даних інвазій та до розвитку ускладнень, а також до більш пізньої дегельмінтизації, що ускладнить лікування загалом. Не проводиться лікувальною мережею міста також робота у вогнищах контагіозних гельмінтозів. Однією з причин зменшення кількості сімейних вогнищ є різке зниження обстежень на гельмінтози серед контактних у сім'ях та в дитячих закладах. Означені недоліки свідчать про недостатню фахову підготовку медичних працівників дитячих закладів із питань організації первинних протиепідемічних заходів в даних вогнищах, відсутність алгоритму дій посадових осіб та медпрацівників щодо локалізації та ліквідації їх.

Висновки. Робота з діагностики та профілактики паразитарних захворювань значно погіршилась у зв'язку з відсутністю нормативної бази щодо регламентації даного виду діяльності. Різке зниження показників захворюваності на контагіозні гельмінтози та геогельмінтози є наслідком відміни профілактичних обстежень дітей організованих дитячих колективів на дані інвазії, а також низького рівня клінічної та лабораторної діагностики паразитозів загалом. Погіршення епідситуації в дитячих колективах пов'язане з низьким рівнем знань у медпрацівників, відсутністю їх взаємозв'язку із

центрами первинної медико-санітарної допомоги, під керівництвом яких мала би проводитись комплексна робота з лікування та профілактики паразитарних захворювань в організованих дитячих колективах.

Клиасак Л.С.

Маріупольська районна філія державної установи «Донецький обласний центр контролю та профілактики хвороб Міністерства охорони здоров'я України», м. Маріуполь, Україна

Епідеміологічна ситуація щодо малярії в Маріуполі за 2016–2020 роки

У сучасній історії людства практично немає захворювання, що б такою мірою впливало на всі сфери життя цілих регіонів земної кулі, як малярія. Це одне з самих поширених та небезпечних паразитарних захворювань на планеті, що створює небезпеку для 40 % населення земної кулі та реєструється на всіх континентах. Щороку кількість випадків зараження збудником малярії становить до 500 млн осіб. Згідно з даними ВООЗ, дана цифра щорічно зростає на 16 %. Загальне число летальних випадків становить от 1,5 до 3,0 млн на рік. Високий рівень летальності пов'язаний із формуванням резистентності плазмодіїв до препаратів, які входять до арсеналу заходів лікування та профілактики малярії, а також із підвищенням резистентності переносника до інсектицидів.

Мета: вивчення епідеміологічної ситуації щодо малярії на сучасному етапі.

Матеріали та методи. Аналіз даних обліково-звітної документації за період 2016–2020 рр. та карт епідеміологічного обстеження. За останні 5 років у місті зареєстровані 6 випадків малярії (2016 р. — 3, 2017 р. — 1, 2018 р. — 1, 2020 р. — 1). Усі випадки завізи з Африки та Південно-Східної Азії. За видовим складом 5 випадків належать до тропічної малярії, 1 випадок — до триденної. Зареєстровано 5 випадків даного захворювання в моряків закордонних рейсів та 1 — в іноземного студента, який прибув із Пакистану. У 2018 році в епідсезон у нього зареєстрований рецидив триденної малярії. Завезенню малярії в м. Маріуполь сприяє досить велика кількість іноземних студентів, моряків закордонних рейсів, туристів, які відвідували країни, ендемічні з малярії. Звертає на себе увагу той факт, що за попередні 10 років питома вага серед завезених ви-

падків за видовим складом належить малярії тропічній. Усього в лікувальних закладах міста у 2020 році зареєстровані 3233 особи, які прибули з країн, ендемічних із малярії, із них 2656 — моряки закордонних рейсів, 360 — іноземні студенти, туристи. У 2019–2020 роках зареєстровані 163 особи серед вагітних, які прибули з районів, ендемічних із малярії. Оскільки тропічна малярія вагітних перебігає тяжко, із тяжкими ускладненнями, часто призводить до смерті матері та дитини, проблема її ранньої діагностики завжди на часі. При реєстрації вищезазначених випадків малярії відмічалась недостатня епідобізнаність лікарів щодо даного захворювання, а саме не збирався своєчасно епіданамнез, незважаючи на те, що захворілі були моряками, які прибули із закордонних рейсів, або іноземними студентами. Хворим не призначались своєчасно лабораторні обстеження крові на малярію, а тому не було забезпечене своєчасне лікування, що призводило до пізньої діагностики — на 10–14-й день від звернення за меддопомогою. У 75 % хворих зареєстрована пізня діагностика малярії від моменту звернення за медичною допомогою, що при тропічній малярії, коли стан їх швидко погіршується до вкрай тяжкого, може призвести до малярійної коми та загибелі хворих.

Інші фактори, що призводили до пізньої діагностики малярії, ускладнення тяжкості перебігу хвороби та її лікування:

- несвоєчасне звернення хворих за медичною допомогою, самолікування;
- відсутність ефективних препаратів нового покоління (артемізин, артесунат тощо), що не дозволяє проводити артемізинкомбіновану терапію (АКТ) для лікування малярії та радикального лікування триденної малярії, що і призвело до її рецидиву в іноземного студента;
- відсутність в місті препаратів для хіміопрофілактики;
- нехтування правилами проведення хіміопрофілактики малярії громадянами під час перебування в ендемічних країнах.

В усіх вищезазначених випадках мали місце порушення режиму проведення хіміопрофілактики, а саме порушення схем прийому, а також передчасне припинення прийому ліків.

При діагностиці малярії лікувальною мережею не забезпечені повною мірою обстеження на дане захворювання за клінічними показниками, а саме обстеження осіб із тривалою лихоманкою та осіб із лихоманкою, які прибули з ендемічних щодо даної інвазії країн. За останні 5 років майже в 3,5 раза зменшилась кількість обстежень на малярію. Показник обстежених на малярію (0,3 %) — в 6,6 раза менше від рекомендованого, що становить 2,0 %. Місто Маріуполь належить до території масового поширення гнусу. Видовий склад переносників трансмісивних захворювань представлений 41 видом, у тому числі малярійні комари — 5 видами. Місцями масового виплоду переносників є водоймища. Із 67 водоймищ 47 — анофелогенні. Їх площа становить 90,2 га. Високий ступінь небезпеки виникнення місцевих випадків малярії відмічений в 7 селищах міста Маріуполя. Заселеність території міста комарами роду

анофелес, як завжди, залишається значною. Середньосезонні показники чисельності малярійних комарів залишаються високими.

Висновки. Недостатня епідобізнаність лікарів щодо епідситуації з малярії, що призводить до пізньої діагностики, низький рівень клінічної та лабораторної діагностики, відсутність ефективних препаратів для лікування хворих та хіміопрофілактики для від'їжджаючих у міста, ендемічні з даної хвороби, може сприяти завезенню малярії з ендемічних країн та поширенню її серед населення. Наявність анофелогенних водоймищ, достатньо висока чисельність переносників малярії, відсутність дезінсекційних заходів на водоймах міста, низький рівень протималярійних гідротехнічних робіт можуть сприяти виникненню місцевих випадків малярії.

*Ключник І.О., Чумаченко Т.О., Семішев В.І.
Харківський національний медичний університет,
м. Харків, Україна*

Сучасний стан і тенденції розвитку епідемічного процесу ВІЛ-інфекції в Луганській області

Останнім часом особливості розвитку епідемічного процесу ВІЛ-інфекції під впливом надзвичайних ситуацій привертають пильну увагу фахівців. Так, збройний конфлікт на Донбасі, пандемія коронавірусної інфекції суттєво відтермінують та ускладнюють процес досягнення глобальних цілей щодо боротьби з ВІЛ-інфекцією/СНІДом в усьому світі, бо з причини їх багатокomпонентності формуються значні прогалини в системі протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу.

Метою проведеного епідеміологічного дослідження було визначення особливостей перебігу епідемічного процесу ВІЛ-інфекції в Луганській області за I півріччя 2018 р. — I півріччя 2021 р.

Матеріали та методи. Під час дослідження були використані офіційні дані рутинного епідеміологічного моніторингу ВІЛ-інфекції за певний період, застосовані описові прийоми епідеміологічного методу.

Результати. За період проведення дослідження в Луганській області спостерігалася тенденція до зниження рівня захворюваності на ВІЛ-інфекцію з 15,9 на 100 тис. населення у I півріччі 2018 р. до 9,8 на 100 тис. населення за аналогічний період 2020 р. У I півріччі 2021 року спостерігалось суттєве зростання рівня захворюваності на ВІЛ-інфекцію до 11,2 на 100 тис. населення з 9,8 на 100 тис. населення у I півріччі 2020 р., темп зростання становив 15,2 %. За період спостереження захворюваність населення регіону на СНІД набула вираженої тенденції до зниження (із 14,1 на 100 тис. населення в I півріччі 2018 р. до 4,0 на 100 тис. населення в I півріччі 2021 р.), але даний процес, найімовірніше, відбувся штучно за рахунок зміни класифікації ВІЛ-інфекції: легенева форма туберкульозу наразі віднесена не до IV, а до III клінічної стадії захворювання. Результати сероепідеміологічного моніторингу за ВІЛ-інфекцією (СЕМ) за період дослідження свідчать про виражене зменшення

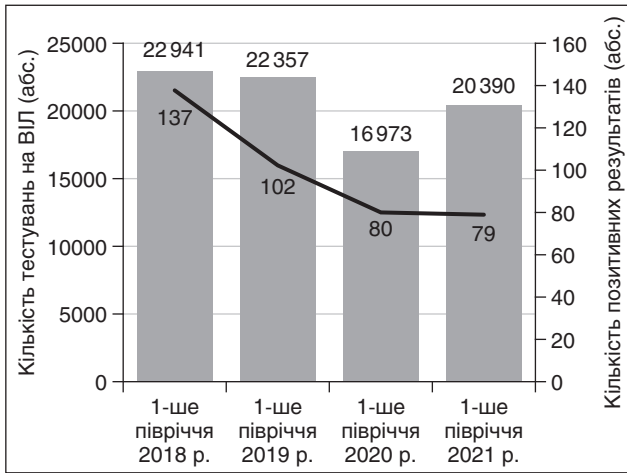


Рисунок 1. Кількість тестувань населення на ВІЛ та кількість позитивних результатів обстеження, Луганська область, I півріччя 2018–2021 рр.

кількості позитивних результатів тестувань населення на ВІЛ на фоні несуттєвих коливань обсягів проведення обстежень (рис. 1). Так, за період спостереження показник поширеності ВІЛ за результатами СЕМ знизився на 33,3 % — з 0,6 у I півріччі 2018 року до 0,4 — у I півріччі 2021 року. Під час дослідження виявлені значні зміни в структурі шляхів передачі ВІЛ. Відбулося стале зменшення питомої ваги статевого шляху (із 71,4 % у I півріччі 2019 року до 59,2 % у I півріччі 2021 року) за рахунок активізації процесів інфікування ВІЛ унаслідок введення ін'єкційних наркотичних речовин (збільшення питомої ваги в загальній структурі шляхів передачі ВІЛ із 17,3 % у I півріччі 2019 року до 23,7 % у I півріччі 2021 року) та інфікування дитини від матері (із 11,3 % у I півріччі 2019 року до 17,1 % у I півріччі 2021 року).

Висновки. За I півріччя 2018 — I півріччя 2021 р. у Луганській області виявлені непрямі ознаки неблагополуччя епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції, а саме зниження поширеності ВІЛ за результатами СЕМ на 33,3 % на фоні несуттєвих коливань обсягів тестувань населення; активізація парентерального шляху інфікування ВІЛ унаслідок введення ін'єкційних наркотичних речовин та шляху інфікування дитини від матері. Виявлені факти вимагають оптимізаційних змін профілактичних та діагностичних програм, що наразі впроваджені в області, їх адаптації до регіональних особливостей.

Козленко Т.Г., Покропивна М.С.,
Мартинюк О.Г.

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

Моніторинг виникнення каліцивірусної інфекції котів в умовах Києва

Необхідність вивчення епізоотичних особливостей каліцивірозу котів, моніторинг виникнення, поширеності і загибелі тварин, аналіз маніфестації, необхідність своєчасної вакцинації та ревакцинації котів із ме-

тою запобігання виникненню каліцивірозу пов'язана із значним поширенням даної хвороби.

Отже, **метою** наших досліджень було встановити рівень поширення каліцивірозу котів і вивчити особливості його прояву в умовах міста Києва.

Матеріали та методи. Для оцінки поширення каліцивірусної інфекції кішок було проведено аналіз даних, отриманих під час клініко-епізоотологічного обстеження, клінічного огляду котів та збору анамнезу при опитуванні їх власників, які проводились у 5 клініках міста Києва впродовж 2016–2021 років.

Результати. Усього було клінічно обстежено 2085 котів, з яких у 174 тварин був лабораторно виявлений вірус каліцивірозу котів. Із 174 котів, інфікованих каліцивірусом, були коти та кішки російської голубої (5,7 %), перської (7,5 %), британської (16,1 %), сіамської (3,4 %) порід, а також мейн-кун (1,1 %), російський сфінкс (20,1 %), скотішфолд (5,2 %), корнішрекс (2,9 %), курільські бобтейли (1,7 %), безпородні тварини (36,2 %), у віці від 1–3 місяців до 5 років і старше, яких утримують індивідуально і групами рівномірно протягом аналізованого періоду часу. Найчастіше хворіють молоді тварини віком від 1 до 6 місяців (48,8 %). Найменшу частку хворих на каліцивіроз становлять дорослі тварини від 2 років і старше (6,9 %). Перебіг інфекції багато в чому залежить від умов утримання тварин. Гостро, із великим відсотком летальності, вона перебігає в кошенят 2–6-місячного віку. У дорослих кішок, особливо при скупченому їх утриманні, гострий перебіг хвороби часто переходить у латентний або хронічний. Каліцивіроз у місті Києві виявляється практично круглий рік у вигляді ензоотії із весняними та осінніми підйомами даної хвороби. Найбільшу кількість хворих тварин реєстрували в осінній період — 37 % та навесні — 29 %. За нашими дослідженнями, перебіг інфекції варіював від безсимптомної форми або хвороби з помірно вираженими ознаками ураження верхніх дихальних шляхів (серозний риніт, кон'юнктивіт, виразковий стоматит) до глибоких уражень респіраторного тракту, які залучають легені і плевру з наступною загибеллю тварини. Основною, найбільш ранньою клінічною ознакою при гострому перебігу хвороби є серозний кон'юнктивіт — 60 % та риніт, при хронічному — катаральний трахеїт і бронхіт, а іноді пневмонія (20 % тварин). У результаті клініко-епізоотологічного, вірусологічного методів досліджень встановлено значне поширення (26,8 %) каліцивірусної інфекції серед кішок м. Києва при індивідуальному і груповому їх утриманні. Підтверджена наявність як гострої, так і хронічної форм інфекції. Захворюваність залежить від концентрації тварин.

Висновки. Відзначена велика чутливість до хвороби молодих тварин: захворюваність кошенят 1–6-місячного віку при їх індивідуальному утриманні становила 48,8 %. Найчастіше хворіють коти британської (16,1 %), персидської (7,5 %) порід та російський сфінкс (20,1 %). Захворювання реєструється практично круглий рік у вигляді ензоотії із весняними та осінніми підйомами даної хвороби. Каліцивірусна інфекція перебігає частіше з виразками в ротовій порожнині, ураженнями очей і верхніх дихальних шляхів.

Кондакова Г.К., Семко Г.О.,
Єрещенко О.О., Левицька О.В.

ДУ «Інститут дерматології та венерології
НАМН України», м. Харків, Україна

Дослідження показників гемостазу у хворих на пізній сифіліс

Останнім часом встановлено, що збудник сифілісу має тропність до судинного ендотелію та активує ендотеліальний моношар, що може призвести до розвитку ранніх атеросклеротичних змін у судинній стінці. Після стимуляції ендотелій трансформується в прокоагулятивну поверхню, що відбувається за рахунок синтезу, виділення чи залучення багатьох прокоагуляційних речовин. Контроль за маркерами системної запальної реакції й вивчення стану гемостазу у хворих на пізній форми сифілісу є актуальними.

Мета: дослідити стан коагуляційного гемостазу у хворих на пізній сифіліс.

Матеріали та методи. Було обстежено 30 хворих на пізній сифіліс, групу порівняння становили 20 практично здорових донорів. Обстежені групи були схожі за статтю й віком. Серологічна діагностика включала: реакцію мікропреципітації, реакцію прямої гемаглютинації, визначення IgM та IgG до *Tr. pallidum*. Проводили оцінку таких показників гемостазу: активований частковий тромбoplastиновий час, протромбіновий час і протромбіновий індекс, тромбіновий час, вміст фібриногену в плазмі крові.

Результати. За допомогою проведення трьох базисних коагуляційних тестів (тромбіновий час, протромбіновий час й активований частковий тромбoplastиновий час — АЧТЧ) можна одержати інформацію про стан усіх основних ланок процесу згортання крові. При обстеженні хворих на пізній сифіліс виявлено статистично значиме подовження АЧТЧ (у 1,4 раза) порівняно з групою контролю. У хворих спостерігається тенденція до збільшення протромбінового індексу, що може свідчити про можливу гіперкоагуляцію, хоча значення даного показника залишаються в межах референтних величин. Тромбіновий час в обстежених

хворих був подовжений порівняно з групою контролю в 1,6 раза ($p < 0,05$). Визначення рівня фібриногену в групі хворих показало, що він залишається на рівні контрольних значень.

Висновки. Результати коагуляційних тестів, що були отримані під час обстеження пацієнтів, вірогідно вказують на ушкодження ендотеліальних клітин з оголенням тромбогенних субендотеліальних структур. Дані зміни можуть бути пояснені наявністю в крові хворих на сифіліс антифосфоліпідних антитіл, що вносять дисбаланс у систему коагуляційного гемостазу.

Крупініна Т.М.¹, Байбарза І.І.¹,
Маковська І.Ф.²

¹ ДУ «Полтавський обласний центр контролю
та профілактики хвороб Міністерства охорони
здоров'я України», м. Полтава, Україна

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

Оцінка ризиків гарячки Західного Нілу в Полтавській області за допомогою інструменту ВООЗ

Фактори природи і клімату України сприятливі для циркуляції вірусу гарячки Західного Нілу (ГЗН). У Полтавській області від 2011 року щороку реєструються випадки захворювань осіб на ГЗН, поширюється географія вогнищ (рис. 1).

Мета дослідження: оцінка ризиків ГЗН в області.

Матеріали та методи. Ретроспективний аналіз епідемічної ситуації з ГЗН за 10 років (2011–2020 рр.) проведений за даними статистичних звітів, епідеміологічних розслідувань випадків ГЗН, повідомлень у Міністерство охорони здоров'я України, аналітичних довідок, результатів лабораторних досліджень, ентомологічних спостережень. Результати використані для розподілу території області на зони ризику за допомогою інструменту ВООЗ «West Nile virus risk assessment tool» (Інструмент оцінки ризику зараження вірусом Західного Нілу). Для зонування території області за ступенем ризику створювали хороплети в програмному забезпеченні QGIS 3.4.6.

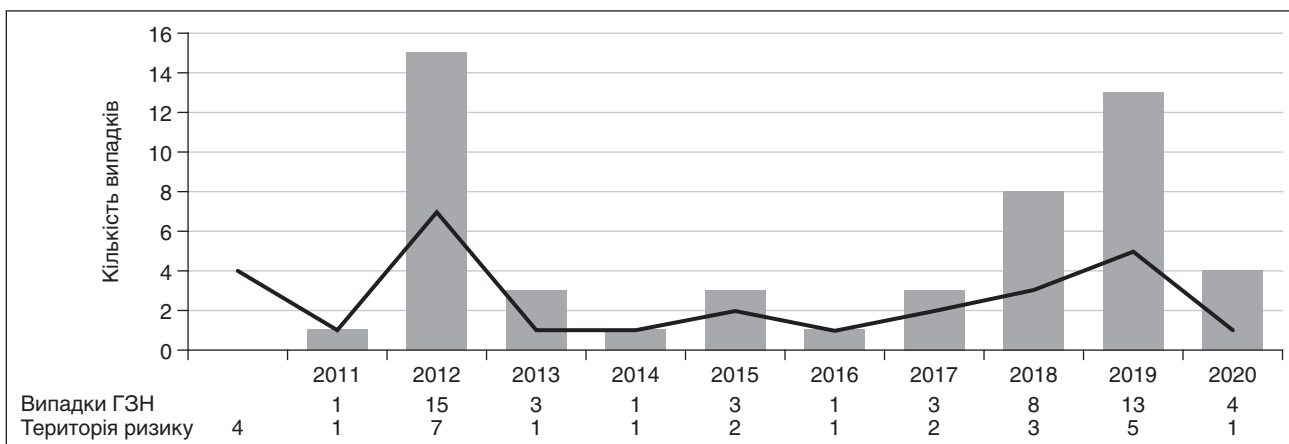


Рисунок 1. Випадки захворювань на гарячку Західного Нілу і території ризику інфікування, визначені в Полтавській області, станом на 01.01.2021



Рисунок 2. Динаміка захворюваності на гарячку Західного Нілу в Полтавській області і в Україні загалом за 15 років (2006–2020)

Результати. У Полтавській області з 2011 року серед 366 обстежених хворих із гарячками та 90 здорових осіб антитіла до вірусу ГЗН виявлені відповідно у 85 та 13 осіб (у т.ч. 9 донорів). Діагностовані 52 випадки ГЗН. Визначені 26 імовірних територій інфікувань, ідентифіковані 25 видів комах-переносників (рис. 1). Щорічні рівні захворюваності на ГЗН із 2012 року майже в 14 разів перевищують середні показники по Україні (рис. 2). За оцінкою ризиків, станом на 01.01.2021 лише окремі поселення з 7 районів можна вважати вільними територіями. Більшість сіл розташована по берегах водойм, серед зелених масивів, на шляхах міграції птахів. Через відсутність моніторингових спостережень за циркуляцією збудника серед тварин, птахів і комах дійсна ситуація не визначена, населення даних територій має значний ризик щодо ГЗН. Високий ступінь ризику мають 15 пунктів. До зони ураження віднесені території трьох міст і ще 10 пунктів.

Висновки. Полтавська область має території з різним ступенем ризику щодо ГЗН. Майбутні дослідження мають бути спрямовані на вивчення векторів поширення ГЗН, нагляд за безпекою донорської крові і впровадження профілактичних заходів, комплекси яких рекомендовані інструментом ВООЗ, відповідно до рівня ризику територій.

T.A. Krupodorova¹, T.A. Kizitska²,
O.V. Pokas³, V.Yu. Barshteyn¹

¹ Institute of Food Biotechnology and Genomics of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Astrapharm LTD, Vishneve, Ukraine

³ SI «L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Antimycotic activity of macromycetes

Nowadays, one of the major and global health threats is fungal infections. The most common fungal pathogen is *Candida albicans*, which causes candidiasis. It can be subdivided into major groups: cutaneous, mucosal and systemic.

Non-albicans *Candida* species like *Issatchenkia orientalis* (formerly *Candida krusei*) causes invasive candidiasis and onychomycosis. Another, no less dangerous fungal disease is mucormycosis — an infection caused by a group of filamentous molds within the order Mucorales. Mucormycosis can be classified of six forms: rhino-orbital-cerebral, pulmonary, cutaneous, gastrointestinal, disseminated, and mucormycosis of uncommon sites. Fungal diseases cause high mortality, especially in patients with AIDS, cancer, as well as in transplant individuals due to the immunosuppression. Recently, there has been an increase in the number of coronavirus disease (COVID-19) — associated mucormycosis (CAM). Diabetes mellitus is an independent risk factor for both severe COVID-19 and mucormycosis.

Also of concern is the continued emergence of new facts of resistance to the existing commercial drugs. At the same time, poor effect of some drugs and high possibility of fungal diseases, as well as the toxicity of drugs of modern drug therapy, emphasize the search for new effective antimycotic agents with low bayside effect. Interspecific fungal antagonism can be a powerful emerging tool in the development of mycoproducts (or biotech-products) against pathogenic fungi. A number of studies clearly demonstrate the significant antimycotic potential of macromycetes and indicate the relevance and prospects of such investigations.

The purpose of our study was to investigate the interspecific interactions between Macromycetes species and *Candida albicans* strains, *Issatchenkia orientalis*, and *Mucor* sp. fungi.

Thirty macromycetes from the Mushroom Culture Collection (IBK) of the M.G. Kholodny Institute of Botany of the National Academy of Sciences of Ukraine have been used. Saccharomycetaceae fungi (*Candida albicans* strains and *Issatchenkia orientalis*) were kindly supplied from the Culture Collection of Microorganisms of the Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. Mucoraceae fungus — *Mucor* sp. has been received from the Collection of Microorganisms and Plant Lines for Food and Agricultural Biotechnology of the Institute of Food Biotechnology and Genomics of the National Academy of Sciences of Ukraine. Macromycetes were screened for their ability to suppress the mycelial growth of micromycetes *in vitro* dual-culture plate assays on potato dextrose agar by method described by Badalyan et al. (2002, 2004).

The interactions between fungi are of considerable theoretical and practical interest. In particular, it is important to understand the causal relationships of the biological and biochemical bases of the immune and defense responses of competing species. Co-cultivation with Saccharomycetaceae fungi led to a change in the morphological characteristics of some macromycetes fungal colonies such as formation of a mycelial ridge, aerial mycelia, barrages, drops of exudate, changed of the colony colour, and polymorphism of *C. albicans* clinical isolates. The obtained results indicate a significant antifungal activity of the studied 30 macromycetes against *C. albicans* strains and *I. orientalis*. During fungi co-cultivation different interaction reactions took place: deadlock after mycelial contact (type A) or at a distance (type B), overgrowth without initial deadlock

(type C), partial (subtype C_{A1}) or complete (subtype C_{A2}) replacement after initial deadlock with contact. However, domination of replacement (78.7 %) of pathogenic fungi by macromycetes has been established. Furthermore, complete replacement took place almost twice more frequent (30.7 %) than partial replacement (19.3 %). Strong antagonistic activity with high antagonistic index (AI) was established by species *Ganoderma applanatum* (AI = 22.5), *Lentinula edodes* (AI = 21.0), *Flammulina velutipes*, *Irpiciporus litschaueri* and *Pleurotus ostreatus* (AI = 20.5), *Crinipellis schevczenkoi* (AI = 21), and *Lyophyllum shimeji* (AI = 21).

When co-cultivating of 30 studied macromycetes and micromycetes *Mucor* sp. various reactions of antagonism have been revealed: type A (16.67 % of the total number of investigated species of mushrooms), type B (3.33 %), type C (13.33 %), subtype C_{A1} (36.67 %), subtype C_{A2} (30.00 %). According to the results it was established the predominance of unilateral antagonism (inhibits the development or causes the death of macromycetes) *Mucor* sp. at the level of 80 %, including type C and subtypes C_{A1} and C_{A2} . Bilateral antagonism of fungi is evidenced by the revealed growth reactions of types A and B. Mutual inhibition of colony growth on contact (type A) was found for six species: *Ganoderma applanatum*, *Fomitopsis pinicola*, *Laetiporus sulphureus*, *Crinipellis schevczenkoi*, *Lyophyllum shimeji* and *Ophiocordyceps sinensis*. The type B was revealed for *Lentinula edodes*, the presence of a transparent zone of 5–8 mm was visually observed, which indicates diffusion into the agar of antifungal substances capable not only of inhibiting micromycete growth but also of inhibiting its growth at a distance. It should also be noted the formation of colorless mycelium *Mucor* sp. in the form of a small roller opposite the colony of *L. edodes*. Maximal inhibition index of *Mucor* sp. growth has been found with *F. pinicola* co-cultivation.

The study touched on antagonistic activity is one of the integral stages into understanding fungal-fungal competition. The results clearly indicate effectiveness of Macromycetes against Saccharomycetaceae pathogenic fungi via contact antagonism and little antagonistic activity against *Mucor* sp. Performed screening allows to determine the most active fungi with strong antimycotic activity: *Crinipellis schevczenkoi*, *Flammulina velutipes*, *Fomitopsis pinicola*, *Ganoderma applanatum*, *Irpiciporus litschaueri*, *Lentinula edodes*, *Lyophyllum shimeji*, *Pleurotus ostreatus*. These fungi are promising species for further studies to investigation and isolation potential antimycotic metabolites.

Кутова В.В., Білоконь О.М., Дегтяр Т.В.

ДУ «Інститут дерматології та венерології
НАМН України», м. Харків, Україна

Швидкі нетрепонемні та трепонемні тести в скринінговій діагностиці сифілісу

Лабораторна діагностика соціально значимих захворювань залишається актуальною. Насамперед це стосується сифілісу, епідеміологічний чинник якого в Україні ускладнюється військовою та соціально-економічною

складовою. Надання дерматовенерологічної допомоги на рівні первинної лікарняної допомоги в умовах надзвичайних ситуацій є особливо важливим. Актуальним є питання про впровадження тестів для діагностики сифілісу, що відповідає сучасним вимогам скринінгового обстеження даного захворювання з урахуванням можливостей організації лабораторної служби в Україні.

У світовій медичній практиці серед нетрепонемних методів лідирує швидкий плазмореагінний тест (RPR) на картках, а серед трепонемних — метод імунохроматографічного аналізу (IX) rapid-test, які є самими дешевими та стандартизованими відбірковими методами при скринінговій діагностиці сифілісу.

Мета: у даній роботі дослідження були спрямовані на вивчення діагностичних можливостей швидких тестів та рекомендації до їх впровадження при скринінговому обстеженні на сифіліс.

Матеріали та методи. Проведене комплексне обстеження 100 пацієнтів із наявністю сифілісу та практично здорових осіб, які ніколи не мали в анамнезі сифілітичної інфекції. Біологічним матеріалом слугувала сироватка крові. Для серологічної діагностики застосовували: реакцію мікропреципітації (РМП) з кардіоліпіновим антигеном, RPR на картках, IX (rapid-test), реакцію пасивної гемаглютинації (РПГА) та метод імуноферментного аналізу (ІФА).

Результати та обговорення. Чинний Наказ МОЗ України за № 997 від 22.11.2013 р. «Сучасні підходи до лабораторної діагностики сифілісу» передбачає використання для скринінгового обстеження на сифіліс такі методи: нетрепонемні (НТТ) — РМП, або РПР (RPR), або VDRL та трепонемні (ТТ) — IX, або РПГА, або ІФА, але так звані швидкі тести — RPR на картках, IX (rapid-test) до сьогодні використовуються обмежено. Результати одночасно проведених досліджень при скринінговій діагностиці на сифіліс вищезазначеними методами лабораторної діагностики показали, що частота позитивних результатів НТ-методами РМП, RPR на картках збігалася в 100 % випадків. Постановка RPR-тесту на картках вигідно відрізнялась від РМП більш зручною візуалізацією та швидкістю отримання результатів. У деяких випадках, коли в методах РМП діагностувалась «прозона», тест RPR на картках давав позитивний результат (у 1,2 % випадків). Також метод RPR на картках продемонстрував перевагу перед РМП і як відбірковий скринінговий тест при постановці плазми крові. Трепонемні методи IX (rapid-test), РПГА, ІФА використовувались для обов'язкового підтвердження позитивних результатів нетрепонемних методів. Постановка методів проводилася одночасно. Так, підтвердження позитивних результатів РМП, RPR на картках в 100 % випадків збігалось з позитивними результатами IX (rapid-test), РПГА, ІФА. Трепонемні тести РПГА, ІФА мають більш високу чутливість і специфічність, але технічно складні, вимагають наявності дорогих тест-систем та устаткування, тому їх застосування обмежене рамками спеціалізованих лабораторій. Постановка методу IX (rapid-test), що є швидким тестом для якісного виявлення сумарних антитіл (IgM, IgG) до *T. pallidum* при скринінговому дослідженні на сифіліс point of care із цільною кров'ю, вигідно відрізня-

няється від вищезазначених трепонемних тестів своєю економічною доступністю та простотою виконання, що не потребує високої кваліфікації персоналу.

Висновки. Таким чином, нетрепонемний метод RPR на картках та трепонемний тест IX (rapid-test) прості і зручні в постановці, не вимагають спеціального устаткування, менш трудомісткі і більш економічні порівняно з РМП, РПГА, ІФА. Можливість стандартизації і контролю всіх інгредієнтів забезпечує високу відтворюваність і надійність результатів. Впровадження даних методів для скринінгового дослідження сифілісу в умовах надзвичайних ситуацій, первинного скринінгу дозволить підняти їх на якісно новий рівень та сприятиме своєчасному виявленню хворих на сифіліс та запобіганню поширеності інфекції.

Люльчук М.Г., Щербінська А.М.,
Кирпичова В.В.

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

Моніторинг набутої резистентності ВІЛ в Україні за даними молекулярно-генетичних досліджень

Епідемія ВІЛ/СНІДу в Україні триває вже понад 30 років і все ще залишається важливою проблемою державного рівня, оскільки для свого вирішення потребує зусиль органів охорони здоров'я, соціальної, економічної політики. Щороку в Україні діагностується 15–18 тисяч нових випадків ВІЛ-інфекції, на обліку в закладах охорони здоров'я перебуває близько 140 тисяч інфікованих осіб, помирає від СНІДу 2000–2500 хворих. Широке впровадження антиретровірусної терапії (АРТ) покращило і подовжило життя осіб, які живуть із ВІЛ, призвело до того, що ВІЛ-інфекцію стали вважати хронічною інфекцією. Однак лікування в деяких випадках призводить до формування в організмі хворого медикаментозної стійкості вірусу до окремих антиретровірусних препаратів (АРВП), що проявляється вірусологічною неефективністю терапії, зростанням у крові пацієнтів рівня вірусного навантаження ВІЛ.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз результатів генотипування ВІЛ, отриманих при тестуванні методом полімеразної ланцюгової реакції зразків крові ВІЛ-позитивних осіб (дорослих та дітей), які перебували на АРТ, проте не мали вірусологічної ефективності лікування. Загалом проаналізовано результати тестування 505 зразків крові дорослих ВІЛ-позитивних осіб і 72 дітей. Пацієнтів лікували за схемами, що склалися з 2 нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ) + 1 ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази (ННІЗТ) або 2 НІЗТ + 1 інгібітор протеази (ІП). Для аналізу були відібрані нуклеотидні послідовності (сіквенси) фрагмента гена *pol* ВІЛ, що кодує ген протеази, і ділянку гена зворотної транскриптази.

Результати. Групу дослідження становили 287 чоловіків (56,8 %) та 218 жінок (43,2 %) віком від 24 до 39 років і 72 дитини віком від 1 до 18 років, хлопці становили 42 особи (58,3 %). Для мінімізації впливу частоти замінів режимів АРТ на ризик формування мутацій резистентності (МР) ВІЛ ми відібрали сіквенси 281 дорослого пацієнта та 38 дітей, які мали в анамнезі тільки одну схему лікування. Частина дорослих пацієнтів ($n = 231$, 82,2 %) перебувала на схемах терапії, ключовим компонентом яких був клас препаратів ННІЗТ (із низьким генетичним бар'єром), інша частина ($n = 50$, 17,8 %) отримувала ІП (клас препаратів із високим генетичним бар'єром). Генетичний бар'єр АРВ-препаратів — це число мутацій резистентності ВІЛ, необхідних для подолання селективного тиску медикаментозного препарату. Більшість дітей ($n = 21$, 55,3 %) перебувала на схемах терапії, ключовим компонентом яких був клас препаратів ІП, решта ($n = 17$, 44,7 %) отримувала ННІЗТ. Визначено, що частота набутої резистентності ВІЛ до АРВП у дорослих ВІЛ-позитивних пацієнтів становить 6,0 %. Виявлено, що вірогідно частіше ($p \leq 0,05$) мутації резистентності ВІЛ до АРВП виявляються у ВІЛ-позитивних чоловіків [$(59,70 \pm 2,25) \%$], ніж у жінок [$(40,30 \pm 2,25) \%$], що пов'язано з біоповедінковими гендерними особливостями. Вік більшості дорослих пацієнтів [$(92,19 \pm 1,23) \%$] із мутаціями резистентності ВІЛ коливається в діапазоні від 25 до 49 років. Виявлено, що тривалість АРТ та кількість замінів у схемах лікування ВІЛ-позитивних пацієнтів суттєвого впливу на частоту формування МР ВІЛ не мають. Молекулярно-генетичний аналіз дозволив виявити, що прийом препаратів класу ННІЗТ із низьким генетичним бар'єром супроводжувався формуванням мутацій резистентності ВІЛ до НІЗТ значно частіше, ніж прийом препаратів класу ІП із високим генетичним бар'єром. Так, частота виявлення мутації M184V на тлі прийому ННІЗТ у ВІЛ-позитивних дітей становила 70,6 %, тоді як на тлі прийому ІП дана мутація виявлялася майже вдвічі рідше — в 38,1 %. Кількісні показники у дорослих осіб були схожі (67,5 та 20,1 % відповідно). Представлені дані свідчать, що ризик формування МР ВІЛ на тлі прийому препаратів класу ІП значно менший порівняно з ННІЗТ. Установлено, що частота набутої резистентності ВІЛ до АРВП у ВІЛ-позитивних дітей становила 5,0 %. МР ВІЛ до ННІЗТ стали причинами вірусологічної неефективності лікування в 1,5 % випадків; до ІП — в 0,2 % випадків. Визначено, що в дітей формування МР ВІЛ до АРВП класів ННІЗТ та ІП відбувається вірогідно ($p < 0,05$) рідше порівняно з дорослими пацієнтами, що можна пояснити тим, що більшість дітей розпочинають АРТ з АРВП класу ІП із високим генетичним бар'єром. Привернув увагу той факт, що з 72 дітей групи дослідження у 26 (36,1 %) не виявлено жодної мутації резистентності ВІЛ, що вказувало на те, що причиною вірусологічної неефективності лікування було порушення режиму прийому препаратів. Додатковий аналіз історій хвороб встановив, що у 18 (69,2 %) випадках дані порушення зафіксовані в групі дітей віком від 4 до 10 років. Це той вік, коли дитина повністю залежить від батьків. Тобто недостатня прихильність батьків до АРТ залишається суттєвою проблемою лікування ВІЛ-позитивних дітей в Україні.

Висновки. Отримані дані обґрунтовують доцільність і необхідність проведення систематичного моніторингу розвитку МР ВІЛ у пацієнтів, які перебувають на АРТ, та більш ретельного і виваженого підходу лікарів до призначення пацієнтам схем АРТ на основі АРВП із низьким генетичним бар'єром (EFV або NVP). На сьогоднішній клас препаратів через свою невисоку вартість є ключовим компонентом близько 60 % стартових схем АРТ в Україні.

Лютко О.Б., Вітрак К.В., Митякіна І.Ю.

ДУ «Інститут травматології та ортопедії
НАМН України», м. Київ, Україна

Сучасні підходи до антибіотикотерапії в травматології та ортопедії

Сучасна ортопедія наповнена оперативними утручаннями. Зростання кількості інфекційних ускладнень після них часом змінює характер та етіологію запального процесу, що призводить до перегляду призначення антибіотиків, які є обов'язковим елементом комплексного лікування.

Мікробіологічна лабораторія вкладає у вирішення даної проблеми свій внесок і має певні здобутки. Перелік збудників при інфекційних ускладненнях в травматології та ортопедії включає широке коло видів мікробів: *S. aureus*, стрептококи, особливо *S. pyogenes* групи А та ентерококи, грампозитивні анаеробні коки, ряд видів ентеробактерій, неферментуючі бактерії, головним чином *P. aeruginosa*. Все частіше етіологічну роль інкримінують ряду коринебактерій, гемофілам, кінгелам, моракселам, анаеробам-пропіонібактеріям, фузобактеріям та актинобацилам, а також атипичним мікобактеріям.

Нами проводиться вивчення видового складу мікрофлори за інфекційних ускладнень у хворих, госпіталізованих до різних клінік інституту. Головна тенденція з роками полягає в зміні співвідношення грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів у бік збільшення питомої ваги перших. Не завжди виділення мікрофлори може вирішити питання визначення дійсного збудника інфекційного процесу.

Матеріал з вогнища запалення може бути недоступним для взяття без операції, часом мікроорганізми вдається виділити лише в повторних дослідженнях на пізніх стадіях захворювання, можливе госпітальне інфікування.

Постає питання: на який конкретний мікроорганізм орієнтувати антибіотикотерапію, щоб вона була відповідною? Дослідники надають діагностичну вартість різним критеріям: покладаються на виділену культуру, її кількісний показник, певні види клінічного матеріалу.

Ми приділяємо, крім зазначених, значення такому високоінформативному для більшості бактеріальних та вірусних інфекцій тестів, як специфічна імунна діагностика. У роботі використовуємо РА з виділеними культурами бактерій, РПГА зі стафілококовим еритроцитарним та поліімуногенним діагностиком, реакцію нейтралізації стрептолізину О *S. pyogenes* групи А,

СРБ. Виявлення діагностичних та високих рівнів анти-тіл проти збудників відіграє вирішальну роль в етіологічній діагностиці остеомієлітів та артритів, особливо при динамічному спостереженні.

Світова практика застосування антибіотиків свідчить про необхідність проведення моніторингу резистентності збудників інфекції до антибіотиків у межах країни, міста, лікувального закладу чи певного стаціонарного відділення.

Лабораторія мікробіології проводить такий моніторинг протягом більше 30 років. Ми переконалися в тому, що чутливість мікроорганізмів до певних антибіотиків змінюється від року до року при різних локалізаціях процесу, за умов давності застосування препарату загалом та тривалості лікування антибіотиком.

Різним видам бактерій притаманні свої механізми резистентності стосовно різних антибіотиків. Для найбільш актуальних збудників гнійно-запальних процесів у травматології та ортопедії — *S. aureus*, ентерококів, *P. aeruginosa* та ентеробактерій найбільше клінічне значення має розвиток резистентності до бета-лактамних антибіотиків, у число яких входять: пеніциліни, цефалоспорины, монобактами та карбапенемами.

Безумовно, до всіх існуючих небеталактамних антибіотиків (аміноглікозидів, фторхінолонів, тетрациклінів, глікопептидів) також із різною швидкістю розвивається резистентність хромосомної чи плазмідної природи, що не має відношення до бета-лактамаз і часто не досить вивчена, хоча клінічно дуже важлива. Так, відома резистентність стафілококів до глікопептидів (ванкоміцину) та індукцйбельна — до кліндаміцину, ентерококів — до ванкоміцину тощо. Вважають, що не може бути антибіотика, до якого з часом не може розвинути́ся резистентність. Враховувати це є завданням і клініцистів, і мікробіологів.

Перейдемо до інформації про визначену нами за новими стандартами резистентність головних збудників гнійно-запальних процесів у клініках нашого інституту. Тільки за рахунок вивчення резистентності за стандартами EUCAST виявлено більшу частку MRS, кліндаміцинрезистентних, а також стафілококів зі зниженою чутливістю до ванкоміцину та тейкопланіну, що вимагає збільшення тривалості лікування даними глікопептидами.

Найгірші справи з резистентністю у виділених у клініках грамнегативних бактерій. Так, із виділених (облік із 2011 р.) штамів ентеробактерій 80,0 % мали БЛРС, тобто знижену чутливість до трьох цефалоспоринов III покоління (цефтазидим, цефтріаксон, цефепім): не будучи резистентними за розмірами зони, під час лікування БЛРС цих штамів руйнуватиме всі цефалоспорины, знижуючи їх ефективність. З виділених за той же час штамів *P. aeruginosa* 48,3 % були резистентними до карбапенемів, а 15,5 % продукували карбапенемазу, таким чином, 63,8 % виділених штамів були нечутливими до карбапенемів під час лікування.

Отримані нами результати свідчать про надзвичайно велике значення встановлення етіології гнійного запалення та об'єктивного визначення чутливості його збудників до антибіотиків для ефективної антибіотикотерапії хворих.

Мазур С.В., Капітанова І.М.
ТОВ «Кінтегро», м. Київ, Україна

Пересувна ПЛР-лабораторія

Останні події з пандемією нового коронавірусу COVID-19 показали важливу роль лабораторної служби України в усіх ключових процесах реагування на спалахи хвороб, виявленні, оцінці, оповіщенні та моніторингу явищ, що становлять безпосередню небезпеку для здоров'я населення.

Під час реформи санітарно-епідеміологічної служби України і на момент поширення коронавірусної хвороби в країні кількість лабораторій мікробіологічного профілю, які могли проводити дослідження на COVID-19, скоротилась. Не всі лабораторії, що залишилися, були оснащені відповідним обладнанням і не всі лабораторії мали підготовлених фахівців. Тому проведення досліджень методом ПЛР було покладено на вірусологічні лабораторії та лабораторії відділів особливо небезпечних інфекцій, на той час обласних лабораторних центрів, а сьогодні — центри з контролю та профілактики хвороб. Але навіть самі сучасні лабораторії не завжди могли справитись своєчасно з великим потоком матеріалу, що поступав на дослідження від хворих та осіб із підозрою на захворювання.

Для забезпечення швидкого і правильного виявлення будь-якого патогенного мікроорганізму — збудника інфекційної хвороби, що може становити небезпеку для громадського здоров'я, а також можливостей для оперативної передачі отриманих результатів відповідним структурам, компанією «Кінтегро» був розроблений проект пересувної ПЛР-лабораторії на базі контейнерів, які можуть транспортуватися будь-яким видом транспорту (залізничним, повітряним, морським, автомобільним) (рис. 1).

Пересувна лабораторія може бути використана скрізь, де потрібно організувати проведення виїзних робіт, навіть у самому важкодоступному районі, швидко і якісно провести аналіз у будь-який момент часу. Використання таких лабораторій у різних сферах діяльності людини, зокрема у медицині, надзвичайно актуальне на сьогодні.

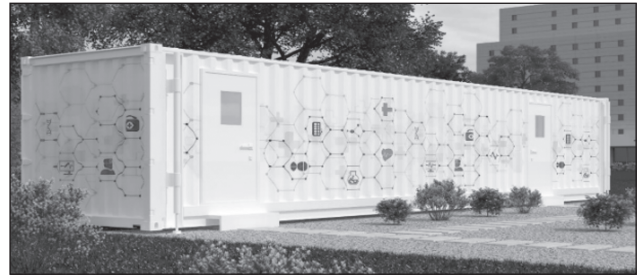


Рисунок 1. Пересувна ПЛР-лабораторія на базі контейнера

За основу планування лабораторії були взяті такі положення, як функціональність, автономність, мобільність, висока технологічність, біологічна безпечність, компактність, комфортність, економічна доцільність.

Лабораторія спроектована відповідно до вимог Державних санітарних правил і норм ДСанПіН 9.9.5-153-2008 «Організація роботи лабораторій при дослідженні матеріалу, що містить біологічні патогенні агенти молекулярно-генетичними методами», має 2 бокси з передбаченими — бокс виділення нуклеїнових кислот і бокс зборки реакційної суміші та проведення ампліфікації (рис. 2). Кожен із боксів має комфортні робочі місця, облаштовані сучасним необхідним для даного етапу роботи обладнанням та лабораторними меблями. Усе облаштування лабораторії надійно закріплене. Для знезараження відпрацьованого матеріалу передбачений настільний автоклав, для знезараження поверхонь, повітря — рециркулятори. Передача результатів дослідження здійснюється за допомогою Інтернету.

На кінцевий результат досліджень можуть суттєво впливати такі складові, як енергозабезпечення, опалення, кондиціонування, водопостачання та каналізація, високий рівень біологічного захисту, який забезпечується наявністю фільтровентиляційних систем із HEPA-фільтрами.

За проектом у лабораторії передбачено два технічні приміщення. Перше призначене для забезпечення лабораторії гарячим та холодним водопостачанням, в ньому розміщені основне обладнання водопідготовки (очищення води), водонагрівач, бак для акумуляції чистої води та насос для транспортування гарячої та холодної води. У другому приміщенні розміщені блоки



Рисунок 2. Приміщення пересувної ПЛР-лабораторії

кондиціонування та вентиляції з щитом управління, електричний розподільчий щит, джерело живлення — дизельний генератор.

Запропонований проєкт пересувної мобільної ПЛР-лабораторії є альтернативним варіантом стаціонарним лабораторіям для запровадження швидкої лабораторної діагностики щодо потреб охорони здоров'я, ветеринарної медицини, служби надзвичайних ситуацій тощо. Мобільні ПЛР-лабораторії не поступаються їм щодо якості досліджень та іншим можливостям. Це інноваційне рішення, що дозволить швидко й ефективно вирішити складні питання, пов'язані з капітальним будівництвом.

Обираючи пересувну мобільну ПЛР-лабораторію, ви обираєте якість, ефективність, своєчасність.

Максименко О.В., Кислих О.М.,
Кононова І.Г., Сергеева Т.А.

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

Частота виявлення серологічних маркерів SARS-CoV-2 серед співробітників медичних установ м. Києва

Україна долучилась до пандемії COVID-19 3 березня 2020 р., коли було повідомлено про перший підтверджений випадок зараження коронавірусом 2019-nCoV, виявлений у мешканця Чернівецької області, який повернувся з Італії. З того часу, за даними МОЗ України, ситуація швидко погіршувалася, і на сьогодні країна переживає вже третю хвилю епідемії. Станом на 15.09.2021 р. за весь період спостереження захворіло на COVID-19 2 325 796 осіб, одужали 2 225 130, зафіксовано 54 550 летальних випадків.

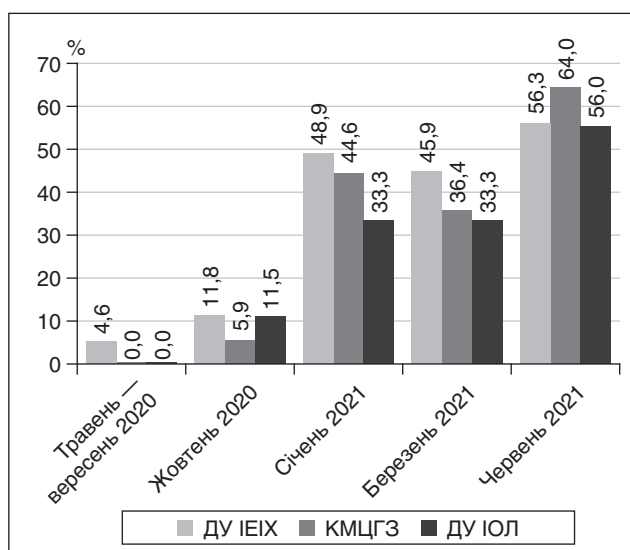


Рисунок 1. Відсоток виявлення антитіл до SARS-CoV-2 при обстеженні співробітників лікувальних установ НАМН України та м. Києва

Попри активні обмежувальні заходи та запровадження вакцинопрофілактики подолати неконтрольоване поширення збудника в країні до сьогодні не вдається, що, безумовно, призведе до тяжких наслідків як для здоров'я населення, так і для економіки України. Отже, актуальними залишаються дослідження, спрямовані на удосконалення системи і структури епідеміологічного нагляду за COVID-19 в Україні, коригування протиепідемічних і профілактичних заходів; підвищення ефективності стратегії і тактики діагностики COVID-19.

На нашу думку, сероепідеміологічні дослідження можуть відігравати важливу роль у заходах щодо відповіді охорони громадського здоров'я на пандемію COVID-19, оскільки дозволяють оцінити тягар хвороби (у тому числі надати додаткову інформацію про кінетику гуморальної імунної відповіді), інформаційно забезпечити точну оцінку кумулятивного поширення інфекції в популяції.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати тестування на наявність антитіл класу IgG до SARS-CoV-2 2195 зразків сироваток крові, отриманих від співробітників лікувальних установ НАМН України та м. Києва (ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» (ІЕІХ), КНП «Київський міський центр громадського здоров'я» (КМЦГЗ), ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» (ІОЛ)). Дослідження проводили методом ІФА з використанням тест-систем DIA®-SARS-CoV-2-NP-IgM та DIA®-SARS-CoV-2-NP-IgG (DiaProf Med, Україна), призначених для виявлення антитіл класів М та G до нуклеокапсидного антигена (NP) коронавірусу SARS-CoV-2.

Результати. Відсоток виявлення антитіл класу IgG до NP SARS-CoV-2 змінювався в динаміці нагляду протягом травня 2020 р. — червня 2021 р. Найбільше зростання даного показника (отже, опосередковано й кількості осіб, залучених до інфекційного процесу) збігалось в часі із закінченням першої та другої хвилі епідемії в країні (січень 2021 р. та червень 2021 р.). Так, відсоток виявлення антитіл у співробітників ДУ ІЕІХ зріс із 4,6 до 48,9 та 56,3 % відповідно; у співробітників КМЦГЗ — із нуля до 44,6 та 64,0 % відповідно; у співробітників ДУ ІОЛ — із нуля до 33,3 та 56,0 % відповідно (рис. 1).

Хоча не можна виключати, що певна кількість осіб здавала кров для дослідження неодноразово (тобто за визначеними показниками не можна судити про серопревалентність COVID-19 в установах), отримані дані варто розглядати як побічне свідчення стрімкого та прихованого поширення збудника COVID-19 у часі серед медичних працівників та персоналу обстежених установ.

Із метою вивчення кінетики гуморальної імунної відповіді були проаналізовані результати виявлення антитіл класів IgM та IgG до NP SARS-CoV-2 у динаміці нагляду в осіб із підтвердженим діагнозом COVID-19 (32 співробітники ДУ ІЕІХ). Перше дослідження проводили після отримання негативного ре-

зультату ПЛР; кратність тестування становила від 3 до 8 разів впродовж 10 місяців спостереження. При першому обстеженні в 4 осіб (12,5 %) були виявлені антитіла класу IgM, які зникали протягом місяця. Тільки у двох осіб (6,3 %) антитіла класу IgG не виявлялися на 6-й місяць спостереження; у 30 осіб (93,7 %) зазначені серологічні маркери реєструвалися протягом 10 місяців, при цьому коефіцієнти позитивності (співвідношення оптичної щільності зразка до граничного значення тест-системи) залишалися практично на одному рівні.

Висновки. Хоча взаємозв'язок між наявністю специфічних серологічних маркерів інфікування та імунним захистом від COVID-19 досі обговорюється, дані щодо виявлення антитіл до збудника в межах епідеміологічного нагляду дають змогу виявити тих, хто переніс легке або субклінічне захворювання, не потрапив до матеріалів офіційної звітності і, отже, є потенційно імунними та менш сприятливими до повторного зараження, відстежити найбільш сприйнятливі до зараження вікові та інші групи населення, тобто виявити найбільш уразливі групи щодо інфікування SARS-CoV-2 та відповідні фактори ризику.

Малиш Н.Г.¹, Фетісова І.М.², Демеха Н.М.³

¹ Сумський державний університет, м. Суми, Україна

² КНП «Клінічна лікарня № 4» Сумської міської ради, м. Суми, Україна

³ Головне управління Держпродспоживслужби в Сумській області, м. Суми, Україна

Сучасні епідеміологічні особливості та аналіз часового ряду захворюваності на кір в Україні

Кір — висококонтагіозне та небезпечне вірусне інфекційне захворювання. Ускладнення, які виникають внаслідок даної недуги, зачіпають більшість систем органів, при цьому на енцефаліт і пневмонію припадає їх більша частина. Помітний прогрес у скороченні кількості осіб, які помирають від кору, був досягнутий завдяки вакцинації. Нещодавні спалахи в країнах Африки, Європи, США продемонстрували, що кір продовжує залишатися актуальною проблемою для органів охорони здоров'я багатьох країн світу.

Мета дослідження: визначити інтенсивність епідемічного процесу кору в Україні у сучасних умовах (2010–2020 рр.), визначити чинники, які обумовлюють зміни його характеристик.

Матеріали та методи. У роботі використано дані галузевої статистичної звітності МОЗ України, Державної служби статистики України у 2010–2020 рр. Проведений аналіз захворюваності на кір в Україні за період 2010–2020 рр. Досліджені матеріали щодо охоплення плановими щепленнями КПК-1 (КПК — вакцина для профілактики кору, епідемічного паротиту і краснухи) та КПК-2. Матеріалами для вивчення епідемічного процесу кору була державна статистична звітність:

форми 1 та 2 «Звіт про окремі інфекції та паразитарні захворювання», форма 70 «Звіт про профілактичні щеплення». Застосовано епідеміологічні та статистичні методи дослідження. Використані програми Microsoft Office Excel 2010, Statistica 6.0 (Statsoft, США).

Результати. Вірус кору є одним із найбільш заразних патогенних вірусів. ВООЗ планувала подолати ендемічну передачу вірусу кору в шести регіонах світу. Однак досягти даної мети не вдалося. Спостерігається зростання захворюваності на кір. Не лишилася осторонь дана проблема і для України, незважаючи на те, що з 70-х років минулого сторіччя в Україні проводяться планові щеплення проти кору. У досліджуваному періоді епідемічний процес кору характеризувався зростанням інтенсивних показників захворюваності. У 2012 р. захворюваність становила 27,9 на 100 тис. населення, у 2018 та 2019 рр. — 125,47 та 133,69 на 100 тис. населення відповідно. У 2020 р. показники захворюваності на кір різко знизилися, що було обумовлено суворими протиепідемічними заходами, що проводилися відносно нової коронавірусної хвороби COVID-19. Загалом у 2010–2020 рр. показники захворюваності на кір коливалися від 0,08 на 100 тис. населення до 133,69. Медіана захворюваності становила 5,13 на 100 тис. населення. Зважаючи на рівняння тенденції $y = 7,465x - 16,18$, у найближчі роки очікуються достатньо високі рівні захворюваності на кір: у 2021 р. — 73,4 на 100 тис. населення, 2022 р. — 80,87, 2023 р. — 88,33. Досліджуючи якісні характеристики епідемічного процесу, ми встановили, що діти традиційно залишаються групою ризику захворюваності на кір. Медіана захворюваності дітей більше ніж у 10 разів перевищувала дорослих. При цьому показники захворюваності дітей зросли з 0,14 на 100 тис. дитячого населення до 442,16, дорослих — із 0,05 на 100 тис. дорослого населення до 77,71. Особливо небезпечним вірус кору був для дітей раннього віку, ще неохоплених щепленнями. До того ж рівень захворюваності дітей віком до 1 року значно перевищував захворюваність дітей інших вікових груп ($p < 0,05$), що вказує на низький рівень їх імунітету проти кору. Імовірно, післявакцинальний імунітет матері не захищає немовля від інфікування. Матерів із післяінфекційним імунітетом стає все менше і менше. Між показниками захворюваності дітей та дорослих були встановлені прямі сильні кореляційні зв'язки ($r_s = 0,964$, $p < 0,05$), що опосередковано вказувало на антропонозну природу захворювання та доводило значущість обох груп населення в існуванні епідемічного процесу. У віковій структурі хворих на кір частка дорослих осіб була достатньо високою і становила 40,5 %. Загальновідомо, що на показники захворюваності на кір впливає показник охоплення населення вакцинацією. Для щеплення проти кору в Україні застосовують комбіновану вакцину Priorix, що містить живі атенуйовані штами вірусів кору, паротиту та краснухи. Щеплення проводяться у віці 12 місяців (КПК-1) та 18 місяців (КПК-2) життя. Нами були проаналізовані звіти МОЗ України щодо виконання планів профілактичних щеплень. У досліджуваному періоді показники виконан-

ня плану профілактичних щеплень вакцинами КПК-1 та КПК-2 коливалися від 30,2 до 91,7 % та від 45,5 до 93,3 %. Результат проведеного кореляційного аналізу потребує всебічного аналізу та осмислення. Між захворюваністю на кір та показниками охоплення щепленнями проти кору встановлений прямий сильний кореляційний зв'язок. Це суперечить канонам епідеміології. Демографічна ситуація в регіоні, зважаючи на те, що кір належить до захворювань антропонозної природи, теоретично також може впливати на епідемічну ситуацію. Однак ми не виявили впливу показників чисельності та щільності населення, природного та міграційного руху на епідемічний процес кору. Коефіцієнти кореляції становили відповідно $r = -0,366$, $r = -0,375$, $r = -0,086$, $r = 0,564$.

Висновки. Проведення швидких протиепідемічних заходів у вогнищі кору лишається простим ефективним заходом, що призводить до зниження захворюваності.

Марієвський В.Ф.¹, Петренко О.В.¹,
Мурашко О.В.¹, Гарницька О.Г.¹,
Батечко А.П.²

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

² МЦ «МедіАн», м. Київ, Україна

Основні гени резистентності в антибіотикорезистентних збудників інфекцій

Останніми десятиліттями в усьому світі спостерігається стрімке поширення стійкості збудників інфекційних захворювань до антибактеріальних препаратів. Інфекції, спричинені стійкими мікроорганізмами, є серйозною проблемою для закладів охорони здоров'я, оскільки викликають небезпечні, загрозливі для життя стани — ранові інфекції, пневмонії, сепсис тощо. Антибіотикорезистентність у багатьох країнах розглядається як один із критеріїв національної безпеки, оскільки щороку зростає кількість летальних випадків від бактеріальних інфекцій у результаті резистентності збудників до антимікробних препаратів. При неефективності стартової антибактеріальної терапії клініцисти змушені використовувати альтернативні препарати, що часто призводить до погіршення прогнозу для пацієнтів, можливої госпіталізації з тривалим перебуванням в стаціонарі. На сьогодні механізми формування резистентності бактерій до антибіотиків добре вивчені. В основі лежить здатність бактерій продукувати ферменти β -лактамази, що руйнують β -лактамане кільце антибіотика, тоді як бета-лактамані антибіотики посідають лідируюче місце в клінічній практиці. Останнім часом уже відомо понад 500 β -лактамаз. Резистентність мікроорганізмів може бути природною і набутою, але формування її у всіх випадках зумовлене генетично. Гени, асоційовані з даною здатністю, найчастіше локалізовані на мобіль-

них генетичних елементах, що сприяє їх швидкому поширенню між бактеріями. Визначення чутливості до антибактеріальних препаратів, як правило, проводиться диско-дифузійним методом, що вимагає тривалого часу. Проте швидка діагностика інфекції є важливим фактором, що впливає на наслідки захворювання. Сьогодні для скорочення ідентифікації збудників все більшого поширення набувають некультуральні методи, засновані на принципі ПЛР-методу, флуоресцентної гібридизації тощо. На сьогодні молекулярно-генетичні методи застосовуються як базовий діагностичний метод.

Метою роботи було дослідити основні гени резистентності до антибактеріальних препаратів серед антибіотикорезистентних збудників інфекцій і порівняти результати з антибіотикочутливістю диско-дифузійним методом.

Матеріали та методи. Для досліджень було взято 15 антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів, з яких: 5 штамів *Pseudomonas aeruginosa*, 6 — *Klebsiella pneumoniae*, 2 — *Staphylococcus epidermidis* та по одному штаму *Staphylococcus aureus* і *Escherichia coli*, які були виділені з різного біологічного матеріалу від хворих. Антибіотикочутливість досліджували за допомогою диско-дифузійного методу. Для виявлення генів антибіотикорезистентності використано тест-систему «БакРезиста GLA» (ТОВ «ДНК-Технологія»), що визначає 14 генів резистентності — *imp*, *oxa-51-like*, *ctx-M-1*, *tem*, *vanA/B*, *mecA*, *oxa-48-like*, *oxa-40-like*, *vim*, *kpc*, *oxa-23-like*, *ndm*, *shv*, *ges*, які продукують різні типи β -лактамаз. Виділення ДНК мікроорганізмів проводили за допомогою «Проби НК», ампліфікація проходила на ампліфікаторі «ДТ-Primer».

Результати. Результати досліджень показали, що досліджувані штами мали у своєму геномі в різних співвідношеннях гени резистентності до бета-лактаманних та глікопептидних антибіотиків. Так, у двох штамів *P. aeruginosa* виявлено ген *ndm*, що кодує метал-бета-лактамазний фермент із групи β -лактамаз і проявляє дуже високу здатність розщеплювати різні антибіотики, включаючи карбапенеми. Дані штами не проявили чутливості до антибіотиків імipенему, меропенему, тобраміцину, цефепіну, піперациліну/тазобактаму, цефоперазону/сульбактаму, ципрофлоксацину, проте були чутливі до азтреонаму і помірно чутливі до колістину. Також, у двох штамів *P. aeruginosa* було виділено по одному з генів: *ges*, який продукує фермент інгібітора карбапенемів, і *imp*, який продукує фермент, що гідролізує всі β -лактами. Слід відмітити, що дані ферменти недієві до монобактамі. Один штам *P. aeruginosa* мав до 5 генів резистентності — *ctx-M-1*, *tem*, *kpc*, *ndm*, *shv* — і був помірно чутливий лише до колістину. У 6 штамів *K. pneumoniae* також у різних співвідношеннях були виявлені гени резистентності, лише у двох штамів не було виявлено досліджуваних генів, що вказує на наявність інших видів антибіотикорезистентності. Так, в одному штамі *K. pneumoniae* виявлено 5 генів антибіотикорезистентності — *oxa-51-like*, *ctx-M-1*, *oxa-48-like*, *oxa-23-like*, *shv*; у двох штамів виявлено по чотири гени — *ctx-M-1*, *tem*, *ndm*,

shv; один штам мав лише ген *shv*. Наявність у досліджуваних штаммах *K. pneumoniae* різних генів резистентності дає можливість мікроорганізмам продукувати різні типи β-лактамаз і тим самим забезпечувати їх захищеність від дії антибактеріальних препаратів, що, зі свого боку, було підтверджено диско-дифузійним методом. У двох штамів *S. epidermalis* й одному штамі *S. aureus* виявлено ген *tesA*, який продукує фермент, що зв'язується з пеніциліном, і тим самим проявляється стійкість стафілококів до метициліну й оксациліну. У штамі *E. coli* виявлено 2 гени антибіотикорезистентності — *ctx-M-1* і *tem*, що продукують ферменти, які характеризуються більшою активністю щодо цефотаксиму та ампіциліну відповідно. Епідермальний стафілокок і кишкова паличка є представниками нормальної мікрофлори людини, і наявність у них різних генів резистентності може вказувати на швидке поширення антибіотикорезистентності серед здорової мікрофлори людини через мобільні генетичні елементи. Таким чином, дослідження показали, що серед антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів поширені в різних співвідношеннях гени резистентності, які, продукуючи різні типи β-лактамаз, призводять до нейтралізації антибактеріальних препаратів. Крім того, виявлення генів резистентності в мікроорганізмів здебільшого збігалось з результатами диско-дифузійного методу, що дає можливість використовувати ПЛР як скринінговий метод для правильного і швидкого коригування призначення антибактеріальних препаратів.

Висновки. У зв'язку з високим рівнем антибіотикорезистентності і поширенням штамів, що продукують β-лактамази, вирішення питання щодо швидкого отримання результатів за антибіотикограмою можливе шляхом використання молекулярно-генетичних методів, а саме за допомогою мультиплексної ПЛР тест-системи «БакРезиста GLA», яка здатна протягом 6 год виявити основні гени антибіотикорезистентності і тим самим скоротити час на визначення чутливості до антибіотиків, що дозволить своєчасно призначити етіотропну ефективну терапію.

Мартинюк О.Г., Мурашко О.І.

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

Епідемічні особливості емерджентних інфекцій в Україні

Тривалий час панувала думка, що з появою людиної еволюція на планеті припинилася. Тільки зараз почали розуміти ілюзорність даного підходу. Еволюційні процеси відбуваються постійно, і яскравий приклад цього — віруси. Якийсь час тому зненацька почалися абсолютно незвичайні спалахи епідемій. Різко активізувалися старі, відомі, раніше малозначущі інфекції. І наприкінці 1980-х років з'явилося поняття «емерджентні вірусні хвороби», що перетворилися десять

років по тому в головну проблему охорони здоров'я. Дивують не стільки масштаби поширення інфекцій, скільки непередбачені особливості їх розвитку.

Емерджентні інфекції, емерджентні збудники — хвороби і збудники, які виникли або виявилися раптово, несподівано, як правило, невідомі, і цим зумовлюють надзвичайні епізоотичні ситуації, в основному дуже напружені. До них належать: 1) нові, раніше невідомі наці інфекції (наприклад, вірусна геморагічна хвороба кролів, репродуктивно-респіраторний синдром свиней); 2) відомі хвороби в нових, змінених формах вияву і перебігу (лістеріоз як харчова інфекція), що перейшли на нові види сприйнятливих тварин (везикулярна хвороба і висип свиней, губчаста енцефалопатія ВРХ) або в нові, невласливі нозоареали (лихоманка долини Ріфт у Єгипті, американський м'яз у Північній Африці); 3) старі, раніше переможені і контрольовані хвороби, що знову набули несподіваного поширення (туберкульоз).

На сьогодні виділено близько 200 видів збудників емерджентних інфекцій, які у 75 % випадків є спільними для тварин і людини. Їх суттєве поширення за кілька останніх років зумовило досить напружену епізоотичну ситуацію у світі та на кордонах України. Зокрема, у Європі зареєстрована ціла низка таких інфекцій: катаральна лихоманка овець (блутанг), африканська чума свиней, високопатогенний грип птахів, репродуктивно-респіраторний синдром свиней, сказ — більше ніж у 110 країнах світу, а у Румунії та південних регіонах Росії — навіть спалахи лихоманки Західного Нілу. До вище згаданих емерджентних зоонозів також відносять ортоміксовірусні грипозні інфекції, хворобу Ньюкасла, вірусні везикулярні хвороби свиней, сапронози (ешерихіози, кампілобактеріози, лістеріоз), лептоспірози, харчові сальмонельози, вірусну геморагічну хворобу кролів.

Останнім часом в Україні реєструвалися такі емерджентні хвороби, як високопатогенний грип птиці, репродуктивно-респіраторний синдром і цирковірусна хвороба свиней та африканська хвороба свиней. По території України проходять три головні шляхи міграції птахів, які охоплюють понад 239 видів, у зв'язку з чим Азово-Чорноморський регіон та басейни річок Дніпро, Буг, Дністер є потенційними зонами ризику виникнення та поширення грипу птиці, у тому числі високопатогенного, а також ньюкаслської хвороби, африканських вірусних лихоманок та енцефалітів. Разом із цим захворюваність людей на харчові токсикоінфекції за останні 4 роки збільшилася майже втричі — до 115 осіб на 100 тис. населення.

Однак найтривожніше те, що зміни вірусів відбуваються стрімко, вибухова еволюція йде навіть на рівні одного індивідуума під час хвороби. Можливо, існують певні умови, що прискорюють еволюцію вірусів, усунувши які можна запобігти епідемії? Одна з таких умов — концентрація в якомусь певному місці якомога більшої кількості найрізноманітніших патогенних, непатогенних, умовно-патогенних збудників найрізноманітніших організмів. Окрім того, необхідна достатня кількість об'єктів, у яких віруси будуть еволюціонувати.

ти. Об’єкти ці мають бути дуже чутливі (компетентні) до вірусів та інших інфекцій. Для цього в організмі мають бути максимально пригнічені всі системи протидії, в яких найважливіша, але далеко не єдина, імунна система. Наявність перерахованих вище чинників обумовлює формування цілих полігонів розвитку різноманітних інфекцій.

Мартинюк О.Г., Покропивна М.С.
Національний університет біоресурсів
і природокористування України, м. Київ, Україна

Серологічна різноманітність збудників
лептоспірозу собак

Зміна екологічної ситуації у світі призводить до формування нових видів збудників leptospirosis. П’ять років тому етіологічними чинниками leptospirosis собак виступали 25 сероварів. На сьогодні у світі їх кількість збільшилась на 4.

У собак природну інфекцію викликають leptospirosis 29 сероварів 16 серогруп 5 видів (табл. 1).

Таблиця 1. Види leptospirosis, що виділяються від собак

Види	Серогрупи	Серовари
L. borgpetersen	Sejroe	Hardjo Medanensis Saxkoebing
	Australis	Australis Bangkok Bratislava Wewak
L. interrogans	Autumnalis	Autumnalis
	Ballum	Ballum
	Bataviae	Bataviae
	Canicola	Canicola
	Djasiman	Djasiman
	Hebdomadis	Kremastos
	Icterohemorrhagiae	Copenhageni Icterohemorrhagiae
	Panama	Szwajizak
	Pomona	Pomona
	Pyrogenes	Pyrogenes
	Ranarum	Zanoni Robinsoni
L. kirschneri	Grippotyphosa	Bulgarica Bim Butembo Grippotyphosa Cynopteri
L. noguchii		Panama
L. santarosai		Shermani

Таким чином, leptospirosis у собак викликають L. borgpetersen, L. interrogans, L. kirschneri, L. noguchii, L. santarosai, які включають 29 сероварів.

Марциновська В.А.^{1, 2}, Нгуєн І.В.¹,
Погорелова О.В.²
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

Організаційні питання з елімінації
передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини в Україні

Регіон Східної Європи та Центральної Азії (СЄЦА), до якого належить Україна, є одним із трьох регіонів у світі, де епідемія ВІЛ-інфекції продовжує зростати. Збільшення випадків інфікування ВІЛ статевим шляхом та активне залучення до епідемічного процесу жінок дітородного віку є серйозним ризиком для перинатальної ВІЛ-інфекції у країнах СЄЦА.

У 2020 році в Україні зареєстровано 15 658 випадків ВІЛ-інфекції серед громадян України (41,1 на 100 тис. населення), захворіли на СНІД 4139 осіб (10,9 на 100 тис. населення). Питома вага статевого шляху передачі становила 61,2 %. Найчастіше випадки ВІЛ-інфекції реєструються серед мешканців міста (80,4 %) та осіб віком 25–49 років (82,1 %). Понад 50 % нових випадків ВІЛ-інфекції діагностується на стадії СНІДу, що зумовлено пізнім зверненням за медичною допомогою.

Станом на 01.01.2021 р. під медичним наглядом у закладах охорони здоров’я перебувало понад 144 тисячі ВІЛ-позитивних громадян України (378,8 на 100 тис. населення), із них 3368 дітей із підтвердженим діагнозом ВІЛ-інфекції, ще в 4431 дитини, які народжені ВІЛ-позитивними матерями, ВІЛ-статус уточнювався.

За ініціативи ВООЗ, Глобальна спільнота прийняла зобов’язання елімінувати передачу ВІЛ від матері до дитини до 2030 року як одного з пріоритетних завдань системи громадського здоров’я. Цілі щодо елімінації передачі ВІЛ від матері до дитини (ЕПМД) визначені як менше ніж 2 % передачі ВІЛ від матері до дитини серед дітей, які не вигодовуються грудним молоком, і менше 5 % — серед дітей, які вигодовуються грудним молоком матері.

Україна разом з іншими країнами світу підтримує ініціативу ВООЗ щодо валідації ЕПМД ВІЛ-інфекції, що включає 4 складові: 1) перевірку даних та оцінку впливу програми; 2) оцінку лабораторних даних, діагностики, програм і послуг; 3) оцінку інтеграції сервісів; 4) оцінку дотримання прав людини, гендерної рівності та залучення населення до національних програм.

Мета роботи: вивчити нормативно-правову базу з питань профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини (ППМД) та її вплив на досягнення цільових індикаторів ВООЗ з ЕПМД.

Матеріали та методи. Для розрахунку показників були використані дані статистичних форм звітності № 63 (річна) «Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини», № 63-1 (річна) «Частота передачі ВІЛ від

матері до дитини», № 21 (річна) «Звіт про медичну допомогу вагітним, роділлям і породіллям». Вивчено перелік нормативно-правових актів, інструктивних матеріалів та інших регламентуючих документів із питань ЕПМД.

Результати. Моніторинг заходів з ЕПМД в Україні здійснюється відповідно до наказу МОЗ України від 3 серпня 2012 року № 612, що дозволяє відстежити ключові індикатори програми ППМД. Частота передачі ВІЛ від матері до дитини в Україні, за даними ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в новонароджених, знизилася з 2,6 % у 2016 р. (57 дітей) до 1,3 % (24 дитини) у 2020 р. Досягли визначеного ВООЗ глобального цільового показника ЕПМД (0–2 %) майже всі регіони, за винятком Луганської (5,9 %), Кіровоградської (5,5 %), Вінницької (3,8 %), Херсонської (2,9 %) областей та м. Київ (2,4 %). Завдяки ефективному впровадженню клінічного протоколу з ППМД, що затверджений наказом МОЗ України № 449 від 16.05.2016 р., 95,9 % ВІЛ-позитивних вагітних отримали антиретровірусну терапію, а частка вагітних, які продовжують лікування після пологів, становила 98,0 %. Практично всі діти, народжені ВІЛ-позитивними матерями (97,8 %), отримують антиретровірусну профілактику та штучне вигодовування (98,5 %), а також охоплені ранньою діагностикою ВІЛ-інфекції (96,1 %). З метою координації заходів з ЕПМД в країні наказом МОЗ України від 19.08.2019 № 1829 (у редакції наказу МОЗ України від 16.10.2020 № 2342) створена міжвідомча робоча група з питань валідації ЕПМД ВІЛ, збудника сифілісу та вірусів гепатитів. Протягом 2019–2020 років були розроблені та схвалені рішенням Національної ради з протидії ВІЛ-інфекції та туберкульозу дорожні карти з ЕПМД; створені регіональні комітети (міжвідомчі робочі групи) із питань валідації ЕПМД; розроблені робочі плани щодо імплементації та виконання регіональних дорожніх карт. Розпорядженням Кабінету Міністрів України від 27 листопада 2019 року № 1415-р була схвалена Державна стратегія у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, туберкульозу та вірусним гепатитам на період до 2030 року, одним з очікуваних результатів якої є зниження частоти передачі ВІЛ від матері до дитини до 2 %. Заходи з ЕПМД включені до Плану заходів на 2021–2023 роки щодо реалізації Державної стратегії. З метою посилення координації виконання заходів щодо унеможливлення передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини наказом МОЗ України від 06.09.2021 року були затверджені організаційні заходи з ЕПМД.

Висновки. Щоб знизити показник вертикальної передачі ВІЛ в Україні до рівня європейських країн (1–2 %) в Україні, насамперед потрібно забезпечити універсальний доступ до заходів із ППМД для всіх ВІЛ-позитивних вагітних, передусім жінок, які належать до уразливих та соціально неадаптованих груп населення. Також важливо включити до організаційних питань з ЕПМД можливість отримання усіх необхідних послуг із ППМД в одному місці, найбільш приближеному до ВІЛ-позитивної жінки та її дитини. Загалом за умови реалізації заходів із ППМД відповідно до чинної нормативно-правової бази та забезпечення їх на належно-

му рівні фінансування досягнення глобального цільового показника ЕПМД може стати реалістичним для кожного регіону України.

S.L. Matvyeyeva

Kharkiv national medical university, Kharkiv, Ukraine

Miliary tuberculosis with multiple localization in patient with systemic lupus erythematosus on the background of prolonged steroid therapy

Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) may be present not as in immunocompetent patients. Risk of the incidence of miliary tuberculosis with multiple locations due to late diagnosis and non-specific clinical symptoms imitating lupus higher. Therefore, early diagnosis of pulmonary tuberculosis is important for proper treatment. High dose of steroid therapy is an important risk factor for tuberculosis.

We present an observation of the case for steroid tuberculosis in a patient on a systemic lupus erythematosus. A patient of 52 years, which for 4 years took every day 12 mg methylprednisolone about the systemic lupus, turned to the polyclinic for the pain in the lower abdomen and periodically raise the body temperature to 37,5 °C, and sometimes to 39,0 °C. The general condition of the patient was relatively satisfactory. The patient was a sufficient food. At palpation noted diffuse increase in thyroid gland 1 degree. Skin was pale, dry with erythematous rashes on the upper and lower extremities. Heart tones are muted, rhythmic. Arterial pressure 130/90 mm/mercury. Pulse 72 strikes on Min. Over the lungs were listened to weakened breathing with a stiff tinge and the noise friction of the pleura below the blades on the right. Liver is 2 cm protrude from the edge of the rib arc. There was no peripheral swelling. The patient was examined by a gynecologist and, due to suspected oncological pathology, is directed for further examination in the oncological dispensary. In the oncological dispensary, the patient was carried out laparoscopic stage, during which there was found a focal seeding of peritoneum. After a biopsy of the peritoneum during histological examination a large number of productive epithelioid cell granulomas with giant multi-nuclei Langhan's cells were found. Ultrasonic investigation and computer of multi-detector tomography with contrast revealed signs of soft-tissue components of left-tube area of 33 × 20 mm, fallopian tube of the habitual cystic structure up to 6 mm, the minimum ascites, a local area of visceral peritoneum lesion, which was estimated as TB-specific changes in left fallopian tube, peritoneum. To refine the diagnosis, the patient was sent to TB dispensary. In X-ray studies of the thoracic organs, there is a miliary dissemination in the lungs and signs of right-sided pleurisy in the form of inflammation of the sinus and interpleural adhesion. Since the patient did not excrete sputum for microbiological research, bronchial washings were taken, where seven acid-fast bacilli were found by microscopy with Ziehl-Nielsen technique on 100 of visual fields. A molecular-genetic study of the material (GeneXpertMTB/RIF)

was also found to have DNA TB Mycobacterium (MTB) sensitive to rifampicin. In the clinical analysis of blood marked mild leukocytosis (9.8 g/L) and ESR reduction (32 mm/hour). Urine is found in protein (0.084 g/L) and hyaline cylinders. In biochemical analysis of blood was noted a decrease in total protein up to 59.4 G/L in another without pathological changes. The disease was established by a diagnosis of miliary tuberculosis with multiple localization: in lungs; pleura; peritoneum; seal left Fallopian tube, confirmed microbiologically and histologically. Systemic lupus erythematosus. Diffuse hyperplasia of the thyroid gland Igrade, euthyroidism. In view of the generalized process, treatment is initiated according to the individual scheme with six drugs: isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol, kanamycin, and ofloxacin up to obtaining the data of the MTB sensitivity to anti-tuberculosis drugs by culture results. This case draws the attention of rheumatologists, gynecologists, oncologists, endocrinologists and doctors of other specialties at an increased risk of disease on tuberculosis of patients who have long-term steroid hormones. The case is a typical example of "steroid" TB prone to generalizing and multiple localization. This version of the disease with late diagnosis and progression is often leads to fatal outcomes. Patients who take long time steroids require suspicion regarding Critical in the staging diagnosis of tuberculosis is the X-ray and CT scan study of the thoracic cavity and microbiological examination of sputum or bronchial washings, using a microscopy of sputum smear, stained by Ziehl-Nielsen, amplification methods and culture methods for Mycobacterium tuberculosis. In case of suspicion of extrapulmonary localization, consultation of the relevant specialists, ultrasound and tomography investigations and histological examination of the biopsy material is advisable. The peculiarity of tuberculosis is the absence of clinical, strictly pathognomic only for this pathology of symptoms; tuberculosis remains a great change that constantly tries to mask other diseases.

Мельник В.В.

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

Геоінформаційна система як інструмент моніторингу інфекційних хвороб тварин

Ретроспективний епізоотологічний аналіз охоплює тривалий період часу і використовується при підготовці матеріалів для планування протиепізоотичних заходів. Він включає аналіз рівня і структури захворюваності за нозологічними формами; аналіз багаторічної динаміки захворюваності — напрямку і вираженості, тенденції, періодичності коливань рівня захворюваності, показник захворюваності в поточному році; аналіз річної динаміки — рівня цілорічної захворюваності, сезонності, а також включає порівняльно-історичний опис та порівняльно-географічний опис.

На сьогодні різнобічна інформація щодо особливостей інфекційних захворювань тварин, численні

дані епізоотологічних досліджень повною мірою не систематизовані, залишаються розрізненими і не використовуються належним чином для моделювання процесів можливого поширення інфекцій. У той же час проведення епізоотологічного аналізу карантинних й особливо небезпечних інфекцій із картографуванням отриманих результатів надзвичайно важливе, оскільки це є основою для проведення комплексу заходів із профілактики різних захворювань.

Епізоотична ситуація, що склалася в Україні та світі, вимагає вдосконалення наявних методів збору й обробки даних про особливості і зміну епізоотичної ситуації та даних про інфекційні захворювання на певних територіях із використанням сучасних інформаційно-аналітичних програм. Доцільно та необхідно застосовувати в дослідженнях із прикладної епізоотології потужні функціональні можливості сучасних геоінформаційних технологій (географічні інформаційні системи, ГІС).

ГІС — комп'ютерна технологія для введення, зберігання, перевірки, об'єднання, роботи, аналізу та візуалізації даних із прив'язкою до поверхні землі. ГІС надає картографічні дані — графічно або в табличній формі. Ця інформація не тільки наведена в доступній формі (візуальній), але дозволяє підвищити ефективність прийняття рішень керівниками програм із моніторингу, контролю, спостереження за епізоотичним станом (у т.ч. надзвичайними ситуаціями).

Епізоотична ситуація є інструментом пізнання закономірностей розвитку епізоотичного процесу на основі аналізу його проявів, передбачає встановлення закономірностей епізоотичного процесу в даних конкретних умовах і вивчення ефективності проведених заходів. Основою служить статистичний метод, без якого не можна обійтися, якщо захворюваність досягає масового поширення. При цьому факторами є елементи паразитарної системи — причини й умови епізоотичного процесу. Слід виділяти фактори ризику захворюваності як основні мішені для профілактичних заходів.

У ретроспективному епізоотологічному аналізі користуються річними і місячними показниками захворюваності і неблагополуччя. При цьому показник одного року сам по собі не може бути об'єктом для аналізу факторів. Фактори, впливаючи на епідемічний процес, або стимулюють, або пригнічують його. Отже, фактичний рівень захворюваності служить балансом або підсумком дії всієї сукупності різноспрямованих факторів.

Інший підхід, що використовується в епізоотологічному аналізі, заснований на виявленні вірогідних відмінностей показників. Він дозволяє диференціювати фактори за силою впливу на захворюваність на сильні, помірні, слабкі і дуже слабкі. Третім параметром, що визначає внесок чинників у захворюваність, служить час їх дії. Частина елементів паразитарної системи є постійною. З ними тісно пов'язані тривалий час (багато років) діючі фактори. Наприклад, видова сприйнятливості і схильності до захворювання — постійні фактори, а зміна чисельності — дуже слабкий, але тривало діючий фактор.

Роздільна здатність ретроспективного епідеміологічного аналізу багаторічної динаміки захворюваності така, що дозволяє розмежувати чотири групи чинників і чотири форми епідемічного процесу. По-перше, це середня захворюваність, обумовлена постійними факторами. По-друге, тенденція або зміна рівня середньої захворюваності під впливом довготривалих чинників. Третьою формою епідемічного процесу в багаторічній динаміці є циклічність. Четвертою групою факторів, що впливають на захворюваність, є випадкові чинники.

Загальний методичний аспект епізоотологічного аналізу складається з чіткості здійснюваних дій — це і збір інформації; систематизація інформації, аналіз (розкладання) за інформацією складових, синтез, формування нового формату інформації, придатної для якісно іншого осмислення або узагальнення, прогнозування розвитку ситуації за результатами аналізу і синтезу з відомою ймовірністю реалізації, рекомендації зі змін реалізованих заходів і формування цільових програм за результатами аналізу, синтезу і прогнозу.

Ретроспективний аналіз оцінює стан і тенденції розвитку епідемічного процесу, забезпечує виявлення територій ризику, груп ризику, часу ризику і факторів ризику. Аналіз рівня, структури і динаміки інфекційної захворюваності дозволяє обґрунтувати перспективи планування профілактичних і протиепідемічних заходів.

*Мельник В.В., Мартинюк О.Г., Шевченко Н.І.
Національний університет біоресурсів
і природокористування України, м. Київ, Україна*

Епізоотологічна основа біологічної безпеки України

Останнім часом епізоотична ситуація щодо хвороб тварин в Україні та світі істотно змінилася: щорічно зростає кількість нових випадків хворих тварин, постійно формуються вогнища стаціонарного неблагополуччя і відбувається зміна прояву і перебігу інфекцій, зростає значення асоціативних хвороб, виникає все більша кількість ветеринарно значущих таксонів, змінюються адаптаційні властивості патогенів, все частіше з'являються нові інфекційні хвороби людини і тварин тощо.

Сьогодні ізолювано більше ніж 180 таксонів збудників емерджентних інфекцій, які створюють напружену епізоотичну ситуацію у світі та в Україні. Серед них африканська чума свиней, високопатогенний грип птахів, репродуктивно-респіраторний синдром свиней, сказ, епідемічна діарея свиней, цирковірус другого типу, вірусні везикулярні хвороби свиней, сарпронози (ешерихіози, кампілобактеріози, лістеріоз), лептоспіроз, харчові токсикоінфекції та інші.

Раніше вважалось, що загроза епізоотичного прояву сказу, африканської чуми свиней, епідемічної діареї, високопатогенного грипу птиці, репродуктивно-респіраторного синдрому і цирковірусної інфекції свиней є

примарною, тоді як зараз це вже не загроза, а буденна реальність, з якою зіткнулося сільське господарство не тільки України, але й усього світу.

Біологічна безпека є складовою частиною національної безпеки в багатьох країнах світу на рівні національної проблеми.

Проблема виникнення та поширення нових таксонів емерджентних хвороб переросла в глобальну проблему біологічної безпеки, для вирішення якої насамперед необхідно розуміти принципи епізоотології для розробки системи реагування на транскордонні захворювання тварин. Крім того, першочерговими мають бути заходи біобезпеки, рівень яких в Україні є надзвичайно низьким.

Негативно впливає на вирішення проблем контролю даних хвороб низький рівень матеріально-технічної бази для проведення молекулярно-біологічних досліджень збудників інфекцій, виробництва та контролю діагностичних та лікувально-профілактичних біопрепаратів, відсутність необхідних умов біобезпеки при роботі із високопатогенними збудниками.

Істотне місце в системі біологічної безпеки держави повинно посідати наукове забезпечення протиепізоотичних заходів, що має бути спрямоване на розробку системи моніторингу та зосередження і мобілізацію інтелектуального потенціалу на стабілізацію епізоотичної ситуації в країні, як основної складової біологічної безпеки в сучасних умовах.

*Нехороших З.М., Процишина Н.М.,
Бондаренко Д.А.*

*ДУ «Український науково-дослідний протичумний
інститут ім. І.І. Мечникова МОЗ України»,
м. Одеса, Україна*

Розвиток ідей І.І. Мечникова в Україні

До 135-річчя створення Одеської бактеріологічної станції

У 1886 році (11 червня за старим стилем) була організована Одеська бактеріологічна станція — перша в Російській імперії і друга у світі (після Пастерівського інституту в Парижі). Ініціатором створення бактеріологічної станції був професор І.І. Мечников. Відкриття станції відбулось за підтримки Товариства одеських лікарів та з дозволу Міністерства внутрішніх справ Російської імперії (постанова Одеської міської думи від 21 травня 1886 р.). Створення станції було знаменною подією, оскільки вона стала першою науково-практичною установою профілактичного та протиепідемічного профілю. Очолив її засновник школи вітчизняних бактеріологів, творець теорії імунітету, згодом лауреат Нобелівської премії професор Ілля Ілліч Мечников. У 1915 р. на честь 70-річчя видатного вченого І.І. Мечникова Одеській бактеріологічній станції було присвоєно його ім'я.

Помічниками й однодумцями І.І. Мечникова під час організації станції були М.Ф. Гамалея і Я.Ю. Бар-

дах, які згодом стали визнаними вченими. М.Ф. Гамалея був відряджений до Л. Пастера в Париж для вивчення способу приготування та застосування вакцини проти сказу. Я.Ю. Бардах після повернення М.Ф. Гамалеї приготував першу серію вакцини та дослідив її на собі, про що свідчить запис у реєстраційному журналі станції. Уже в 1886 р. на станції були проведені профілактичні щеплення проти сказу 381 людині.

Із самого початку роботи на станції були організовані курси для лікарів з різних міст, що стало основою для створення кадрової бази з розвитку бактеріології в країні. На станції були розгорнуті бактеріологічні дослідження з проблем чуми, холери, дизентерії, черевного тифу, туберкульозу, малярії, дифтерії; вчені проводили велику дослідницьку роботу, вивчали імунітет при різних інфекціях. Зазначеними дослідженнями керував сам І.І. Мечников. У 1895 році станція стала керівним центром з вивчення поширеності інфекційних захворювань, почала випуск протидифтерійної сироватки, організувала боротьбу з епідеміями холери та чуми, проводила заходи з недопущення занесення чуми на південь країни.

Велику діагностичну та протиепідемічну роботу вели професори В.В. Воронін, Ф.Ф. Скішіван, В.К. Стефанський, Д.К. Заболотний, П.Н. Діатропов, С.М. Щастний. В Одесі було створено потужний науковий центр вітчизняної мікробіології та епідеміології, формування якого пов'язане з діяльністю цих видатних учених. Світову популярність здобули дослідження професора В.К. Стефанського з ефективності серотерапії бубонної чуми. За участю Д.К. Заболотного під час епідемії чуми видано збірник «Чума в Одесі в 1910 році».

Бактеріологічну станцію неодноразово реорганізували. В 1921 р. станція перейменована в Одеський санітарно-бактеріологічний інститут ім. І.І. Мечникова МОЗ УРСР; 1940 р. — ОНДІ епідеміології та мікробіології; 1952 р. — ОНДІ вакцин і сироваток; 1955 р. — ОНДІ епідеміології та мікробіології; 1965 р. — ОНДІ вірусології та епідеміології; 1999 р. — Український науково-дослідний протичумний інститут імені І.І. Мечникова МОЗ України.

В Одеському санітарно-бактеріологічному інституті, який очолив професор С.М. Щастний, було збільшено штат співробітників, поліпшено матеріальне забезпечення, що дало можливість розширити тематику досліджень, збільшити кількість імунобіологічних препаратів.

З 1923 р. в інституті було відкрито віспяне, малярійне, чумне відділення, де проводили дослідження з профілактики зазначених інфекцій, розробляли засоби дератизації та готували кадри санітарно-гігієнічного профілю.

Важливим досягненням стало виготовлення в Пастерівському відділенні вакцини Фермі, що забезпечило децентралізацію вакцинації проти сказу. На станції готували та випускали сироватки: дифтерійну, дизентерійну, скарлатинову, менінгококову, пневмококову, правцеву, сибіревіразкову. У вакцинному відділенні виробляли холерну, тифозну, паратифозну, стафілоко-

кову та гонококову вакцини. Була відкрита перша в країні протибруцельозна станція.

Про високий авторитет інституту свідчить той факт, що на честь його 40-річчя 5–10 вересня 1926 року в Одесі було проведено X Всесоюзний з'їзд бактеріологів, епідеміологів і санітарних лікарів, який високо оцінив наукову і практичну діяльність інституту.

У передвоєнний період значно розширили наукові дослідження, розробляли нові методи діагностики та профілактики, збільшили випуск препаратів. У роки війни інститут, евакуйований у П'ятигорськ, продовжував випускати вакцини і сироватки, необхідні для армії та населення.

Після звільнення Одеси в 1944 р. інститут під керівництвом професора Н.Д. Аніної-Радченко в короткий термін відновив свою наукову та виробничу базу, активізував дослідження з найбільш значущих інфекцій та приступив до випуску імунобіологічних препаратів.

Діяльність Ніни Денисівни Аніної-Радченко особливо особливо виділити, тому що вона 22 роки очолювала Одеський НДІ епідеміології та мікробіології, що структурно мав два відділи: науково-дослідний і виробничий, які працювали дуже продуктивно. У цей період найбільш яскраво виявився організаторський талант професора Н.Д. Аніної-Радченко як адміністратора, вченого і педагога. Особливо важливе значення Н.Д. Аніної-Радченко надавала підготовці кадрів. Нею підготовлено 4 доктори медичних наук та 29 кандидатів і була створена школа мікробіологів та епідеміологів.

У післявоєнні роки були розроблені способи діагностики туляремії та технологія виробництва туляремійної вакцини, методи отримання бруцельозних діагностиків. В 1959 році створена перша в Україні токсоплазмозна лабораторія, де розробляли заходи з профілактики інфекції та налагодили випуск діагностичних препаратів.

Уже в 1961 р. інститут випускав 22 види бактерійних та вірусних препаратів для діагностики, профілактики і лікування кору, дифтерії, туберкульозу, бруцельозу, токсоплазмозу, туляремії, віспи, сказу й інші.

Інститут епідеміології та мікробіології реорганізували (1965) в Одеський НДІ вірусології та епідеміології (ОНДІВЕ), директором якого став професор Є.М. Поляков. Потім інститут очолювали професори А.В. Целух і Г.С. Скрипченко.

В ОНДІВЕ була створена міцна кадрова основа — у складі інституту працювали 14 докторів і 29 кандидатів медичних і біологічних наук. У структурі інституту було 10 лабораторій, проводилось 14 науково-дослідних робіт (НДР) — 2 фундаментальні та 12 прикладних. Проводили дослідження з розробки сучасних методів діагностики та профілактики різних захворювань — гепатитів, ВІЛ-інфекції/СНІДу, грипу, кору, ентеровірусних, аденовірусних, арбовірусних, хламідійних, змішаних вірусно-бактеріальних інфекцій.

Був розроблений спосіб профілактики і лікування грипу з використанням інгібіторів протеолізу та деяких офіційних препаратів. Також розроблено метод отримання донорського протигрипозного полівалентного імуноглобуліну, збагаченого антистафілолізіна-

ми, який успішно застосовували в багатьох клініках країни, особливо при дитячій респіраторній патології. Препарат був відзначений Дипломом ВДНГ СРСР.

У 1986 р. Інститут вірусології та епідеміології ім. І.І. Мечникова відзначив свій 100-річний ювілей. Дата 11 червня 1886 року була внесена до календаря визначних подій ЮНЕСКО, що свідчило про високий міжнародний авторитет інституту. Президія Верховної Ради СРСР Указом від 23 червня 1986 р. за заслуги в розвитку медичної науки й охорони народного здоров'я у зв'язку з 100-річчям від часу заснування нагородила ОНДІВЕ ім. І.І. Мечникова орденом «Знак Пошани».

Після створення Інституту вірусології та епідеміології ім. І.І. Мечникова виробничий відділ реорганізували в Одеський завод бактерійних і вірусних препаратів із самостійним бюджетом та підпорядкованістю Управлінню підприємств медичної промисловості Міністерства охорони здоров'я УРСР. На заводі була створена потужна виробнича база і дібраний унікальний колектив високопрофесійних фахівців.

На піку свого розвитку завод випускав понад 40 імунобіологічних препаратів, серед них 4 вакцини (антирабічна, туляремійна, гриппозна і герпетична), а також велику кількість різних діагностикумів і сироваток. На Одеському заводі проводили пріоритетні розробки з випуску низки препаратів. Так, хламідійні препарати — антиген, діагностичну сироватку, алерген — випускав тільки Одеський завод і постачав весь СРСР і ближнє зарубіжжя. Вперше розроблену герпетичну вакцину готували також тільки на Одеському заводі.

Випускали ефективні гриппозні вакцини двох видів — для дорослих і дітей. У 1980-ті роки розроблені туляремійний, гриппозний, бруцельозний діагностикуми, що удостоєні медалей ВДНГ СРСР. З 1981 р. завод випускав високоімуногенну культуральну антирабічну вакцину з меншою реактогенністю. Наведені матеріали свідчать про значний виробничий потенціал Одеського заводу. Але, на жаль, з 2003 р. завод не працює, що є значною втратою на державному рівні та вкрай знижує біобезпеку України.

У 1999 р. після об'єднання Одеського НДІ вірусології та епідеміології ім. І.І. Мечникова й Української державної протичумної станції (УДПЧС) на підставі Постанови Кабінету Міністрів України від 6.07.1999 р. № 201 та наказу Міністерства охорони здоров'я України від 27.07.1999 р. № 180 був організований Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І.І. Мечникова (УНДПЧІ).

ДУ «УНДПЧІ ім. І.І. Мечникова» є головною науково-дослідною та науково-методичною установою МОЗ України в галузі протидії небезпечним, особливо небезпечним інфекціям (ОНІ) I–II групи патогенності й новим інфекційним захворюванням, біозахисту та біобезпеці.

Метою діяльності УНДПЧІ є організація та проведення фундаментальних і прикладних наукових досліджень з біобезпеки та біозахисту, попередження виникнення і поширення ОНІ в Україні, надання консультативно-методичної допомоги. В інституті існує

лабораторна база із сучасним обладнанням, необхідними умовами біобезпеки (BSL3+ за міжнародними критеріями), які забезпечують виявлення збудників ОНІ, зокрема, таких, що можуть бути використані як біологічна зброя.

Інститут здійснює широкий спектр діагностичних досліджень з індикації та ідентифікації бактерійних і вірусних пріоритетних біологічних патогенних агентів (БПА), таких як чума, туляремія, холера, бруцельоз, лептоспіроз, меліойдоз, орнітоз, арбовірусні інфекції, пташиний грип та інші.

Перші роки після створення УНДПЧІ у структуру інституту входили науковий підрозділ, який функціонував на базі 6 лабораторій, та практичний підрозділ з оперативними функціями — протичумна станція з 4 лабораторіями та спеціалізована поліклініка. Всього в інституті працювало 210 співробітників, при цьому в науковому підрозділі 45 наукових співробітників, серед них 4 доктори та 21 кандидат медичних і біологічних наук.

Наукові лабораторії інституту проводили фундаментальні та прикладні дослідження з вивчення проблем різних ОНІ й актуальних інфекційних захворювань (туляремія, орнітоз, арбовірусні інфекції, ВІЛ-інфекція/СНІД, грип, туберкульоз). На основі проведених досліджень розроблено діагностикум хламідійний для виявлення імуноглобулінів різних класів у реакції імунофлуоресценції, на який оформлено проект аналітичної нормативної документації. Вперше в Україні розроблена вітчизняна мультиплексна ПЛР-тест-система для детекції збудника туляремії (патент UA № 75546), яка забезпечує індикацію та ідентифікацію штамів *F. tularensis*, диференціювання природних ізолятів та агентів біотероризму. На розроблену мультиплексну ПЛР-тест-систему оформлена аналітична нормативна документація (технічні умови).

У 2015 р. через недостатнє фінансування наукового підрозділу та вимушене звільнення багатьох співробітників було організовано єдиний відділ наукового моніторингу, аналізу, моделювання розвитку епідемічних процесів небезпечних, особливо небезпечних та актуальних інфекцій, в рамках якого виконувались три прикладні НДР.

ДУ «УНДПЧІ МОЗ України» — єдина установа в країні, співробітники якої проводять на основі молекулярно-епідеміологічного моніторингу пріоритетні дослідження з виявлення поширення різних природно-вогнищевих бактеріальних та вірусних ОНІ з метою створення ефективної дієвої системи профілактики. Необхідність та важливість моніторингу низки зоонозних природно-осередкових ОНІ (туляремія, арбовірусні інфекції, орнітоз) зумовлена тим, що їх збудники розглядаються як потенційні агенти біологічної зброї, що становить реальну загрозу національній безпеці України. Але, на жаль, в 2020 році актуальна наукова тема з молекулярно-епідеміологічного моніторингу туляремії не була затверджена МОЗ України, що є значною втратою як у науковому, так і в практичному значенні та не сприяє підвищенню біобезпеки населення.

У 2020 році співробітники УНДПЧІ одними з перших в Україні брали участь у проведенні протиепідемічних заходів щодо стримування пандемії нової коронавірусної інфекції. В інституті проведено значну організаційну роботу та запроваджено лабораторні дослідження з ПЛР-діагностики на COVID-19 у населення м. Одеси та Одеської області. З квітня 2020 р. по 20.09.2021 р. обстежено 63 988 хворих, контактних та осіб, які перебували на обсервації з підозрою на COVID-19. При цьому позитивні результати ПЛР виявлено у 24 143 осіб.

В УНДПЧІ у практичному підрозділі ПЧС були створені: філія Музею патогенних для людини мікроорганізмів; спеціалізована протиепідемічна бригада; центр індикації БПА; Український тренінговий центр з біобезпеки та біозахисту.

Основні завдання ПЧС — консультативно-методична допомога, координація діяльності закладів охорони здоров'я України з питань реагування на надзвичайні ситуації (НС), пов'язаних із збудниками ОНІ; розробка нормативно-методичних документів з питань біобезпеки та біозахисту; надання оперативної допомоги при виникненні НС техногенного і природного характеру.

Музей мікроорганізмів, патогенних для людини, функціонує на базі мікробіологічних лабораторій ПЧС з моменту їх створення. В 2004 році колекція віднесена до наукових об'єктів, що є національним надбанням (Постанова КМУ від 22.09.2004 р. № 1241). З 2007 року колекція функціонує як філія Музею патогенних для людини мікроорганізмів ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України» з виконанням функції депозитарію. Належний стан колекції в музеї забезпечують висококваліфіковані бактеріологи та вірусологи, які постійно підтримують життєздатність і біологічну активність різних штамів, вивчають їх фенотипові та генотипові властивості.

У 2008 році в УНДПЧІ за підтримки уряду Канади було створено Український тренінговий центр з біобезпеки та біозахисту, із сучасним обладнанням та всіма необхідними умовами для організації підготовки спеціалістів з проблем особливо небезпечних інфекцій. Діяльність центру в першу чергу орієнтована на підвищення рівня лабораторної біобезпеки та біозахисту при роботі зі збудниками ОНІ на основі комплексної підготовки персоналу. На базі Тренінгового центру щорічно проводили семінари з підвищення кваліфікації лікарів та лаборантів України, а також країн СНД на основі розроблених програм навчання з урахуванням міжнародних стандартів. УНДПЧІ має багаторічний досвід співробітництва з різними міжнародними організаціями, що сприяє впровадженню в роботу інституту сучасних методів дослідження.

Фахівці інституту постійно беруть участь в роботі науково-практичних конференцій, симпозіумів, з'їздів з міжнародною участю (доповіді, презентації, наради, круглі столи, спілкування з профільними спеціалістами). Співробітниками інституту опубліковані численні наукові роботи, видані монографії, підручники, розро-

блені методичні рекомендації та інформаційні листи, отримана велика кількість патентів.

Слід підкреслити, що всі інститути, створені в Україні, які були правонаступниками Одеської бактеріологічної станції, мали різну назву, але одну протиепідемічну та профілактичну спрямованість і за роки свого існування внесли значний вклад у розвиток медичної науки та практики.

Отже, поданий матеріал свідчить про те, що ідеї І.І. Мечникова мали послідовний успішний розвиток як в галузі пріоритетних наукових досліджень, так і у вирішенні практичних питань боротьби з інфекційними хворобами. Ім'я І.І. Мечникова принесло нашій країні світову славу, а вчені попередніх поколінь залишили велику історичну спадщину в мікробіології, епідеміології, імунології. Навіть у тяжкі голодні воєнні та післявоєнні роки в Україні випускали вітчизняні діагностичні та профілактичні препарати і вакцини. Медична наука в країні ефективно розвивалась та була фінансово забезпечена. На жаль, в останнє десятиліття фінансування медичної науки вкрай обмежене та зменшується щороку, що призводить до скорочення науковців. В Україні вітчизняні вакцини та діагностикуми не виробляють, що не сприяє забезпеченню біобезпеки.

На наш погляд, у країні необхідно посилити профілактичну медицину, відновити санепідслужбу, налагодити виробництво вітчизняних діагностичних та профілактичних препаратів. Уряд та МОЗ України повинні вирішити питання забезпечення достатнього фінансування як медичної науки, так і практичних закладів охорони здоров'я. Необхідно відновити санітарно-гігієнічні факультети в медуніверситетах для підготовки молодого покоління епідеміологів, бактеріологів, вірусологів, гігієністів з метою створення потужної високопрофесійної кадрової бази фахівців профілактичної медицини, що буде основою для успішної боротьби з інфекційними хворобами та підвищить біобезпеку і біозахист населення України.

*Панасюк О.Л., Борщов С.П., Матяш В.І.,
Мостова О.П., Токунова Т.А., Шохіна М.В.,
Ананьєв Д.Ю., Єрмак І.Ю., Біднячук Д.І.*

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

Аналіз ефективності інtrateкального введення дексаметазону у хворих із запальними захворюваннями нервової системи

Одним із провідних механізмів розвитку запальних захворювань нервової системи (ЗЗНС) є дисбаланс системного і місцевого імунітету, де особливе місце відводиться цитокінам. Цитокіни синтезуються клітинами імунної системи, зокрема резидентними клітинами ЦНС (мікроглія, астроцити). Антигенна стимуляція призводить до секреції цитокінів першої

хвилі — ФНП, ІЛ-1 і ІЛ-6, які індукують біосинтез центрального регуляторного цитокину ІЛ-2, а також ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5, ІФН- γ тощо. У свою чергу, цитокини другої хвилі впливають на біосинтез ранніх цитокинів. Такий принцип дії дозволяє не тільки регулювати імунну відповідь, а й ампліфікувати її, залучаючи до реакції все зростаюче число клітин. При гострій нейроінфекції (НІ) локальний синтез прозапальних цитокинів у спинномозковій рідині (СМР) є захисним механізмом для пригнічення інфекції. У випадках затяжного, ускладненого перебігу НІ конверсії цитокинів не відбувається. Тривале збереження підвищених рівнів прозапальних цитокинів у СМР веде до пошкодження тканин нервової системи, підтримує хронічний запальний процес і має несприятливе патогенетичне і прогностичне значення. З урахуванням провідних механізмів патогенезу ЗЗНС (запалення, набряк, деструкція, автоімунні реакції) перспективним напрямком терапії, на нашу думку, є інтратекальна терапія (ІТ) шляхом введення дексаметазону (ІТД) за спеціально розробленою нами схемою. Цей препарат буде сприяти зупиненню локального запалення, стабілізувати мембрани нервових клітин, гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), перешкоджати розвитку набряку-набухання головного мозку, блокуванню запальних, автоімунних реакцій, підвищить імовірність виживання пацієнтів з тяжким, несприятливим перебігом хвороби. Доведено, що ІТД має синергічну взаємодію з парентерально введеними препаратами, однак клінічна ефективність локального введення дексаметазону при ЗЗНС, його вплив на цитокіновий профіль не вивчено і не описано.

Матеріали та методи. ІТД здійснювали під час люмбальної пункції, яку проводили за стандартною методикою: у положенні лежачи на боці, після обробки шкіри антисептиками, місцевого знеболювання шкіри 2,0% розчином лідокаїну на рівні L_{III-IV} . Після вимірювання лікворного тиску й забору матеріалу для дослідження пацієнтам інтратекально повільно вводили дексаметазон (дексаметазону натрію фосфат розчин для ін'єкцій 4 мг/мл, Dexamethasone KRKA) разовою дозою 8 мг з інтервалом 24–48 годин. Курс ІТ складався з 3–5 введень. Дослідження концентрації цитокинів (ІФН- α , ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10) у сироватці крові та СМР проведено на базі клінічної лабораторії ДУ «ІЕІХ НАМНУ» у 30 пацієнтів з арахноенцефалітом (АЕ) та 20 — із розсіяним енцефаломієлітом (РЕМ) методом твердофазного ІФА (тристадійний сендвіч-метод) із використанням моно- і поліклональних реагентів ЗАТ «Вектор-Бест» (м. Новосибірськ, Росія). За умовну норму було прийнято рівень цитокинів (у пг/мл) тест-системи, вказаний виробником. Забір матеріалу (кров, СМР) здійснювали одночасно.

Результати. Вивчення впливу ІТД на рівень цитокинів у СМР було проведено у 17 пацієнтів з АЕ і у 13 з РЕМ, яким під час першої люмбальної пункції було введено 8 мг дексаметазону. Концентрації цитокинів було досліджено при надходженні й через 2–3 дні після маніпуляції. Групу порівняння становили пацієнти (13 з АЕ і 7 з РЕМ), яким також було проведено дослідження рівня цитокинів у СМР в динаміці,

але інтратекально дексаметазон не вводився. У пацієнтів групи порівняння при повторному дослідженні не було виявлено статистично значущих змін у вмісті цитокинів у СМР. Зберігався підвищений рівень прозапальних цитокинів, переважно ФНП- α (у 26 разів вище від норми, $p < 0,01$), ІЛ-6 (у 12,8 раза вище від норми, $p < 0,01$). В основній групі пацієнтів з АЕ після першого ІТД було спостережене вірогідне зниження рівня ІФН- α (на 38,88 % від вихідного рівня), ІФН- γ (на 51,61 %), ФНП- α (на 46,55 %), ІЛ-1 β (на 37,50 %), ІЛ-2 (на 25,71 %), ІЛ-6 (на 20,00 %). Рівні ІЛ-4 і ІЛ-10 істотно не змінювалися. У пацієнтів основної групи з РЕМ теж після ІТД відзначено вірогідне зниження окремих прозапальних цитокинів: ІФН- α (на 33,3 % від вихідного рівня), ІФН- γ (на 31,35 %), ФНП- α (на 48,14 %), ІЛ-1 β (на 40,00 %), ІЛ-2 (на 31,03 %), ІЛ-6 (на 26,35 %). Отже, в пацієнтів з АЕ і РЕМ визначено подібні тенденції зниження прозапальних цитокинів після введення дексаметазону. Але при детальному аналізі з'ясовано, що, незважаючи на позитивну реакцію після першого введення, рівень прозапальних цитокинів у СМР зберігався підвищеним, більшою мірою в пацієнтів із РЕМ. Наведені дані свідчать, з одного боку, про ефективність ІТД для корекції локальних запальних реакцій, стабілізації ГЕБ внаслідок пригнічення надлишкового синтезу прозапальних цитокинів, з іншого — про необхідність повторних введень препарату з метою нормалізації концентрації прозапальних цитокинів в інтратекальному просторі.

Висновки. Отже, ІТД пацієнтам із ЗЗНС є патогенетично обґрунтованою, сприяє пригніченню синтезу прозапальних цитокинів і стабілізації ГЕБ. Після першої ІТД відзначено вірогідне їх зниження від вихідного рівня у пацієнтів з АЕ та РЕМ.

Подаваленко А.П., Сандуляк Т.В.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Проблеми епідеміологічного нагляду за синдромом вродженої краснухи у Харківській області та шляхи їх вирішення

Інфікування вірусом краснухи вагітних у різні періоди гестації може призвести до викидня або тяжких вад розвитку, а іноді до смертельних ускладнень у плода, зокрема внутрішньоутробної смерті або синдрому вродженої краснухи (СВК). Діти з СВК можуть страждати від порушень слуху, уражень очей і вад серця, а також мати інші форми інвалідності, включаючи аутизм, цукровий діабет, дисфункцію щитоподібної залози. Такий стан дітей вимагає тривалого, дорогого лікування, хірургічного втручання та інших витрат на медичну та соціальну допомогу. Проведені у Румунії дослідження показали, що на 1 випадок краснухи витрачають 132, а на 1 випадок СВК — 44 051 доларів США (Джозеф Нджау, 2019). Тож 53 країни Європейського регіону ВООЗ поставили за мету досягти елімінації краснухи

та СВК (ВООЗ: Європейське регіональне бюро, 2010). У 2019 році на 8-й нараді Європейської регіональної комісії з верифікації елімінації кору та краснухи (РКВ) визнали 11 країн (21 %), ендемічних стосовно краснухи та СВК. Україна входить до переліку цих країн із такими зауваженнями РКВ: відсутність генотипування вірусу краснухи, недосконалість інформаційної підсистеми епідеміологічного нагляду (ЕН) за краснухою та СВК, низький рівень охоплення щепленнями проти краснухи певних вікових груп. Чинний наказ МОЗ України від 23 квітня 2019 р. за № 954, що регламентує Порядок проведення ЕН за кором, краснухою та СВК, спрямований на покращення системи ЕН за краснухою та СВК на рівнях первинної, вторинної та третинної ланок надання медичної допомоги. Але на сьогодні випадки СВК практично не реєструються, що свідчить про актуальність проблеми щодо якості ЕН як на державному, так і на регіональному і локальному рівнях.

Зважаючи на вищезазначене, метою роботи став аналіз системи ЕН за СВК у Харківській області для визначення та усунення його недоліків у період активних заходів щодо елімінації краснухи та СВК в Україні, яка приєдналася до плану Європейського регіону ВООЗ.

Матеріали та методи. У роботі використано дані офіційної статистики Центру громадського здоров'я МОЗ України за 2001–2020 рр. та КНП «Міський перинатальний центр» Харківської міської ради за 2019–2020 рр. Вивчали систему післядипломної підготовки фахівців різного профілю у Харківській медичній академії післядипломної освіти (ХМАПО) за темами щодо ЕН, діагностики та профілактики СВК. Статистична обробка результатів проведена з використанням комп'ютерної програми Excel.

Результати. У Харківській області за 2001–2020 рр. не було зареєстровано жодного випадку СВК. Захворюваність на краснуху становила в середньому $(67,27 \pm 1,57)$ на 100 тис. населення, а в Україні була суттєво вищою $(75,74 \pm 0,42)$, $(p < 0,05)$. Всього офіційно в області було зареєстровано 19 474 випадки краснухи, а в Україні — 366 132 випадки. Тож, посилаючись на світовий досвід $(0,13–0,2 \%$ випадків СВК від зареєстрованих випадків краснухи), можна припустити, що в області за цей період повинно було б бути зареєстровано десь 39 випадків СВК, а в Україні — приблизно 732 випадки. За останні два роки у немовлят із внутрішньоутробними інфекціями та вродженими вадами розвитку виявлено 8,9 % патологічних станів, які відповідають визначенню випадків СВК як підозрілий або епідеміологічно пов'язаний, але не підтверджений лабораторно. Водночас охоплення щепленнями в області проти краснухи не досягає достатнього рівня (95 % та більше) для припинення циркуляції вірусу і становить 74,6–81,4 %.

Поліморфізм клінічних симптомів (катаракта, глаукома, нейросенсорна глухота, вади серця, спленомегалія, мікроцефалія, відставання у фізичному, психомоторному та розумовому розвитку, гіпотрофія тощо) при СВК, які утруднюють постановку діагнозу за клінічними показаннями, обмеженість населення до

проведення лабораторних досліджень, що пов'язано з грошовими витратами, та низький рівень компетентності лікарів різних спеціальностей (сімейних лікарів, акушерів-гінекологів, педіатрів, неонатологів та ін.) є причинами неякісного інформаційного блоку системи ЕН за СВК як в області, так і загалом в Україні. Крім цього, реорганізація санітарно-епідеміологічної служби в Україні, робота якої була направлена на організацію проведення профілактичних та протиепідемічних заходів, у тому числі на контроль їх виконання за чинними нормативно-правовими документами, призвела до переорієнтації цих функцій на невідготовлених лікарів первинної медико-санітарної допомоги. Так, лікарі загальної практики — сімейної медицини, педіатри та терапевти офіційно не реєструють 15,4 % випадків краснухи (Подаваленко А.П., 2015), а неонатологи — 6–8 % лабораторно підтверджених випадків СВК (Подаваленко А.П., Сандуляк Т.В., 2003). Тож у вогнищах краснухи не проводять розслідування щодо виникнення випадків та не вживають протиепідемічних заходів, що сприяє поширенню цього захворювання та СВК.

Вважаємо, що необхідно підвищити рівень знань акушерів-гінекологів, неонатологів та лікарів первинної медико-санітарної допомоги щодо ЕН за краснухою та СВК, а також санітарно-просвітньої роботи серед дівчат і жінок репродуктивного віку щодо профілактики СВК. У ХМАПО розроблені програми тематичного удосконалення «Імунопрофілактика інфекційних хвороб» та «Інновації та стандарти ведення новонароджених з перинатальними інфекціями», які передбачають оволодіння знаннями щодо ЕН та профілактики СВК, а також алгоритми ведення серонегативних та серопозитивних вагітних щодо вірусу краснухи.

Висновки. У Харківській області існують умови (низький рівень охоплення щепленнями) для поширення вірусу краснухи, тож епідемічна ситуація нестійка та ризик зростання захворюваності на СВК високий. Усунути недоліки в системі ЕН за СВК можливо шляхом підвищення компетентності лікарів різних спеціальностей на кафедрах епідеміології, інфекційних хвороб, акушерства і перинатології та неонатології.

Покас О.В.¹, Глушкевич Т.Г.²,
Вишнякова Г.В.¹, Сбоева А.М.²

¹ Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМНУ», м. Київ, Україна

² Державна установа «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

Моніторинг поширеності бета-лактамаз серед ентеробактерій

Останніми десятиріччями значно ускладнилась терапія інфекцій, викликаних ентеробактеріями, тому що в усьому світі реєструють зростання резистентнос-

ті до найбільш ефективних проти *Enterobacteriaceae* груп антибіотиків — цефалоспоринів III–IV покоління та карбапенемів. Причиною цього є масове поширення серед ентеробактерій цефалоспориноз та карбапенемаз.

Мета: провести моніторинг поширеності бета-лактамаз серед ентеробактерій, збудників гнійно-запальних захворювань різної локалізації, виділених в Україні у 2020 році.

Матеріали та методи. Дослідження антибіотикочутливості проводили згідно з рекомендаціями EUCAST. Аналіз антибіотикорезистентності виділених мікроорганізмів проводили за допомогою комп'ютерної програми WHONET 5.6.

Результати. Під час моніторингу штамів ентеробактерій — продуцентів бета-лактамаз, що проводиться нами щороку, досліджено поширеність серед множинностей штамів ентеробактерій — збудників нозокоміальних інфекцій продуцентів цефалоспориноз (AmpC), бета-лактамаз розширеного спектра (ESBL) та карбапенемаз (KPC). Серед досліджених нами множинностей штамів ентеробактерій найбільш поширеним типом бета-лактамаз були бета-лактамази розширеного спектра, що синтезувались ($63,3 \pm 8,8$) % штамми ентеробактерій. На другому місці за поширеністю були карбапенемази *Klebsiella pneumoniae* (KPC), виявлені у ($20,0 \pm 7,3$) % штамів. Меншу частку становили продуценти ще одного типу цефалоспориноз — AmpC — ($10,0 \pm 5,5$) % штамів. Основним типом цефалоспориноз, поширених в Україні, є бета-лактамази розширеного спектра, найбільш активними продуцентами були штамми *K. pneumoniae*. Цефалоспоринози AmpC серед вивчених штамів виявлено тільки у 3 штамів *E. cloacae*. Визначено наявність штамів-носіїв комбінованого фенотипу ESBL + KPC — ($13,3 \pm 6,2$) %. Комбіновані фенотипи продукували тільки штамми *K. pneumoniae*. Єдиним типом карбапенемаз, виявленим нами серед досліджених множинностей штамів ентеробактерій, були карбапенемази KPC. Зважаючи на високу летальність інфекцій, викликаних продуцентами карбапенемаз, надзвичайно тривожним фактом є наявність доволі значної частки продуцентів цих бета-лактамаз серед ентеробактерій — ($20,0 \pm 7,3$) %. Була досліджена чутливість штамів-продуцентів бета-лактамаз різних типів та їх комбінацій до бета-лактамініх та не-бета-лактамініх антибіотиків. Отримані дані показали, що наявність бета-лактамази певного типу можна чітко пов'язати зі зростанням резистентності цих штамів до антибіотиків — субстратів бета-лактамаз. Так, продуценти ESBL були резистентними до всіх пеніцилінів та цефалоспоринів III–IV поколінь. Відомо, що продуценти ESBL часто нечутливі також до фторхінолонів через наявність генів резистентності до цих антибіотиків на мобільних генетичних елементах, що кодують ESBL. Досліджені нами штамми-продуценти ESBL також були резистентними до ципрофлоксацину та офлоксацину. Невисоку чутливість штамми проявили також до триметоприм/сульфаметоксазолу, гентаміцину — ($13,3 \pm 8,8$) % чутливих штамів. До амікацину було більше чутливих штамів, ніж до нетилмі-

цину — ($40,0 \pm 12,6$) % та ($26,7 \pm 11,4$) %, але без вірогідної різниці за даними показниками. Карбапенеми (іміпенем та меропенем) проявляли інгібуючу дію на ентеробактерії — продуценти ESBL у ($40,0 \pm 12,6$) % випадків. Продуценти AmpC були стійкі до ампіцилінів, цефалоспоринів, фторхінолонів, триметоприм/сульфаметоксазолу. Два штамми були чутливими до аміноглікозидів, іміпенему та меропенему — ($66,7 \pm 27,2$) %. Досліджені штамми ентеробактерій — продуцентів карбапенемаз KPC були резистентними до всіх антибіотиків, крім доксицикліну — ($50,0 \pm 35,4$) %. Продуценти ESBL + KPC у ($25,0 \pm 21,7$) % випадків були чутливі до амікацину, триметоприм/сульфаметоксазолу, нітрофурантоїну, доксицикліну. До інших антибіотиків не було жодного чутливого штамму. Штамми *K. pneumoniae*, виділені в 2020 р., були стійкими до цефалоспоринів у 100 % випадків, до карбапенемів у ($73,7 \pm 10,1$) — ($78,9 \pm 9,4$) % випадків. Це може бути пов'язано зі збільшенням серед цих видів ентеробактерій частки штамів — продуцентів карбапенемаз, синтез яких є більш вигідною стратегією з точки зору антибіотикорезистентності. Крім того, синтез карбапенемаз часто може маскувати наявність ESBL у випадках комбінованого фенотипу і, таким чином, знижувати частоту виявлення даних ферментів.

Висновки. Серед досліджених нами множинностей ентеробактерій ($80,0 \pm 7,3$) % були продуцентами різних типів бета-лактамаз, при цьому у ($25,0 \pm 8,8$) % з них виявлені карбапенемази. Для терапії інфекцій, викликаних штамми — продуцентами бета-лактамаз розширеного спектра дії, активними залишаються карбапенеми, амікацин. Штамми-носії карбапенемаз та комбінованих фенотипів проявляють значно нижчу чутливість майже до всіх груп антибіотиків, тому для вчасного прийняття рішення про стратегію антибіотикотерапії на сьогодні особливо важливим залишається питання вчасного виявлення штамів-продуцентів різних типів бета-лактамаз та регулярного моніторингу їх поширення на території України.

Полторапавлов В.А., Коршенко В.О.
Полтавський державний медичний університет,
м. Полтава, Україна

Значення термінів і кратності лабораторного обстеження на лептоспіроз

Лептоспіроз — гостре інфекційне захворювання людини і тварин, яке викликається різними штамми лептоспір та характеризується переважним ураженням нирок, печінки й нервової системи. За тяжкого перебігу спостерігається геморагічний синдром, жовтяниця, гостра ниркова недостатність, менінгіт. Лептоспіроз належить до найпоширеніших зоонозних захворювань і зустрічається на всіх континентах. Через те, що основним джерелом інфекції є гризуни, у меншому ступені — свійські тварини, формуються важко контролювані міські й природні вогнища. Контроль тим

Таблиця 1. Стан захворюваності на лептоспіроз у Полтавській області

Показники	Роки									
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Кількість випадків	9	8	7	14	4	8	2	3	9	2
На 100 тис. населення	0,60	0,54	0,48	0,96	0,28	0,56	0,14	0,21	0,64	0,14

Таблиця 2. Частота позитивних результатів РМАЛ у хворих із підтвердженим діагнозом «лептоспіроз» залежно від терміну обстеження (Полтавська область, 2011–2020 рр.)

Позитивний результат	Період обстеження від початку захворювання		
	4–7-й день	8–14-й день	15–24-й день
% РМАЛ+	38,7	86,7	91,6
Абс. РМАЛ+	24	85	33
Всього обстежено	62	98	36

більше ускладнюється, що тварини можуть довгостроково, іноді місяцями, виділяти патогенні лептоспіри із сечею, залишаючись зовні здоровими. Навіть вакциновані тварини можуть ставати стійкими носіями лептоспір, виділяючи їх у великій кількості в навколишнє середовище. Висока сприйнятливість до інфекції людей і легкість інфікування створюють небезпеку зараження й захворювання людини під час перебування його в природних вогнищах лептоспірозу, а також за наявності інфікованих гризунів у житлових приміщеннях, на складах, фермах і таке інше, при контакті з хворими й інфікованими свійськими тваринами. Для діагностики лептоспірозу використовується серологічне обстеження за допомогою методу реакції мікроаглютинації і лізису (РМАЛ). Безпосередньою метою дослідження було виявлення частоти позитивних результатів РМАЛ у хворих на лептоспіроз залежно від термінів і кратності обстеження.

Матеріали та методи. Проаналізовано 66 підтверджених випадків захворювань на лептоспіроз у Полтавській області України за 2011–2020 рр.

Результати. Найбільш поширені на території Полтавській області лептоспіри серогруп *Icterohaemorrhagiae*, *Grippotyphosa*, *Pomona*, *Yavanica*, *Canicola*, *Hebdomadis* та деякі інші. Основні фактори передачі — інфіковані вода, харчові продукти, рослини й ґрунт. Якщо раніше лептоспіроз називали хворобою брудної води, то зараз переконалися, що саме в чистій, а не в брудній воді створюються більш сприятливі умови для виживання й збереження лептоспір. Контамінують воду своєю сечею хворі тварини й носії, які приходять на водопій. Лептоспіри так само можуть попадати на траву, харчові продукти. Основний шлях проникнення лептоспір в організм людини — через ушкоджену шкіру й слизові оболонки. Пік захворюваності доводиться на літні місяці, саме в цей час створюються найкращі умови для інфікування. Виникають захворювання переважно у вигляді спорадичних випадків, дуже рідко — у вигляді групових спалахів (переважно при роботі на цукрових і рисових полях), тому часто не розпізнаються. Сприйнятливість загальна.

Майже в усіх областях України останніми роками відзначений ріст захворюваності на лептоспіроз (табл. 1).

Проведено аналіз 196 результатів обстежень з метою дослідження позитивних результатів при обстеженні у різні періоди від початку захворювання.

Імунна відповідь у діагностичних титрах визначена в обстежених від початку захворювання на 4–7-й день — 38,7 %; в обстежених на 8–14-й день — 86,7 %; в обстежених на 15–24-й день — 91,6 % (табл. 2).

Перше діагностичне обстеження було з негативним результатом у 61,3 %, (абс. 38 із 62), переважно у перші 4–7 днів від початку захворювання.

У разі принципової позиції лікарів щодо підтвердження клінічного діагнозу «лептоспіроз» обстеження продовжувались і виявились найбільш результативними в обстежених із 15-го по 24-й день від початку захворювання.

Висновки. Перший негативний результат обстеження РМАЛ на лептоспіроз не може бути останнім. Збільшення кратності обстежень сприяє підтвердженню діагнозу і може визначити прогноз перебігу хвороби.

Ракша-Слюсарєва О.А.¹, Слюсарєв О.А.¹,
Кліманський Р.П.¹, Боєва С.С.¹,
Ромашко Ю.М.¹, Власенко В.П.²,
Шейченко Н.В.², Маричев І.А.³,
Тарасова І.А.³, Васильєв В.В.¹, Телегін П.О.¹

¹ Донецький національний медичний університет,
м. Лиман, Україна
² Комунальне некомерційне підприємство
«Інфекційна лікарня м. Костянтинівки»,
м. Костянтинівка, Україна
³ ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л.В. Громашевського НАМН України»,
м. Київ, Україна

До питання психонейроімунної регуляції у хворих на COVID-19 на території екокризового регіону в період проведення Операції об'єднаних сил

Під час 17-річного моніторингу мешканців екокризового Донецького регіону нами було встановлено поступове зниження показників гематоімунологічно-

го стану в різних контингентів екологічного та радіаційного ризику. Із 2014 року, у відповідь на військову агресію РФ, на території Донеччини проводилась Антитерористична операція, а зараз проводиться Операція об'єднаних сил (ООС). Часткове руйнування інфраструктури, військові дії, вимушене переселення безперечно впливають на психонейроімунну регуляцію (ПНІМР), що створює негативне тло для розвитку будь-яких патологічних процесів.

Метою дослідження було визначення змін показників ПНІМР умовно здорових осіб (УЗО) та хворих на COVID-19, які мешкають у старопромисловому екологічно несприятливому Донецькому регіоні під час агресії РФ, що продовжується, та проведення ООС.

Матеріали та методи. Дослідження проводились в УЗО як резидентів (УЗОР), так і переселенців (УЗОП) з непідконтрольної України частини Донеччини як до епідемії, так і в період епідемії COVID-19. Психоемоційний стан вивчався у 673 осіб, до числа яких увійшли й 179 попередньо обстежених УЗО, та у 135 хворих на COVID-19 середнього та тяжкого ступеня тяжкості. У 120 УЗО до початку епідемії та у 118 хворих на COVID-19 легкого та середнього ступеня тяжкості, які перебували на стаціонарному лікуванні, в динаміці хвороби імунологічними методами першого рівня досліджували стан показників системи імунітету.

Результати. Проведені дослідження свідчили, що значення таких показників психоемоційного стану, як депресія та тривога, в середньому не виходили за межі показників норми. Показники, що свідчать про хронічний посттравматичний стрес, реєструвались як в УЗО, так і в УЗОР, в середньому біля верхньої межі загальноприйнятої норми, а середні показники УЗОП були більшими за таку. В УЗОР частота виявлення тривоги становила $(7,6 \pm 0,4) \%$, депресії — $(34,80 \pm 0,72) \%$, а посттравматичного стресу — $(39,30 \pm 0,74) \%$. В УЗОР частота виявлення тривоги була трохи вищою, ніж в УЗОП, — $(8,00 \pm 1,08) \%$, а частота виявлення депресії та посттравматичного стресу становила, відповідно, $(40,00 \pm 1,96) \%$ та $(48,00 \pm 1,99) \%$ й вірогідно перевищувала таку в УЗОР. У $(66,70 \pm 0,39) \%$ УЗО реєструвалась гіпохромна анемія. У $(8,30 \pm 0,23) \%$ УЗО вміст лейкоцитів був нижчим, а у $(48,30 \pm 0,41) \%$ вищим за показники регіональної норми. Середні показники лейкоцитів становили $(6,00 \pm 0,31) \text{ Г/л}$ й трохи перевищували регіональну норму. У $(43,30 \pm 0,41) \%$ реєструвались підвищені показники клітинної ланки системи неспецифічної резистентності та імунної системи, а у $(30,00 \pm 0,39) \%$ — їх зниження. Вміст нейтрофілів у середньому був трохи більшим за регіональну норму, а вміст лімфоцитів відповідав їй. При цьому в $(53,30 \pm 0,41) \%$ була виявлена прихована недостатність імунної системи. У розпал епідемії COVID-19 показники депресії, тривоги та посттравматичного стресу як в УЗО в цілому, так і у здорових УЗОР та УЗОП майже не відрізнялись ні від попередніх даних, ні між собою. На противагу цьому частота виявлення депресії, тривоги та посттравматичного стресу у хворих на COVID-19 була вірогідно вищою, ніж в УЗО, й відрізнялась у резидентів та переселенців. У хворих на

COVID-19 резидентів частота виявлення депресії, тривоги та посттравматичного стресу становила, відповідно, $(57,1 \pm 2,3) \%$, $(33,3 \pm 2,2) \%$ та $(71,40 \pm 2,15) \%$, а в переселенців, відповідно, $(44,4 \pm 1,4) \%$, $(25,0 \pm 1,2) \%$ та $(52,8 \pm 1,4) \%$. Тобто показники виявлення частоти депресії, тривоги та посттравматичного стресу були вірогідно вищими у хворих на COVID-19 резидентів, ніж у переселенців. Середні показники психоемоційного стану, крім тривоги, у хворих на COVID-19 збільшувались порівняно з УЗО як до епідемії, так і під час неї. Показники депресії в середньому мали значну тенденцію до збільшення, а середні показники посттравматичного стресу значно й вірогідно збільшувались за величиною порівняно з показниками УЗО ($p < 0,05$). Середні показники депресії та посттравматичного стресу у хворих на COVID-19 резидентів значно та вірогідно переважали такі у переселенців. Найбільш високі показники депресії та посттравматичного стресу, а отже, й тяжкість психоемоційного стану реєструвались на 1-му та, особливо, на 2-му тижні хвороби й поступово, починаючи з 3-го тижня, знижувались. Відновлення до норми показників та нормалізація психоемоційного стану відбувались в середньому після четвертого місяця від початку захворювання. Але у частини хворих нормалізація психоемоційного стану не відбувалась і через 6 місяців спостереження. Найнижчі показники вмісту лейкоцитів, нейтрофілів та лімфоцитів, відповідно, $(4,90 \pm 0,14) \text{ Г/л}$, $(2,89 \pm 0,31) \text{ Г/л}$ та $(1,20 \pm 0,13) \text{ Г/л}$ були зареєстровані у хворих на COVID-19 на першу добу хвороби. При цьому середній вміст лейкоцитів не виходив за межі регіональної норми, а нейтрофілів — виходив та трохи перевищував верхню межу норми. Вміст лімфоцитів був нижчим за показники норми у $(84,00 \pm 1,59) \%$ хворих на COVID-19. В середньому він був вірогідно нижчим за показники регіональної норми — $(2,20 \pm 0,08) \text{ Г/л}$ і на 25 % нижче від нижніх меж норми — $1,6 \text{ Г/л}$. Тобто одночасно з погіршенням показників психоемоційного стану у перші дні COVID-19 знижувався і вміст лімфоцитів. Як і показники психоемоційного стану, вміст усіх елементів лейкограми й лімфоцитів зокрема поступово відновлювався. На першому тижні захворювання у 67 % хворих на COVID-19 зареєстровано різнобічне відхилення вмісту лейкоцитів від регіональної норми. У $(59,00 \pm 0,27) \%$ хворих реєструвався підвищений вміст паличкоядерних нейтрофілів. Їх вміст значно та вірогідно перевищував регіональну норму. Частота відхилень вмісту сегментоядерних нейтрофілів від регіональної норми становила $(78,00 \pm 0,12) \%$. При цьому переважала частота виявлення їх зменшеного вмісту — $(48,00 \pm 0,27) \%$. Середні показники вмісту нейтрофілів становили $(3,27 \pm 0,51) \text{ Г/л}$ і досить суттєво та вірогідно відрізнялись від регіональної норми. Клітинні елементи системи імунітету, що ототожнюються з неспецифічною резистентністю та з імунною системою, поступово, як і психоемоційний стан, відновлювались до третього тижня хвороби. Але у 20–25 % хворих відновлення показників системи імунітету не наставало. В окремих пацієнтів недостатність системи імунітету реєструвалась і через 6 місяців.

Висновки. Отримані дані можуть бути використані для розробки нових підходів до лікування захворювання та попередження ускладнень, викликаних COVID-19.

Резніков А.П.

КЗВО «Рівненська медична академія»

Рівненської обласної ради, м. Рівне, Україна

Імунопрофілактика і біобезпека

Імунізація населення проти інфекційних захворювань є важливою складовою біологічної безпеки. Останніми роками імунопрофілактиці в нашій країні не надавалась належна увага, не забезпечувалось відповідне охоплення імунізацією підлягаючих контингентів.

Мета: проаналізувати виконання обсягів профілактичних щеплень, а також забезпечення вакцинними препаратами за 2020 рік у Рівненській області. Запропонувати заходи щодо оптимізації щеплювальної роботи.

Матеріали та методи. Застосовано методи епідеміологічного аналізу з використанням даних Рівненського обласного центру громадського здоров'я.

Результати. Станом на 01.01.2021 р. у Рівненській області абсолютна більшість запланованих на 2020 рік обсягів профілактичних щеплень виконана незадовільно. Зокрема, вкрай незадовільно виконані обсяги профілактичних щеплень проти поліомієліту: вакцинація дітей віком до одного року — лише на 83,6 %, ревакцинація дітей у 18 місяців — на 72,8 %, ревакцинація дітей віком 6 років — на 79,7 %, ревакцинація дітей у 14 років — на 80,0 %. Подібна ситуація і з охопленням щепленнями дітей проти кашлюку, дифтерії і правця. Обсяги ревакцинації дітей проти дифтерії і правця виконані ще гірше: зокрема, дітей віком 6 років — лише на 55,1 %, 16 років — на 76,4 %. Ревакцинація дорослих проти дифтерії і правця виконана на 51,8 %. Проведення вакцинації проти кору, паротиту і краснухи КПК-вакциною дітей віком один рік становило 81,2 %, ревакцинації КПК дітей віком 6 років — 79,2 %. Три щеплення проти вірусного гепатиту В отримали лише 74,4 % дітей віком до одного року. Вакцинація дітей до року проти туберкульозу виконана на 89,0 %. Не краща ситуація відзначена з виконанням обсягів щеплень проти інших інфекційних хвороб. У 2020 році лише п'ять видів вакцин були у достатній кількості для проведення профілактичних щеплень у Рівненській області. Найгірше було забезпечення АДП-анатоксином (проти дифтерії і правця) — 47,8 %, вакциною проти вірусного гепатиту В — 56,0 %, АКДП-вакциною (проти кашлюку, дифтерії і правця) — 70,8 %, оральною поліомієлітною вакциною (ОПВ) — 71,6 %, АДП-анатоксином (проти дифтерії і правця) — 88,8 %. Недостатня увага до імунізації дитячого і дорослого населення може призвести до зростання захворюваності керованими інфекціями та до повернення захворю-

вань, що завдяки імунізації не реєструвались у країні останнім часом. Цілком зрозуміло, що Міністерству охорони здоров'я слід докорінно перебудувати організацію щеплювальної роботи в країні. Треба враховувати, що коли у поліклінічному закладі відсутня вакцина, то це призводить до збільшення числа відмовників від проведення профілактичних щеплень.

Висновки. Отже, незадовільне забезпечення вакцинами і, як наслідок, недостатня імунізація населення свідчать про те, що проблемі імунопрофілактики в країні надається недостатня увага, що є неприпустимим із точки зору гарантування біологічної безпеки населення. Такий стан імунопрофілактики потребує від Міністерства охорони здоров'я вжиття невідкладних заходів щодо запровадження належної організації імунопрофілактики, зокрема ефективної системи забезпечення вакцинами щеплювальних кабінетів.

*Рибалко С.А.¹, Задорожна В.І.¹,
Старосила Д.Б.¹, Завелевич М.П.¹,
Луценко Т.М.², Архипова М.А.^{1,2}*

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

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

Противірусна активність та механізми антивірусної дії бацитарних біополімерів

За сучасними уявленнями, фактори росту, що продукуються організмом, «природні речовини» поліпептидної природи з молекулярною масою 5–50 кДа — це поліфункціональні регулятори, які належать до класу цитокінів. З одного боку, фактори росту подібні за своїми властивостями до гормонів як білкові молекули, які беруть участь у регуляторних процесах, з іншого — припускають, що фактори росту відрізняються від гормонів у тому, що стимулюють проліферацію клітин, не беруть участі в функціонуванні клітин «в порівняно віддаленому періоді», тоді як фактори росту на відміну від гормонів своєї дії вже не проявляють. Але ствердження це в чомусь суперечне: іноді (і досить часто) кажуть про інтракринний вплив факторів росту (вони «працюють як внутрішньоклітинні месенджери, регулюючи клітинні функції»). Визначення факторів росту увесь час підлягає багаточисленним виправленням і уточненням у зв'язку з виявленням все нових і нових властивостей і особливо впливу цих факторів на функцію клітини.

Відомо, що рецептори факторів росту EGFR залучені до процесів реплікації вірусів. Віруси не тільки використовують рецептори факторів росту як кофактор для прикріплення до поверхні клітини та послідувочої інтерналізації вірусу в клітину, а також впливають на передачу сигналів через рецептори тирозинкінази на реплікації вірусів.

Раніше нами було показано, що бацилярні біополімери мають амінокислотну гомологію з рецептором епідермального фактора росту, тому метою роботи було визначення противірусної дії препаратів бацилярних біополімерів на моделях вірусів грипу, герпесу, гепатиту С, коронавірусу трансмісивного гастроентериту свиней (ТГС) та вивчення механізмів їх противірусної дії.

Вперше була показана антивірусна активність бацилярних біополімерів проти вірусів грипу, герпесу 1-го та 2-го типу, сурогатного вірусу гепатиту С — вірусу бичачої вірусної діареї, коронавірусу ТГС. Згідно з індексом селективності бацилярних біополімерів щодо вірусів грипу, герпесу, гепатиту С та коронавірусу ТГС бацилярні біополімери можна зарахувати до високо-ефективних антивірусних препаратів.

При визначенні механізмів антивірусної дії бацилярних біополімерів вперше було показано, що головним механізмом є блокування рецепторів епідермального фактора росту, що бере участь у репродукції цих вірусів.

Методом електрофорезу ПЛР зі специфічними праймерами до генів вірусу грипу А-PR8 виявлені мішені взаємодії вірусу грипу з бацилярними біополімерами — з *Bacillus subtilis* та *Corinebacterium*. Вперше показано, що бацилярний біополімер з *Bacillus subtilis* повністю блокує гени PB1, PB2, M1 + M2 та інгібує експресію гена гемаглютиніну.

Ще одним механізмом антивірусної дії бацилярних біополімерів є їх інтерфероніндукуюча активність, удосконалено забезпечення впорядкування процесу за співвідношенням кількісної експресії генів ПКР, РНКаз Л та 2–5 ОАС. Показано, що експресія генів ПКР, РНКаз Л та 2–5 ОАС більше подібна до експресії генів інтерферону екзогенним інтерфероном зі збільшенням кількісної експресії генів ПКР та РНКаз Л.

Визначений вплив бацилярних біополімерів на процеси деструкції та проліферації клітин. Вперше показано, що бацилярні біополімери виявляють значний проапоптотичний вплив на клітинах Jurkat та інгібують проліферативну активність клітин, індукованих вірусами грипу, герпесу та сурогатного вірусу гепатиту С.

Вперше визначена ад'ювантна активність бацилярних біополімерів при імунізації вакцинами проти грипу, гепатиту В та герпесу *Varicella zoster*.

Слюсарев О.А., Ракша-Слюсарева О.А.
Донецький національний медичний університет,
м. Лиман, Україна

Тактика боротьби з коронавірусом: перспективи поразки чи перемоги (в порядку дискусії)

Зима 2019–2020 року «познайомила» людство з новим надзвичайно небезпечним патогеном SARS-CoV-2. Головне, що на сьогодні цікавить державних діячів, політиків, роботодавців, — чи можливо вплинути на епідпроцес COVID-19, припинити пандемію та попередити застосування економічно руйнівних карантинів і локдаунів? Збудник COVID-19 набув епідеміч-

ного поширення зовсім недавно. У той самий час він має однаковий повітряно-крапельний механізм передачі, що і добре знайомий людству вірус грипу.

Матеріали та методи. Бібліосемантичні та когнітивні.

Результати. Вірус грипу А та коронавірус SARS-CoV-2 прийшли з тваринного світу й дуже швидко і влучно пристосувались до суто людського повітряно-крапельного механізму передачі збудника. Віруси мають відмінності/розбіжності в механізмах експресії геному («+» — ниткова РНК у коронавірусів та «–» — ниткова РНК у вірусів грипу), проте подібні за будовою (складні оболонкові віруси) та за шляхом потрапляння в чутливу клітину (злиття або ендоцитоз за допомогою поверхневих глікозильованих білків-шипиків). Досвід багатолітньої боротьби з грипом (перший вірус грипу А ізольований у далекому 1933 році), використання різних за способом отримання та ступенем очистки вакцин (інактивованих, атенуйованих, субвіріонних), механізмів щеплення (інтраназальних, «перосних») засвідчує: за допомогою вакцинації вплинути та попередити виникнення епідемії грипу *неможливо*. Можливо лише захистити окремих вакцинованих від інфікування або попередити тяжкий перебіг захворювання у частини щеплених на час епідемії, що обумовлена штамом, проти якого розроблена вакцина. Проте захистити все населення або попередити за допомогою щеплення від епідемічно актуального сьогодні штаму збудника від виникнення епідемії, що будуть обумовлені іншими, наступними штамми, не є можливим. Академік В.Д. Беляков у 1987 р. писав, що при ефективності масового щеплення проти епідемічно актуального штаму спрацьовує механізм «вичавлення» цього штаму з циркуляції. Втім набуває епідемічно актуальності інший, антигенно відмінний штам. Грип є небезпечним, в першу чергу, для тих, кого і вакцинувати небажано, зважаючи на багаточисленні протипоказання. Допомога в подоланні небезпеки захворювання у такого контингенту повинна бути спрямована на використання високоефективної етіотропної терапії, ніж на захист за допомогою щеплення. Якщо мати на увазі те, що імунна відповідь на кожний антиген у кожної особи індивідуальна, генетично обумовлена, то навіть при масовому щепленні обов'язково знайдуться особи рефрактерні, не чутливі до стандартної дози антигенного матеріалу. Технічно охопити 80–90 і більше відсотків населення вакцинацією малоімовірно за багатьох причин (хіба що в тоталітарному суспільстві). А саме такий високий відсоток вакцинованих може забезпечити надійне припинення повітряно-крапельного механізму передачі. Водночас масова вакцинація, намагання створити колективний/популяційний імунітет і за допомогою його впливати на циркуляцію коронавірусу може спрацювати як фактор штучного відбору, «вичавлення» з циркуляції штамів SARS-CoV-2, до яких створені вакцини, та надати дорогу новим, ще не відомим коронавірусним мутантам. Залишається сподіватись, що мутаційний процес у коронавірусів, з урахуванням їх структури геному та механізму його експресії, набагато повільніший, ніж у вірусів грипу, які мають фрагментарний геном та «мінус ниткову РНК».

Висновки. Щодо захисту від коронавірусу та попередження найбільш трагічних варіантів перебігу COVID-19, на нашу думку, перспективнішим уявляється розробка високоефективних етіотропних протівірусних препаратів.

Трихліб В.І.¹, Лисенко Т.І.¹, Мартинчик О.С.¹,
Єрошенко А.О.¹, Золіна С.В.²,
Боклан Ю.О.², Буракова Т.В.², Лисько В.І.²,
Щур А.Б.³, Горчук Г.О.³, Багрій Г.І.³,
Корсун А.В.³, Киричук Н.М.⁴

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

² Національний військово-медичний клінічний центр
«ГВКГ», м. Київ, Україна

³ Військово-медичний клінічний центр
Центрального регіону, м. Вінниця, Україна

⁴ Гарнізонний військовий госпіталь,
м. Мукачеве, Україна

Динаміка деяких показників загального аналізу крові у хворих на COVID-19 на фоні комбінованої терапії

На даний час продовжується епідемія нової коронавірусної інфекції COVID-19, накопичується досвід з її діагностики, лікування, розробляються рекомендації. Практичними лікарями як на догоспітальному, так і на госпітальному етапах продовжується широке застосування антибактеріальних препаратів. Це пов'язано з недостатньою лабораторною діагностикою, різноманітними клінічними проявами, розвитком можливих ускладнень. Недостатньо розроблені рекомендації щодо контролю (ведення) хворих, відправні точки початку різних методів лікування. Різні методи лікування можуть мати вплив на лабораторні показники.

Мета: встановити динаміку загального аналізу крові на фоні застосування антибактеріальної терапії, до складу якої входили фторхінолони (як у складі схеми, так і у вигляді монотерапії, з урахуванням того, що при застосуванні цих препаратів показана дещо менша кількість померлих, порівняно з іншими схемами антибактеріальної терапії), дексаметазон по 8 мг або 16 мг, у тяжкохворих різних вікових груп, які лікувались з приводу COVID-19.

Матеріали та методи. Оброблено дані 112 медичних карт стаціонарних хворих із тяжким перебігом COVID-19, які лікувались в період із січня по квітень 2021 року. Хворі були розподілені на групи: молодше 60 років та старше 60 років. У всіх пацієнтів була виявлена пневмонія за допомогою рентгенографії органів грудної клітки або ж комп'ютерної томографії. У всіх хворих діагноз був підтверджений за допомогою ПЛР у реальному часі на РНК SARS-CoV-2. Статистична обробка матеріалів дослідження проводилась за допомогою персонального комп'ютера з використанням програми Statistica. Було розроблено анкету для введення даних у програму Excel.

Результати. Встановлено, що у хворих, які отримували фторхінолони та одужали, в перші три дні після госпіталізації середні рівні лейкоцитів в осіб старше 60 років були нижчі, ніж у молодших пацієнтів. В обох групах спостерігається з часом зростання рівня лейкоцитів, але в осіб молодше 60 років частіше реєструвались більші показники лейкоцитів. У молодших хворих дози дексаметазону 8 мг та 16 мг суттєво не вплинули на різницю в їх динаміці, тобто спостерігалась однакова динаміка. У хворих старше 60 років також спостерігалась однакова динаміка рівня лейкоцитів, але при 8 мг дексаметазону їх рівень після 7-ї доби лікування був більше, ніж при 16 мг, та були коливання до більших показників. Хворих молодше 60 років, які отримували фторхінолони та померли, не було. У хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, але не отримували дексаметазон, також спостерігалось збільшення показників рівня лейкоцитів з 4-ї доби. У хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 8 мг дексаметазону та померли, порівняно з тими, хто одужав, у перші 3 дні перебування у стаціонарі показники лейкоцитів були вищі та в подальшому спостерігалось їх зниження, тоді як у інших, навпаки, спостерігалось їх зростання. У хворих старше 60 років, які отримували фторхінолони, 16 мг дексаметазону та померли, порівняно з тими, хто одужав, на початку рівень лейкоцитів був менше і вже після 4-ї доби їх рівень стає вище, особливо суттєво після 9-ї доби, порівняно з тими, хто одужав. У осіб молодше 60 років порівняно з пацієнтами старше 60 років, які отримували тільки антибіотики з включенням фторхінолонів, без застосування дексаметазону, на початку госпіталізації рівень лімфоцитів був дещо менше ($p > 0,05$), але вже з 40-ї доби спостерігається його зростання. Тоді як в осіб старше 60 років показники рівня лімфоцитів, навпаки, знизились. У хворих молодше 60 років, які отримували антибіотики з включенням фторхінолонів із застосуванням 8 мг дексаметазону, протягом лікування спостерігалось спочатку збільшення рівня лімфоцитів, а потім після 9-ї доби знову зниження. Водночас на фоні застосування 16 мг дексаметазону спостерігалось їх поступове збільшення з нормалізацією кількості. У хворих старше 60 років, які отримували антибіотики з включенням фторхінолонів із застосуванням 8 мг і 16 мг дексаметазону та одужали, спостерігалось коливання рівня лімфоцитів на знижених цифрах із незначною тенденцією до нормалізації, як це спостерігалось у молодших хворих. У хворих старше 60 років, які отримували антибіотики з включенням фторхінолонів, але без застосування дексаметазону, та які померли, спостерігалось зниження рівня лімфоцитів протягом лікування. При порівнянні застосування 8 мг та 16 мг дексаметазону, при першому дозуванні спочатку спостерігалось зниження лімфоцитів, і в подальшому спостерігалась тенденція до їх нормалізації, тоді як на фоні 16 мг спостерігалось їх зниження без динаміки до збільшення. Порівнюючи динаміку лімфоцитів в осіб старше 60 років, які одужали та померли, у перших на фоні 8 мг дексаметазону спостерігались більші коливання до нормальних показників, в той же час на фоні 16 мг дексаметазону у

перших було зниження рівня лімфоцитів із тенденцією до їхнього збільшення, в той самий час у тих, хто помер, навпаки, спостерігалось більш значне їх зниження без тенденції до нормалізації.

Висновки. Встановлено, що при госпіталізації хворі різних вікових груп можуть мати нормальні показники лейкоцитів та лімфоцитів, і тільки під час лікування (після 4-ї доби перебування у стаціонарі, орієнтовно 8-ма — 11-та доба хвороби) спостерігаються їх зміни, які можуть свідчити про неблагополучний наслідок і потребу в корекції лікування.

Трихліб В.І.¹, Лисенко Т.І.¹, Мартинчик О.С.¹,
Єрошенко А.О.¹, Золіна С.В.²,
Боклан Ю.О.², Буракова Т.В.², Лисько В.І.²,
Щур А.Б.³, Горчук Г.О.³, Багрій Г.І.³,
Корсун А.В.³, Киричук Н.М.⁴

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

² Національний військово-медичний клінічний центр
«ГВКГ», м. Київ, Україна

³ Військово-медичний клінічний центр
Центрального регіону, м. Вінниця, Україна

⁴ Гарнізонний військовий госпіталь,
м. Мукачеве, Україна

Динаміка деяких біохімічних показників аналізу крові у хворих на COVID-19 на фоні комбінованої терапії

Сьогодні коронавірусна інфекція зберігає свою актуальність. Відбувається пошук різних методів лікування. Навіть з урахуванням великого досвіду з лікування, нині існують різні підходи при застосуванні антибіотиків, гормональних препаратів. За даними дослідження Fei Zhou et al. (2020), антибіотики отримували 98 % хворих, кортикостероїди — 48 %, які померли, та 93 % і 23 % (відповідно), які одужали. Антибактеріальні препарати призначались 95 % хворим, які одужали, та 94 % тим, хто помер. Глюкокортикоїди призначались 70 % тим, хто одужав, і 50 % тим, хто помер (Xiaobo Yang et al., 2020). За даними дослідження Jiqian Xu et al. (2020), антибактеріальні препарати призначались 98 % хворим, які в подальшому померли, та 92,4 % тим, хто одужав. Метилпреднізолон призначався 80,3 % тих, хто помер, і 77,2 % тих, хто одужав.

Відомо, що ураження внутрішніх органів може бути обумовлено як впливом самих вірусів, так і токсикологічною дією лікарських препаратів.

Мета: встановити динаміку деяких біохімічних показників крові на фоні застосування антибактеріальної терапії, до складу якої входили фторхінолони (як у складі схеми, так і у вигляді монотерапії, з урахуванням того, що при застосуванні цих препаратів показана дещо менша кількість померлих, порівняно з іншими схемами антибактеріальної терапії), дексаметазон по 8 мг або 16 мг, у тяжкохворих різних вікових груп, які лікувались з приводу COVID-19.

Матеріали та методи. Оброблено дані 112 медичних карт стаціонарного хворого від хворих із тяжким перебігом COVID-19, які лікувались у період з січня по квітень 2021 року. Хворі були розподілені на групи: молодше 60 років та старше 60 років. У всіх пацієнтів була виявлена пневмонія за допомогою рентгенографії органів грудної клітки або ж комп'ютерної томографії. У всіх хворих діагноз був підтверджений за допомогою ПЛР у реальному часі на PHK SARS-CoV-2. Статистична обробка матеріалів дослідження проводилась за допомогою персонального комп'ютера з використанням програми Statistica. Було розроблено анкету для введення даних у програму Excel.

Результати. Встановлено, що в осіб молодше 60 років, які одужали, спостерігалось поступове збільшення рівня АлАТ після 7-ї доби лікування і до вищих показників на фоні 16 мг дексаметазону. Також і в осіб старше 60 років, які одужали, спостерігалось поступове збільшення рівня АлАТ на фоні застосування 8 мг та 16 мг дексаметазону без суттєвої різниці в показниках. У осіб старше 60 років, які померли, спостерігалось поступове збільшення рівня АлАТ з наступним їх зниженням на фоні застосування 8 мг та 16 мг дексаметазону без суттєвої різниці в показниках. У тих, хто помер, показники були дещо нижче, ніж у тих, хто одужав ($p > 0,05$). У хворих молодше 60 років, які отримували 8 мг дексаметазону, показники АсАТ були менше, ніж в осіб, які отримували 16 мг дексаметазону спочатку і протягом стаціонарного лікування з незначною позитивною динамікою. В осіб старше 60 років, які одужали та отримували 8 мг дексаметазону, були приблизно однакові показники АсАТ протягом лікування з незначним збільшенням на 7-му — 9-ту добу і подальшим зниженням. У тих, хто отримував 16 мг дексаметазону, показники були дещо нижче порівняно з молодшими, і швидше відбувалось зниження показників після 7-го дня стаціонарного лікування. У хворих старше 60 років, які отримували 16 мг дексаметазону та померли, спостерігалось значне збільшення рівня АсАТ після 9-ї доби госпіталізації, тоді як у тих, хто отримував 8 мг дексаметазону, навпаки, спостерігалось їх зменшення. Хворі молодше 60 років, які одужали та отримували 8 мг дексаметазону, мали менші показники сечовини порівняно з тими, хто отримував 16 мг дексаметазону на фоні антибактеріальної терапії з включенням фторхінолонів. На фоні 16 мг відзначалась тенденція до зростання до 7–9-ї доби з подальшим їх зниженням. На фоні застосування 8 мг виявлялось зростання показників сечовини на 4–6-ту добу з наступним зниженням. У осіб старше 60 років, які одужали та отримували 8 мг та 16 мг дексаметазону, показники сечовини були вищі, ніж у молодших хворих, із тенденцією до їх зростання. На фоні 16 мг після 4–6-ї доби показники були вищі, ніж на фоні 8 мг. У хворих старше 60 років, які в подальшому померли, на фоні застосування 8 мг та 16 мг спостерігалась тенденція до збільшення показників сечовини і більше на фоні застосування 16 мг дексаметазону. Після 7-ї доби стаціонарного лікування вищі показники сечовини були у тих, хто помер та отримував 16 мг. У хворих молодше 60 років, на фоні застосування 8 мг та 16 мг дексаметазону та які одужали, спостерігалась однакова динаміка до змен-

шення показників креатиніну. В осіб старше 60 років також спостерігалась позитивна динаміка, але менша, ніж у молодших. У хворих старше 60 років, які в подальшому померли, показники креатиніну вже з початку були вище, ніж у тих, хто одужав, мали тенденцію до зростання показників і більше на фоні застосування 16 мг дексаметазону (особливо після 9-ї доби). В осіб молодше 60 років, які отримували фторхінолони та дексаметазон, вже в перші три дні після госпіталізації був підвищений рівень глюкози з тенденцією до зниження протягом лікування. Водночас на фоні прийому 16 мг у період із 4-ї по 9-ту добу спостерігались більш значні коливання рівня глюкози. На фоні застосування як 8 мг, так і 16 мг дексаметазону була тенденція до зниження рівня глюкози. У хворих старше 60 років, які отримували антибіотики з включенням фторхінолонів або окремо фторхінолони та 16 мг дексаметазону, у тих, хто одужав, у перші три дні рівень глюкози був більше, ніж у тих, хто помер, та у молодших хворих. У тих, хто одужав, спостерігалась тенденція до зниження рівня, а у тих, хто помер, навпаки, спостерігалась тенденція до збільшення його рівня. Одночасно у хворих старше 60 років, які отримували антибіотики з включенням фторхінолонів або окремо фторхінолони, 8 мг дексаметазону та одужали, спостерігалась незначна тенденція до збільшення рівня глюкози, а у тих, хто помер, навпаки, до його зниження. У хворих молодше 60 років, які, окрім антибіотиків, отримували 8 мг дексаметазону, в перші три дні після госпіталізації був менший рівень СРБ, ніж у хворих старше 60 років, які одужали. В обох групах хворих спостерігалась тенденція на зниження рівня СРБ. Хворі старше 60 років, які в подальшому померли та які отримували 8 мг дексаметазону, вже в перші три дні після госпіталізації мали вищі показники СРБ, ніж у молодших та тих, хто одужав. На фоні лікування 8 мг дексаметазону в осіб старше 60 років, які померли, з 4-ї доби спостерігалось зниження рівня СРБ, але з 9-ї доби — значне його підвищення. На фоні прийому 16 мг дексаметазону в осіб молодше 60 років та які одужали, спостерігалось, навпаки, його швидке зниження до нормальних цифр. Хворі старше 60 років, які отримували фторхінолони і 16 мг дексаметазону та одужали, також у перші три дні мали вищі показники СРБ, ніж молодші хворі, та практично такі ж показники, як і ті, хто помер у віці старше 60 років. У хворих старше 60 років та тих, хто одужав на фоні застосування 16 мг дексаметазону, спостерігалось швидке зниження рівня СРБ, тоді як у тих, хто помер, спостерігалось повільніше його зниження.

Висновки. З урахуванням побічної дії ймовірно гормональної терапії до лікування у тяжкохворих слід додавати гепатопротектори; вже з початку проводити контроль рівня глюкози та його корекцію; контроль за функцією нирок та його корекцію. Це стосується в першу чергу осіб старше 60 років. Рівень СРБ змінюється протягом лікування і тільки його динаміка може підказати лікарю про перспективу у хворого та необхідність своєчасної корекції лікування. Необхідно провести дослідження стосовно патогенезу ураження критичних органів (легень, нирок, серця, підшлункової залози) та їх корекцію.

Усачова О.В.¹, Сіліна Є.А.¹,
Пахольчук Т.М.¹, Конакова О.В.¹,
Дралова О.А.¹, Курочкіна Т.І.²,
Денисенко І.Г.², Шевченко Р.А.²

¹ Запорізький державний медичний університет,
м. Запоріжжя, Україна

² КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМР,
м. Запоріжжя, Україна

Труднощі добору специфічної терапії при тяжких формах вродженої цитомегаловірусної інфекції: погляд крізь час

На сьогодні відзначається підвищення захворюваності на цитомегаловірусну інфекцію (ЦМВІ) у всіх країнах світу. За даними ВООЗ, останніми роками частота вродженої ЦМВІ серед новонароджених варіює від 0,3 % до 3,0 % в різних країнах, а кількість летальних випадків досягла 19,9 на 1000 зареєстрованих випадків ЦМВІ.

Мета: продемонструвати ефективність ганцикловіру при внутрішньоутробній цитомегаловірусній інфекції через наведення двох випадків лікування вродженої ЦМВІ (ВЦМВІ) ацикловіром і ганцикловіром та ілюстрацією їх наслідків.

Матеріали та методи. Подано результати ретроспективного аналізу ефективності лікування ВЦМВІ у двох новонароджених на підставі клініко-лабораторних даних, отриманих у динаміці спостереження та в катамнезі глибиною 2 роки.

Результати та обговорення. Наводимо два клінічні випадки тяжкої форми ВЦМВІ у дітей, які були проліковані у 2011 та 2019 роках, коли різнились підходи до протицитомегаловірусної терапії: від ацикловіру до ганцикловіру. В 2011 р. у дитини, яка мала недоношеність, поліорганність ураження (легенів, печінки, селезінки, підшлункової залози, очей (хореоретиніт), ЦНС (судомний синдром в анамнезі, стріалентікулярна мінералізуюча ангіопатія, перивентрикулярні псевдокісти з двох боків)), торпідність та хвилеподібність перебігу хвороби і позитивний результат визначення ДНК цитомегаловірусу в крові, сечі та лікворі, а також позитивні до ЦМВІgM, як етіотропний препарат було використано лише специфічний внутрішньовенний протицитомегаловірусний імуноглобулін та ацикловір внутрішньовенно з огляду на відсутність доказової бази щодо безпечності використання специфічного антиЦМВІ-препарату ганцикловір. Але лікування без використання саме цього препарату виявилось неповністю ефективним: в катамнезі у 2-річному віці дитина має грубе порушення слуху та зору і глибоку інвалідизацію внаслідок резидуальних явищ з боку ЦНС. Інший випадок відбувся у 2019 році. Відомо, що з моменту народження стан дитини розцінений як тяжкий через геморагічний синдром на тлі тромбоцитопенії, респіраторних порушень, неврологічної симптоматики. З огляду на отримання позитивного результату ПЛР на ЦМВ у крові та сечі дитини за життєвими показаннями був призначений ганцикловір з розрахунку 6 мг/кг кожні 12 годин внутрішньовенно під

контролем показника абсолютної кількості нейтрофілів та кліренсу креатиніну. Кілька разів під час лікування виникала необхідність корегувати дозу препарату; так, у зв'язку зі зниженням кліренсу креатиніну на 10-ту добу терапії було зменшено дозу ганцикловіру до 1,25 мг/кг кожні 12 годин. Слід зазначити, що позитивну динаміку на фоні специфічної терапії ми отримали вже на другому тижні лікування, проте лише на 40-ву добу лікування дитини ганцикловіром було отримано негативну ПЛР крові на ЦМВ. Дитина виписана на 70-й день лікування без резидуальних явищ з боку ЦНС. Утім, в 9 місяців було засвідчено зниження слуху на ліве вухо — приглухуватість 2–3-го ступеня. Проте, з огляду на сторожу батьків, успішно та вчасно проведено протезування, і слух відновлений повністю. В перший рік життя: дитина сидить, перевертається, повзає; адекватно реагує на оточуючих; фіксує погляд на предметах, стежить за предметами.

Висновки. Наведені два випадки наочно демонструють, як змінювалися підходи до специфічної терапії вродженої цитомегаловірусної хвороби від значної перестороги щодо побічної дії ганцикловіру до визнання необхідності використання строго специфічної терапії ганцикловіром з урахуванням співвідношення користь/побічна дія. Також продемонстрована різниця результатів захворювання — від тяжкої інвалідності при відмові від ганцикловіру до повної реабілітації при його використанні, що вказує на доцільність строго специфічного лікування ВЦМВІ.

*Чумаченко Т.О., Райлян М.В., Макарова В.І.
Харківський національний медичний університет,
м. Харків, Україна*

Гігієна рук медичних працівників: чи вирішена проблема в Україні?

Суттєвою рисою сучасної пандемії COVID-19 є висока захворюваність медичних працівників, виникнення внутрішньолікарняних спалахів гострої респіраторної коронавірусної хвороби, що свідчить про порушення правил інфекційного контролю та профілактики (ІКП) інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги (ІПМД). За даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) (2015) у країнах з низьким та середнім рівнем доходів 10–15 % пацієнтів страждають від ІПМД, у розвинутих країнах таких пацієнтів 5–10 %. Глобальна смертність дорівнює 16 млн смертей від ІПМД щорічно. ІПМД пов'язані зі значним підвищенням випадків захворювання, смерті пацієнтів, інвалідності, витрат для суспільства. Спостерігається міцний зв'язок ІПМД з антимікробною резистентністю збудників.

Центральне місце в попередженні ІПМД належить гігієнічній обробці рук. Це найбільш простий і дешевий захід збереження життя та здоров'я як пацієнтів, так і медичного персоналу при здійсненні лікувально-діагностичного процесу. Однак, як наведено в керівництві ВООЗ, результати досліджень (1981–1999) виявили, що в середньому тільки в 37,8 % випадків, коли потрібно здійснювати гігієнічну обробку рук, медичні робітники виконують цю процедуру.

Нами проведено дослідження стану вирішення проблеми гігієни рук медичних працівників у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) України.

Матеріали та методи. Вивчено нормативні документи України та інших країн Європи, що регламентують гігієнічну обробку рук, та крос-секційні епідеміологічні дослідження, що включали огляди ЗОЗ, проведено анонімне опитування медичних працівників щодо знань, прихильності та практики гігієнічної обробки рук з використанням розробленої анкети, перевірку на практиці якості обробки рук за допомогою Derma Lite Check. Дослідження проводилось у травні — вересні 2021 року.

Результати. Аналіз нормативної документації показав, що в Україні розроблений і впроваджений наказ МОЗ України № 798 від 21.09.2010 р. «Про затвердження методичних рекомендацій «Хірургічна та гігієнічна обробка рук медичного персоналу», зміст якого відповідає рекомендаціям ВООЗ і змісту відповідних документів країн Європи. В документі визначено основні дефініції та вимоги до необхідного оснащення для забезпечення гігієнічної та хірургічної обробки рук медичного персоналу, наведено чіткі алгоритми техніки виконання процедур, коли і як їх потрібно виконувати. Також приділена увага необхідності догляду за руками як на робочому місці, так і вдома. Тобто і керівництво ЗОЗ, і медичні працівники мають нормативне підґрунтя щодо створення умов для правильної обробки рук при роботі в ЗОЗ та дотримання цих правил. Однак огляд відділень ЗОЗ виявив недостатню матеріально-технічну базу для виконання процедур гігієни рук, часто спостерігалась відсутність антисептиків у місцях проведення інвазивних утручань, брак паперових рушників, рідкого мила, крему для догляду за руками, емкостей для використаних засобів тощо. Медичні працівники не дотримувались дрес-коду (мали довгі рукава одягу, носили кофти поверх медичних халатів, обручки, годинники, браслети, мали довгі нігті, покриті лаком, та ін.), що створювало перепони на шляху якісної обробки рук. В опитуванні брали участь 267 медичних працівників, з них 224 (83,9 %) жінок. Розуміють, що таке гігієнічна обробка рук, і знають правильний алгоритм її виконання лише 33 % опитаних; з яких етапів складається хірургічна обробка рук, обізнані тільки 38 % медичних працівників; не знають переваг використання спиртових антисептиків 44 % респондентів; в яких випадках медичні працівники являють найбільший ризик для пацієнтів, не усвідомлюють 27 % медичних працівників. Знають, яким чином можна знизити вірогідність контактного дерматиту, тільки 18 % опитаних; 39 % респондентів не знають, коли потрібно виконувати гігієнічну антисептику рук; 21 % опитаних не розуміють, коли потрібно проводити звичайне миття рук; не знають переваг гігієнічної антисептики порівняно зі звичайним миттям 70 % респондентів. Слід звернути увагу на те, що 31 % опитаних не знають, що пересування медичних працівників у рукавичках по відділеннях стаціонару не допускається взагалі; 72 % респондентів не знають, яких помилок припускаються при використанні рукавичок. Основною причиною, що заважає медичним працівникам регулярно дотримуватись правил гігієни рук, респонденти вважають виникнення подразнення та су-

хості шкіри при обробці рук. Наступним етапом дослідження була перевірка на практиці якості обробки рук медичних працівників за допомогою Derma Lite Check. Ультрафіолетове випромінювання пристрою дозволяє виявити ділянки рук, на які антисептик для обробки рук нанесений неправильно. В дослідженні брали участь 51 медичний працівник, серед них не допустили помилок 6 осіб (11,8 %). Частіше медичні працівники погано обробляли зап'ястя (від 40,4 % до 34,1% помилок у різних закладах), великі пальці (29,3–19,2 %), тильну поверхню руки (25,0–19,5 %). Також були допущені помилки при обробці кінчиків пальців, міжпальцевих зон, навколонігтьових валиків.

Висновки. Проведене дослідження висвітлює наявність суттєвих недоліків в організації та проведенні гігієнічної і хірургічної обробки рук медичними працівниками в ЗОЗ України. Незважаючи на наявність нормативно-правової бази, медичні працівники недостатньо обізнані щодо алгоритмів та технологій гігієни рук, мають низьку прихильність до виконання правил гігієнічної та хірургічної обробки рук, часто не виконують вимоги на практиці та допускають помилки при здійсненні гігієни рук. Тому вважаємо необхідним розробку та впровадження освітніх програм щодо гігієни рук для медичних працівників та адміністрацій ЗОЗ.

Шагінян В.Р., Данько О.П., Фільчаков І.В., Сопіль Г.В., Дяченко О.П., Ясеновий С.П.
ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л.В. Громашевського НАМН України»,
м. Київ, Україна

Вплив обмежувальних антиковідних заходів на поширеність кишкових гельмінтів та найпростіших

Інтенсивне поширення інфекції, викликаной SARS-CoV-2 (COVID-19), змусило всі країни вжити жорстких заходів, спрямованих на деконтамінацію предметів оточуючого середовища шляхом широкого використання антисептиків, фізичних методів дезінфекції тощо. Крім того, були значно підвищені вимоги до особистої гігієни; значна частина населення, прислухавшись до рекомендацій фахівців, почала використовувати рукавички, надавати більшу увагу обробці продуктів до споживання. Всі ці заходи могли вплинути на переривання фекально-орального механізму передачі збудників, у першу чергу, кишкових інфекцій та інвазій. У той самий час слід зважати на можливе зниження реєстрованих випадків кишкових інфекцій та інвазій внаслідок зосередження закладів, які надають медичну допомогу, на питаннях COVID-19.

Мета: оцінити можливий вплив епідемії SARS-CoV-2 на поширеність кишкових інфекцій та інвазій в Україні.

Матеріали та методи. Проведено аналіз галузевих статистичних звітних форм МОЗ України: ф. № 2 «Звіт про окремі інфекції і паразитарні захворювання» (річна) та ф. № 40-здоров «Звіт про роботу санітарно-епідеміологічної (дезінфекційної, протичумної) станції»,

розділ «Паразитологія» за 2019 і 2020 рр. Аналізувались показники захворюваності на гельмінти (аскаридоз та ентеробіоз), які переважають у структурі паразитарної захворюваності; найпростіші — *Giardia lamblia* та *Blastocystis* spp. Також проведено зіставлення результатів власних обстежень на кишкові гельмінти та найпростіші у період дії карантинних обмежень (березень 2020 р. — березень 2021 р.) та за аналогічний попередній період (лютий 2019 р. — лютий 2020 р.). Обстежувані за ці періоди групи населення були представлені переважно дорослими та не відрізнялися за показаннями до обстеження: направлення лікарів на паразитологічне обстеження або обстеження з профілактичною метою, проведене за бажанням пацієнтів. Паразитологічне обстеження проводили з використанням концентрації фекалій флотаційним методом за Фюлеборном. Для виявлення кишкових найпростіших готували нативні та забарвлені розчином Люголю мазки. У період карантинних обмежень нами було обстежено 419 осіб, у попередній аналогічний період — 617 осіб.

Результати. За статистичними даними МОЗ, захворюваність на аскаридоз та ентеробіоз поступово знижується протягом останніх років, найбільш помітно зниження захворюваності на ентеробіоз — з 137,5 на 100 тис. населення у 2016 р. до 77,1 на 100 тис. населення у 2019 р. Якщо співвідношення захворюваності на ентеробіоз та аскаридоз становило у 2016 р. 1,4, то у 2019 р. показники захворюваності вирівнялися. У 2020 р. відбулося значне зниження захворюваності як на аскаридоз (у 1,8 рази порівняно з 2019 р.), так і на ентеробіоз (у 2,1 рази), при цьому вперше показники захворюваності на ентеробіоз були нижчими, ніж на аскаридоз. Захворюваність на зазначені гельмінтози реєструється переважно серед дітей, при цьому зниження захворюваності, особливо на ентеробіоз, є свідченням підвищення рівня особистої гігієни. Щодо захворюваності на лямбліоз, то вона знизилась майже у два рази порівняно з 2019 р. (10,8 та 20,7 на 100 тис. населення відповідно). Теж саме спостерігається і при бластоцистній інвазії: у 2019 р. показник становив 2,7 на 100 тис. населення, у 2020 р. — 1,2 на 100 тис. населення. Слід зазначити, що це відбувалося на тлі зниження кількості проведених паразитологічних обстежень. У 2019 р. всього було проведено 7 479 445 обстежень, у 2020 р. — 4 447 233, тобто менше на 3 млн. За власними даними, кількість проведених паразитологічних досліджень у період карантинних обмежень зменшилась порівняно з попереднім аналогічним періодом з 617 до 419, тобто на 32,1 %. Можна припустити, що, зважаючи на певні труднощі, пов'язані з обмежувальними заходами, за обстеженням будуть звертатися переважно особи за умов крайньої необхідності. Але серед обстежених осіб зменшилась кількість позитивних результатів виявлення кишкових гельмінтів та деяких найпростіших. Так, за період з лютого 2019 р. по лютий 2020 р. яйця гостриків було виявлено у 6 осіб (1,0 %), яйця аскарид — також у 6 (1,0 %), лямблій виявлені у 2 осіб (0,3 %), *Blastocystis* spp. — у 139 (22,5 ± 1,7) %. У період із березня 2020 р. по березень 2021 р. ці показники зменшились: яйця гостриків виявлені не були, яйця аскарид — у 2 рази рідше (у двох осіб — 0,5 %), лямблій — в 1 особи (0,2 %).

Водночас частота виявлення *Blastocystis* spp. становила ($27,2 \pm 2,2$) %. Зазначені показники статистично не відрізнялись, але в цілому частота виявлення кишкових гельмінтів у період обмежувальних заходів була вірогідно нижчою ($p < 0,05$) порівняно з попереднім аналогічним періодом — ($0,48 \pm 0,31$) % та ($1,90 \pm 0,55$) %. Слід зазначити, що найвищий показник інвазованості у період 2020–2021 рр. був відзначений у березні 2020 р. і становив 34 % — це підтверджує припущення, що за обмеженням дійсно зверталися переважно за клінічними показаннями.

Висновки. Згідно з даними статистичної звітності МОЗ, відзначено зниження показників захворюваності на кишкові паразитози у період карантинних обмежень. За власними даними, показники виявлення кишкових гельмінтів у обстежених пацієнтів у період карантинних обмежень виявилися вірогідно нижчими ($p < 0,05$) порівняно з аналогічним попереднім періодом. Це може бути пояснено підвищенням ставлення до заходів особистої гігієни. Водночас показники інвазованості найпростішим *Blastocystis* spp. у визначені періоди спостереження статистично не відрізнялись.

Ющенко А.Ю.¹, Гаркавенко Т.О.²,
Клестова З.С.¹

¹ Державний науково-контрольний інститут біотехнології і штамів мікроорганізмів, м. Київ, Україна

² Державний науково-дослідний інститут з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи, м. Київ, Україна

Застосування комерційних препаратів бактеріофагів проти метицилін-резистентних ізолятів *Staphylococcus aureus*

Метицилін-резистентний *S. aureus* (MRSA) становить серйозну загрозу громадському здоров'ю та

благополуччю тваринництва в Україні та усьому світі. Постійно зростаючий рівень виділених штамів MRSA вимагає запровадження нових методів боротьби із цим збудником та контролю за його поширенням. Застосування бактеріофагів є перспективною детекційною, терапевтичною і профілактичною стратегією з доведеною ефективністю.

Метою нашої роботи було: 1) дослідити активність двох комерційних препаратів бактеріофагів проти ізолятів MRSA, виділених від тварин, продуктів харчування тваринного походження, а також із навколишнього середовища; 2) характеризувати та адаптувати бактеріофаги, виділені з цих препаратів, з метою підвищення їх активності.

Матеріали та методи. Ізоляцію й ідентифікацію ізолятів *S. aureus* здійснювали відповідно до чинних методик. Метицилін-резистентність виявляли за методологією EUCAST диско-дифузійним методом (ДДМ) за скринінгу з цефокситином (30 мкг/диск), оцінюючи ізолят резистентним за умови, що діаметр зони інгібування становить > 22 мм. Усього в дослідженні було використано 10 ізолятів MRSA.

Як дослідні препарати використовували бактеріофаг стафілококовий та інтесті-бактеріофаг (виробництво Eliava BioProduction, Грузія). Для отримання чистих ліній фагів застосовували метод подвійних агарових шарів із подальшим виколуванням одиничних колоній. Для накопичення і вивчення біологічних властивостей фагів як бактерію-господаря використовували референтний штам *S. aureus* ATCC 25293 з колекції Національного центру штамів мікроорганізмів. Процедура пасажування повторювали 5 разів до отримання однорідної популяції фагів. Літичну активність препаратів та ізольованих бактеріофагів визначали методом спот-тесту по утворенню зон лізису в місці нанесення зразків. Крім цього, проводили оцінку можливості фагів реплікуватись в середині клітини-господаря, а також оцінку негативних колоній, оскільки наявність зон лізису у спот-тесті не завжди свідчить про успішний лі-

Таблиця 1. Результати визначення титрів комерційних препаратів і бактеріофагів

Зразок Штам	Nibbler 21		1SinB		Інтесті-бактеріофаг		Стафілококовий бактеріофаг	
	Титр (БУО/мл)	ЕОР	Титр (БУО/мл)	ЕОР	Титр (БУО/мл)	ЕОР	Титр (БУО/мл)	ЕОР
27/69	3×10^6	0,002	6×10^2	$> 0,001$	$8,4 \times 10^5$	0,9	R	R
28/70	7×10^6	0,005	R	R	$1,4 \times 10^5$	0,15	R	R
35/90	$1,6 \times 10^6$	0,001	R	R	R	R	R	R
36/91	R	R	R	R	R	R	R	R
39/94	R	R	R	R	R	R	R	R
56/142	2×10^6	0,001	R	R	$1,3 \times 10^5$	0,14	6×10^3	0,2
60/153	$1,4 \times 10^6$	0,001	R	R	$2,4 \times 10^5$	0,25	5×10^3	0,16
64/157	R	R	R	R	R	R	R	R
69/164	$2,3 \times 10^6$	0,002	R	R	1×10^6	1,08	3×10^3	0,1
75/170	4×10^6	0,003	R	R	2×10^6	2,15	R	R
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	$1,5 \times 10^9$	—	$1,6 \times 10^9$	—	$9,3 \times 10^5$	—	$3,1 \times 10^4$	—

Примітка: R — резистентний штам.

тичний цикл. Титри визначали за методом Грація і виражали у БУО/мл (бляшкоутворюючих одиницях/мл).

Результати. За даними спот-тесту, препарат бактеріофаг стафілококовий показав активність проти трьох ізолятів, одночасно препарат інтесті виявився активним проти семи з десяти ізолятів. Серед препаратів було виділено два бактеріофаги — 1SinB (препарат інтесті) та Nibbler 21 (бактеріофаг стафілококовий). Титри фагів 1SinB та Nibbler 21 на референтному штамі *S. aureus* ATCC 25293 становили $1,6 \times 10^9$ (БУО/мл) та $1,5 \times 10^9$ (БУО/мл) відповідно. Порівняно з цим літична активність проти ізолятів MRSA була значно нижчою. Титри комерційних препаратів і бактеріофагів, а також індекс ефективності культивування (Efficacy of plating, EOP) наведені у табл. 1.

Висновки. Уперше наведені дані щодо спектра активності комерційних препаратів та чистих ліній фагів проти ізолятів MRSA на території України. Подальше дослідження препаратів на більшій колекції штамів, а також секвенування виділених чистих ліній бактеріофагів дозволить переглянути стратегію контролю цього захворювання.

A. Yakovleva¹, G. Kovalenko², T.I. Vasylyeva³, M. Redlinger⁴, L. Meredith², M.G. Liulchuk⁵, V.I. Zadorozhna⁵, A.M. Scherbinska⁵

¹ Medical Sciences Division, University of Oxford, Oxford, United Kingdom

² Department of Pathology, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom

³ Division of Infectious Diseases and Global Public Health, University of California San Diego, San Diego, United States of America

⁴ Department of Biological Sciences, University of Alaska Anchorage, Anchorage, United States of America

⁵ State Institution "L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, National Academy of Medical Science of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Molecular epidemiology of SARS-CoV-2 in Ukraine

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) was first identified due to a cluster of acute pneumonia cases with an unknown cause in Wuhan, China in December 2019. The virus quickly spread and reached pandemic status on March, 2020; with over 200 million cases reported, and resulting in over 4.55 million deaths globally to date. Pathogen genomic sequencing has informed public health systems of virus importations, enhanced detection of transmission chains, and enabled rapid identification of novel variants of concern (VOC). Ukraine has reported 2.3 million infections, over 54,000 deaths, and an estimated 12.7 % of the population vaccinated to date. Currently, cases are rapidly doubling and are expected to reach the third wave in the winter months; however, molecular epidemiology of SARS-CoV-2 has not yet been reported in Ukraine due to lack of genomic data.

Materials and methods. We obtained SARS-CoV-2 positive patient samples with confirmed infection by RT-PCR. Viral RNA was extracted using the QIAamp Viral RNA Mini Kit (Qiagen). Samples were sequenced with the ARTIC nCoV-2019 protocol v3 (LoCost) using the NEBNext ARTIC SARS-CoV-2 Companion Kit for Oxford Nanopore (New England BioLabs). Briefly, cDNA was generated, and the full-length genome was amplified with a multiplex PCR approach consisting of 400 bp overlapping amplicons. Libraries were subsequently prepared and sequenced using the MinION flow cells version 9.4.1 (Oxford Nanopore Technologies). Genomes were assembled using the ARTIC bioinformatic pipeline with a 20x minimum coverage across all genomic areas. Pango lineage assignments were determined using the Pangolin nomenclature tool.

Results. We report 23 near full length genome sequences obtained from individuals who tested positive for SARS-CoV-2 by RT-PCR between June 2021 and July 2021 in Kyiv, Ukraine. The samples were obtained from symptomatic patients across the private laboratory in Kyiv and are thus representative of the Ukrainian epidemic. Most samples (n = 19) were of the B.1.617.2/Delta variant, two samples were classified AY.12 as a sub-lineage of the Delta variant, and two were B.1.1.7/Alpha variant.

Conclusions. Large-scale genomic sequencing of SARS-CoV-2 has enabled global tracking of pandemic dynamics. In September 2020, Alpha and Beta were amongst the first identified VOC, followed by the detection of Gamma and Delta in December 2020. VOC reportedly have higher transmission rates, severity outcomes, and potentially result in reduced vaccine efficacy. As of September 2021, transmission of the Delta variant remains predominant amongst the European Economic Area, including Ukraine. In combination with waning immunity against SARS-CoV-2, the WHO now recommends booster vaccination doses to at risk populations to enhance protection against the Delta variant.

Ящук Г.М., Чегодайкіна Н.С., Махота Л.С.
ДУ «Харківський обласний центр контролю та профілактики хвороб Міністерства охорони здоров'я України», м. Харків, Україна

Результати ентомологічного моніторингу за переносниками малярії у Харківській області

У Харківській області щорічно реєструються завізні випадки малярії. За 2013–2020 рр. зареєстровано 48 випадків різних форм малярії (рис. 1), серед них 69 % — у сезон активної передачі комарами роду *Anopheles*.

Мета: оцінка потенціалу місцевої векторної передачі малярії.

Матеріали та методи. Проведено аналіз результатів ентомологічного моніторингу за переносниками малярії у Харківській області за останні 8 років.

Результати. На основі фенологічних спостережень, які проводились відповідно до наказу МОЗ України від 07.06.2004 р. № 284 «Про затвердження порядку віднесення територій до районів масового поширення гнусу

Таблиця 1. Анофелогенна площа водоймищ Харківської області по роках

Роки	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Водні об'єкти (кількість)	2728	2728	2726	2726	2723	2723	2721	2707
Анофелогенна площа (га)	5083	5758	5967	5991	5992	6008	5967	5970

Таблиця 2. Тривалість малярійного сезону в Харківській області по роках

Роки	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Тривалість сезону (дні)	155	149	161	160	153	160	169	151

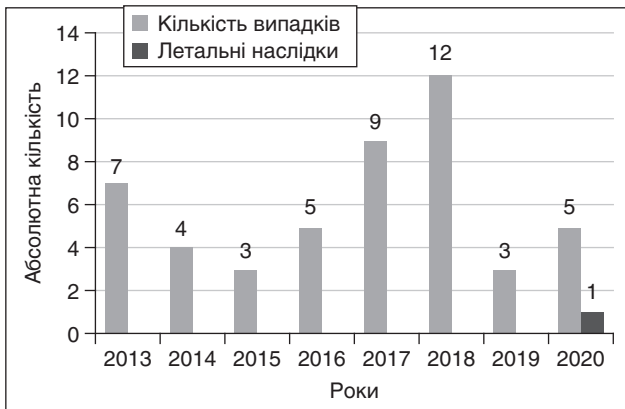


Рисунок 1. Реєстрація випадків малярії за період 2013–2020 рр.

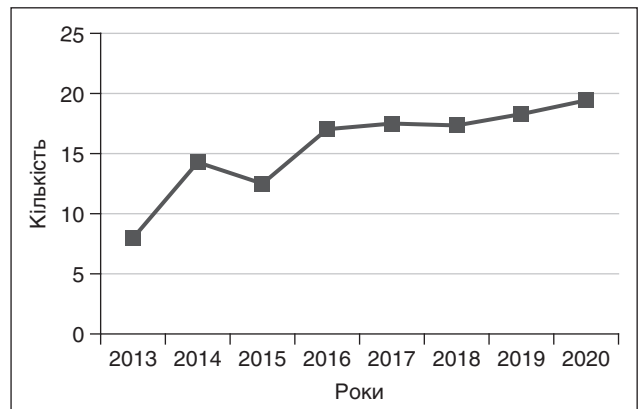


Рисунок 2. Динаміка чисельності личинок малярійних комарів

та інших небезпечних комах та кліщів», Харківська область, зокрема м. Харків, віднесені до районів масового поширення гнусу й інших членистоногих та мають високий ризик поновлення малярії. У Харківській області налічується 2707 водоймищ загальною площею 60 521,9 га, з яких 10 % — анофелогенні, що є одним із найбільших показників по Україні (табл. 1).

За результатами ентомологічних досліджень в області визначено 6 видів малярійних комарів роду *Anopheles* (*A. maculipennis*, *A. messeae*, *A. claviger*, *A. atroparvus*, *A. plumbeus*, *A. hyrcanus*). Протягом багатьох років домінуючими видами є *A. maculipennis*, *A. messeae*. Проте, у зв'язку з кліматичними змінами, а саме потеплінням, в області намітилась тенденція щодо перерозподілу домінуючих видів та заміщення їх більш ефективними переносниками *A. atroparvus* та *A. claviger*. На маляріогенну ситуацію в регіоні значно впливає тривалість малярійного сезону, що залежить від середньодобових температур (табл. 2), та чисельність малярійних комарів.

Природні умови регіону Харківської області сприяють поширенню та масовому виплоду переносників малярії, який залежить не тільки від кліматичних умов, але й від проведення протималярійних гідротехнічних заходів. Для регулювання чисельності малярійних комарів в області використовуються лише екологічні (гідротехнічні) заходи. З 2013 р. чисельність личинок малярійних комарів у водоймищах зросла у 2,2 раза (рис. 2).

Висновки. Ситуація з малярії у Харківській області є нестійкою й обумовлюється наявністю джерел інфекції (завізних випадків) та переносників — комарів роду *Anopheles*. Існують сприятливі умови для масового виплоду малярійних комарів, що вимагає здійснення ентомологічного спостереження за переносниками для планування ефективних заходів профілактики малярії в регіоні, своєчасного проведення протиепідемічних заходів у вогнищах і, тим самим, попередження повернення місцевих випадків малярії. ■