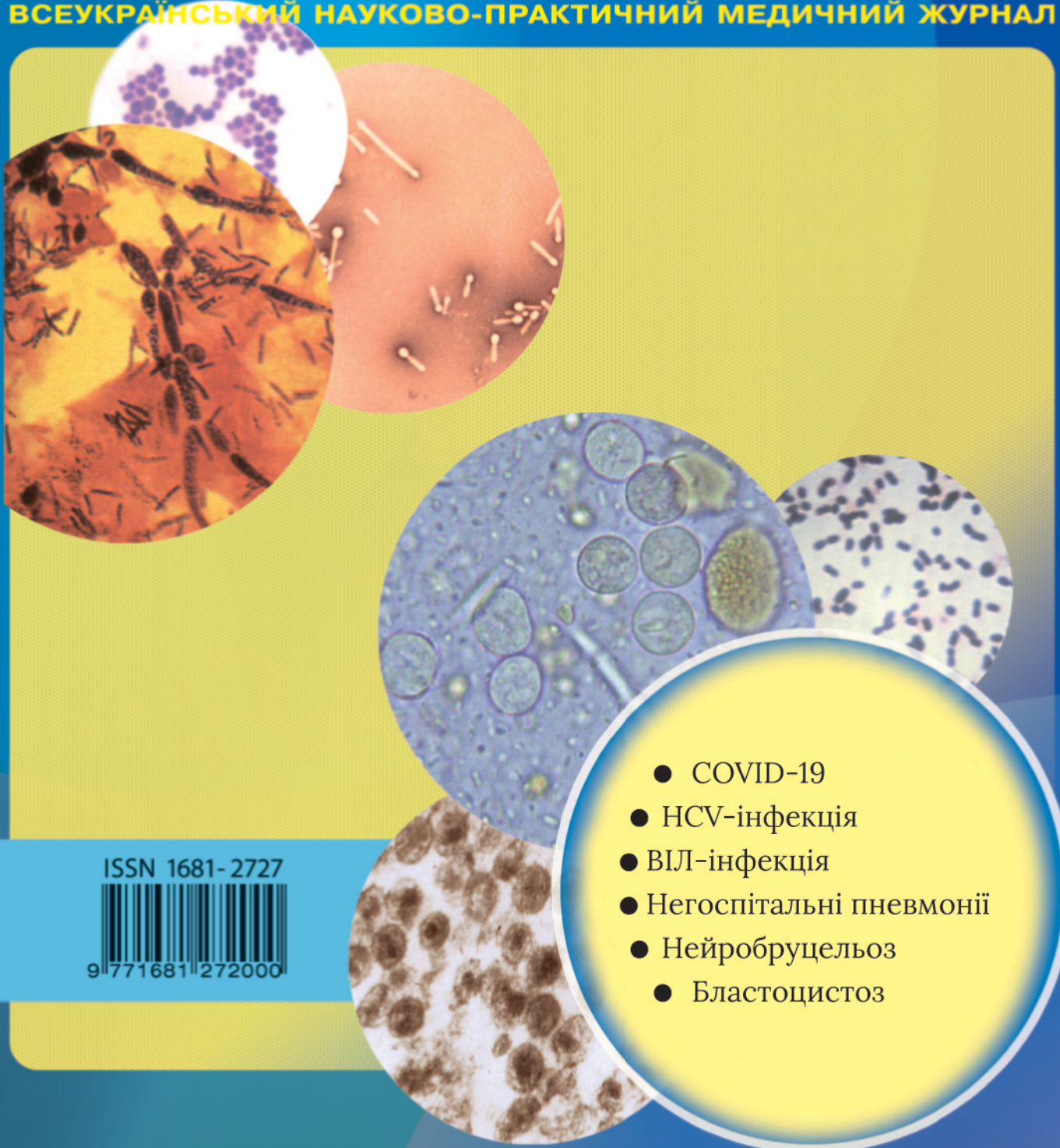




# ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

3(101)2020

ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ



ISSN 1681-2727



9 771681 272000

- COVID-19
- HCV-інфекція
- ВІЛ-інфекція
- Негоспітальні пневмонії
- Нейробруцельоз
- Бластицистоз

Тернопільський національний медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського  
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб  
ім. Л.В. Громашевського НАМН України  
L.V. Gromashevsky Epidemiology and Infectious  
Diseases Institute of NAMS of Ukraine

**ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ**



# ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

ALL-UKRAINIAN SCIENTIFIC PRACTICAL MEDICAL JOURNAL **INFECTIOUS DISEASES**

**3(101)2020**

# ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Головний редактор М.А. Андрейчин

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

В. Гальота,  
І.В. Дзюблик,  
В.І. Задорожна,  
О.Л. Івахів,  
Я.І. Йосик,  
С.І. Климнюк (заступник головного редактора),  
Р.Дж. Кокс,  
В.С. Копча (відповідальний секретар),  
В.Ф. Марієвський,  
Д.В. Музика,  
І.І. Незгода,  
М.Я. Співак,  
Ю.І. Феценко,  
М.Д. Чемич,  
О.О. Шевчук,  
В.П. Ширококов.

## РЕДАКЦІЙНА РАДА

А. Амброзайтіс (Вільнюс, Литва),  
Н.А. Васильєва (Тернопіль),  
Н.О. Виноград (Львів),  
Б.А. Герасун (Львів),  
О.А. Голубовська (Київ),  
Б. Гуняди (Печ, Угорщина),  
О.В. Деміховська (Росток, Німеччина),  
Б.М. Дикий (Івано-Франківськ),  
Г.М. Дубинська (Полтава),  
О.К. Дуда (Київ),  
Д.Г. Живиця (Запоріжжя),  
О.М. Зінчук (Львів),  
І.О. Карпов (Мінськ, Білорусь),  
В.М. Козько (Харків),  
І.П. Колеснікова (Київ),  
Л.Т. Котляренко (Київ),  
С.О. Крамарьов (Київ),  
В.П. Малий (Харків),  
С. Маріна (Софія, Болгарія),  
Л.В. Мороз (Вінниця),  
В.Д. Москалюк (Чернівці),  
К.С. Плочев (Софія, Болгарія),  
А.О. Руденко (Київ),  
О.В. Рябоконт (Запоріжжя),  
М.С. Суремченко (Дніпро),  
Р. Флісяк (Білосток, Польща),  
Л.А. Ходак (Харків),  
Т.В. Чабан (Одеса),  
В.Р. Шагінян (Київ),  
А.М. Щербінська (Київ).

Засновники: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»

Заснований у листопаді 1994 року  
Виходить з 1995 року щоквартально

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації КВ № 16795-5367 Р, видане Міністерством юстиції України 10.06.2010 р.

Відповідно до постанови президії ВАК України від 26.05.2010 р. № 1-05/4 журнал «Інфекційні хвороби» повторно внесений до переліку наукових фахових видань, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук у галузі медицини

Журнал індексується Google Scholar, CrossRef, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory, ROAD, BASE (Bielefeld Academic Search Engine), EBSCO, а також представлений у каталозі періодичних видань України (індекс 22868) і на порталі Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського

## АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

Журнал «Інфекційні хвороби».  
Медуніверситет. Майдан Волі, 1  
м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА  
Тел.: (0352) 52-47-25.  
E-mail: infecdis@ukr.net

Розповсюдження журналу за передплатою.  
Одержувач платежу Тернопільський національний медичний університет;  
код 02010830; р/р 31251266204491  
в ДКСУ м. Київ; МФО 820172.

Видання журналу рекомендоване вченою радою Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол № 11 від 29.09.2020 р.).

Підписано до друку 16.11.2020 р. Формат 60×84/8  
Ум. друк. арк. 11,86. Тираж 600 пр. Зам. № 200  
Дизайн, верстка – Ярослава Теслюк

Видавець і виготовник:  
ТНМУ імені І.Я. Горбачевського  
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 2215 від 16.06.2005 р.

За зміст рекламних матеріалів відповідальність несе рекламодавець.  
При передруці або відтворенні повністю чи частково матеріалів журналу «ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ» посилання на журнал обов'язкове.

**ПЕРЕДОВА СТАТТЯ**

- Андрейчин М.А., Ничик Н.А., Завіднюк Н.Г., Йосик Я.І., Іщук І.С. (Тернопіль)  
Лікування хворих з COVID-19 на сучасному етапі 5

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

- Юрко К.В., Меркулова Н.Ф., Соломенник Г.О., Лєсна А.С., Кучерявченко В.В. (Харків)  
Особливості порушення системи гемостазу у хворих на коронавірусну інфекцію 18
- Живиця Д.Г., Царьова О.В. (Запоріжжя)  
Сироватковий вміст 25-(ОН) вітаміну D не впливає на ефективність безінтерферонових режимів лікування хворих на HCV-інфекцію 23
- Шевченко-Макаренко О.П. (Дніпро)  
Аналіз рівня експресії мікроРНК-29а у хворих з різними клінічними варіантами хронічної HCV-інфекції 29
- Москалюк В.Д., Бойко Ю.І., Рандюк Ю.О., Баланиук І.В. (Чернівці)  
Когнітивні порушення при ВІЛ-інфекції 36
- Коваленко Н.І., Замазій Т.М., Новікова І.В. (Харків)  
Аналіз антибіотикорезистентності умовно-патогенної мікрофлори, виділеної при негоспітальних пневмоніях 44
- Бережна А.В., Новіков С.Д., Чумаченко Т.О. (Харків)  
Оцінка рівня знань, прихильності та практики медичних працівників щодо роботи із судинними катетерами та запобігання інфекційним ускладненням катетеризації судин 50
- Ярмухамедова Н.А., Джуряєва К.С., Самібаєва У.К., Бахрієва З.Д., Шодієва Д.А. (Самарканд, Узбекистан)  
Клінічні та епідеміологічні аспекти нейробруцельозу за даними Самаркандської муніципальної інфекційної лікарні 60
- Чемич М.Д., Горбачевський А.О. (Суми)  
Клініко-лабораторні особливості цирозу печінки, асоційованого з вірусами гепатитів 66

**ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ**

- Малий В.П., Асоян І.М., Сай І.В., Андрусович І.В. (Харків, Кривий Ріг Дніпропетровської обл.)  
Патогенез коронавірусної інфекції COVID-19 73
- Шагінян В.Р., Фільчаков І.В., Данько О.П., Сопіль Г.В., Дяченко О.П. (Київ)  
Клініко-епідеміологічні особливості паразитарної інвазії Blastocystis spp. 84

**EDITORIAL**

- Andreychyn M.A., Nychyk N.A., Zavidniuk N.H., Iosyk Ia.I., Ischuk I.S. (Ternopil)  
COVID-19: Treatment of Patients with COVID-19 at the Present Stage

**ORIGINAL INVESTIGATIONS**

- Yurko K.V., Merkulova N.F., Solomennyk H.O., Liesna A.S., Kucheriavchenko V.V. (Kharkiv)  
Peculiarities of Hemostasis Disorders in Patients with Coronavirus Infection
- Zhyvytsia D.H., Tsariova O.V. (Zaporizhzhia)  
Serum Level of 25-(OH) Vitamin D Does Not Affect the Efficacy of Interferon-Free Treatment Regimes for Patients with HCV Infection
- Shevchenko-Makarenko O.P. (Dnipro)  
Analysis of the Expression Level of MicroRNA-29a in Patients with Different Clinical Variants of Chronic HCV Infection
- Moskaliuk V.D., Boiko Iu.I., Randiuk Yu.O., Balaniuk I.V. (Chernivtsi)  
Cognitive Disorders at HIV-Infection
- Kovalenko N.I., Zamazyi T.M., Novikova I.V. (Kharkiv)  
Analysis of Antibiotic Resistance of Opportunistic Microflora Isolated from Community-Acquired Pneumonia
- Berezna A.V., Novikov S.D., Chumachenko T.O. (Kharkiv)  
Evaluation of the Level of Knowledge, Attitudes and Practice of Healthcare Workers Regarding Work with Vascular Catheters and the Prevention of Infectious Complications of Vascular Catheterization
- Yarmuhamedova N.A., Djuraeva K.S., Samibaeva U.X., Bahrieva Z.D., Shodieva D.A. (Samarkand, Uzbekistan)  
Clinical and Epidemiological Aspects of Neurobrucellosis According to the Information of Samarkand Municipal Infectious Diseases Hospital
- Chemych M.D., Horbachevskiy A.O. (Sumy)  
Clinical and Laboratory Features of Cirrhosis of the Liver Associated with Hepatitis Viruses

**REVIEWS AND LECTURES**

- Maly V.P., Asoyan I.M., Sai I.V., Andrusovych I.V. (Kharkiv, Kryvyi Rih Dnipropetrovsk region)  
Pathogenesis of Coronavirus Infection COVID-19
- Shahinian V.R., Filchakov I.V., Danko O.P., Sopil H.V., Diachenko O.P. (Kyiv)  
Clinical and Epidemiological Features of Parasitic Invasion of Blastocystis spp.

## ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

Віктор Федорович Марієвський. До 75-річчя з дня народження

Заслуженому працівнику освіти України, епідеміологу Олександр Даниловичу Крушельницькому виповнилося 70 років

Славний ювілей Остяка Романа-Йосифа Степановича

Світлої пам'яті професора Антоніни Олексіївни Руденко

## РЕЦЕНЗІЇ

*Суремченко М.С. (Дніпро)*

Андрейчин М.А. Інфекції і люди: розмисли клініциста / М.А. Андрейчин. – Тернопіль : Навчальна книга – Богдан, 2020. – 256 с.

## JUBILEES AND EVENTS

91 Victor Fedorovich Mariyevsky. 75-th Anniversary

93 Honored Worker of Education of Ukraine, Epidemiologist Oleksandr Danylovych Krushelnytskyi is 70 Years Old

95 Ostiak Roman-Yosyf's Stepanovych Glorious Anniversary

97 Cherished Memory of Professor Antonina Oleksiyivna Rudenko

## BOOK REVIEWS

*Suremenko M.S. (Dnipro)*

99 Andreychyn M.A. Infections and people: the thoughts of a clinician / M.A. Andreychyn. – Ternopil : Navchalna knyha – Bohdan, 2020. – 256 p.

© Колектив авторів, 2020  
УДК 616.98:578.834.1-036  
DOI 10.11603/1681-2727.2020.3.11548

М.А. Андрейчин, Н.А. Ничик, Н.Г. Завіднюк, Я.І. Йосик, І.С. Іщук

## ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З COVID-19 НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

На підставі огляду наукової літератури висвітлено сучасні підходи до лікування хворих на COVID-19. Наведено показання до госпіталізації хворих і дані про ефективність препаратів з різним механізмом дії, враховуючи міжнародний досвід. Відзначено, що широка апробація ремдезивіру, гідроксихлорохіну, лопінавіриту, ритонавіру, інтерферонів не дала переконливих результатів. Надія з'явилася щодо використання плазми реконвалесцентів і моноклональних антитіл до вірусу, які, однак, потребують ретельної багаточентрової апробації. Водночас, певних успіхів досягнуто в патогенетичній терапії. Чітко обґрунтовано показання, строки призначення і оптимальні дози кортикостероїдів, інгібіторів інтерлейкінів (тоцилізумаб), антикоагулянтів, переважно низькомолекулярних похідних гепарину, під контролем рівня D-димеру та інших показників гемостазу. Антибіотики рекомендовано призначати при приєднанні бактерійної ко-інфекції, що спостерігається нечасто. Стаття адресована головно для лікарів, які працюють з хворими на COVID-19.

**Ключові слова:** COVID-19, лікування.

На сьогодні лікування хворих на COVID-19, що спричинила безпрецедентну пандемію, залишається складним, оскільки препарати, які згубно діють на вірус, перебувають на етапі створення й апробації. У світі проводяться клінічні дослідження понад 350 лікарських засобів. Пошуку ефективних ліків сприяє ВООЗ, яка в березні 2020 р. започаткувала глобальну програму клінічного випробування «Solidarity» [1]. Число країн, які долучилися до виконання цієї програми, продовжує збільшуватися, причому клінічній апробації підлягають як нові препарати, так і вже випробувані при інших захворюваннях.

У більшості випадків хвороба має легкий перебіг і минає самостійно, навіть без медикаментозного втручання. Рішення стосовно медичної допомоги в амбулаторно-поліклінічних умовах чи в стаціонарі ухвалюється після клінічної оцінки стану пацієнта та врахування домашньої безпеки [2].

Щоб госпіталізувати пацієнта з COVID-19 або підозрюю на цю інфекцію, запропоновано ряд показань. До

них належить середньо-тяжкий і тяжкий перебіг COVID-19, на що вказують задишка, утруднене і часте дихання, кровохаркання, нудота, блювання, діарея, сплутаність свідомості, загальмованість, а також супутні тяжкі хронічні захворювання легень і серцево-судинної системи, ниркова недостатність, тяжкий діабет, імунодефіцитні стани тощо.

Для протівірусного лікування хворих на COVID-19 застосовується низка дослідницьких підходів. Дієвість окремих препаратів була визначена в обмежених спостереженнях або *in vitro*. Важливо визнати, що досі тривають суперечки щодо їх ефективності.

### Етіотропна терапія

У клінічні протоколи і настанови з лікування хворих на COVID-19 у різний час у багатьох країнах було включено низку препаратів з вірогідною протівірусною дією, визначеною на підставі обмеженої апробації. Згодом деякі з них пройшли багаточентрові рандомізовані дослідження, результати яких, на жаль, не виправдали сподівань.

**Ремдезивір** – один з протівірусних препаратів, який досі широко використовується при COVID-19. Цей нуклеотидний аналог активний проти SARS-CoV-2 і споріднених коронавірусів (включаючи SARS- та MERS-CoV) як *in vitro*, так і в дослідженнях на тваринах. Доведена його помірна ефективність у лікуванні хворих на гарячку Ебола. Препарат метаболізується в активну форму GS-441524, аналог нуклеотидного аденіну, який перешкоджає активності вірусної РНК-полімерази та блокує роботу екзорибонуклеази, що призводить до пригнічення синтезу вірусної РНК [3]. Побічним ефектом від застосування ремдезивіру є підвищення рівня сироваткових амінотрансфераз, а його додатковий компонент циклодекстрин може спричинити токсичні ураження нирок.

Результати клінічного застосування ремдезивіру при COVID-19 узагальнені Grein et al. Пацієнти отримували 10-денний курс лікування за схемою 200 мг внутрішньовенно в 1-й день, а далі по 100 мг щодня. Хворі, дані яких були проаналізовані, перебували у лікарнях США, Європи, Канади, Японії. У когорті пацієнтів, госпіталізованих з тяжким перебігом COVID-19, які отримували

ремдезивір, клінічне поліпшення спостерігалось у 68 % [4].

В іншому опублікованому дослідженні наведено результати лікування пацієнтів віком  $\geq 18$  років, які були госпіталізовані з лабораторно підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2, що хворіли протягом 12 днів або менше, з показниками  $SpO_2$  94 % і менше, або відношенням парціального тиску артеріального кисню до частково вдихуваного кисню 300 мм рт. ст. Шляхом випадкової вибірки було призначено внутрішньовенне введення ремдезивіру (200 мг на 1-й день, потім по 100 мг у наступні 9 днів). У хворих, які отримували цей препарат, клінічні симптоми зникали швидше, ніж у групі порівняння. Попередні результати вказують на скорочення тривалості гарячки та зниження смертності [5].

Згідно з наказом МОЗ України (№ 2116 від 17.09.20 р.), для пацієнтів з тяжким і критичним перебігом COVID-19 рекомендована доза ремдезивіру в перший день становить 200 мг (в/в протягом 30-120 хв), з другого дня – 100 мг один раз на добу (в/в стільки ж часу). Тривалість лікування: 5 днів для пацієнтів, які не потребують ШВЛ або екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО). За відсутності ефекту або якщо пацієнт перебуває на ШВЛ або ЕКМО – курс лікування становить 10 днів. Перед початком і щодня протягом застосування ремдезивіру у дорослих пацієнтів рекомендовано визначати розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (eGFR). Препарат не варто застосовувати пацієнтам з eGFR < 30 мл/хв.

FDA (U.S. Food and Drug Administration) схвалила противірусний препарат Vecluri (аналог ремдезивіру) для лікування госпіталізованих пацієнтів (дорослих і дітей віком від 12 років й вагою не менше 40 кг) на COVID-19. Це перший лікарський засіб, затверджений FDA. Ефективність веклурі доведено аналізом даних трьох випадкових контрольованих клінічних випробувань, у яких взяли участь пацієнти, госпіталізовані з COVID-19 від легкого до тяжкого перебігу недуги [6]. Однак днями експерти ВООЗ повідомили, що завершені багатоцентрові рандомізовані дослідження не підтвердили клінічну ефективність ремдезивіру.

**Фавіпіравір** – синтетичний противірусний препарат, селективний інгібітор РНК-полімерази, активний щодо РНК-вірусів. У ряді досліджень було продемонстровано, що фавіпіравір ефективно пригнічує SARS-CoV-2 в культурі клітин. Препарат доступний в Японії для лікування хворих на грип і в клінічних випробуваннях при COVID-19. Використовується по 1800 мг 2 рази в першу добу, надалі – по 600 мг 2 рази на добу наступні 10 днів. У пацієнтів з легким і середньо-тяжким перебігом інфекції ( $SpO_2 > 93$  %) констатовано швидші темпи вірусного кліренсу та позитивну рентгенологічну динаміку. До

десятого дня елімінація вірусу була зареєстрована у 80 % пацієнтів. За даними комп'ютерної томографії (КТ), через 14 днів після закінчення досліджуваної терапії зафіксовано нормалізацію показників у 91,4 % пацієнтів, проти 62,2 % хворих у групі порівняння [7]. В іншій публікації зазначено, що у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 фавіпіравір знизив рівень смертності та сприяв швидшому відлученню хворого від ШВЛ; дослідження тривають [8].

Згідно з наказом МОЗ України (№ 2116 від 17.09.20 р.), фавіпіравір слід застосовувати для лікування пацієнтів із середнім і тяжким перебігом недуги по 1600 мг 2 рази у перший день, надалі – по 600 мг 2 рази на добу, протягом 5-14 днів. Зазначено, що фавіпіравір проявляє тератогенну дію на плід, тому протипоказаний при вагітності. Його не можна використовувати також при лактації та гіперчутливості до компонентів, які входять до складу препарату. Рекомендується застосовувати надійні засоби контрацепції до 7 днів після останнього прийому препарату.

Серед препаратів, що донедавна широко застосовувалися при COVID-19, слід зазначити протималарійний засіб **гідроксихлорохін**. У зв'язку з протизапальною та імуносупресивною дією, ним також лікують пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини, такими як ревматоїдний артрит і системний червоний вовчак. Механізм дії гідроксихлорохіну проти деяких вірусних інфекцій вивчений слабо, зокрема повідомлялося, що він перешкоджає проникненню коронавірусу в клітину та його реплікації. У невеликих клінічних дослідженнях було показано, що комбінація гідроксихлорохіну з азитроміцином підсилювала противірусний ефект.

Узагальнивши світові дані, ВООЗ припинила наукові дослідження лікування гідроксихлорохіном в рамках програми пошуку ефективних препаратів для боротьби з COVID-19 «Solidarity». Рішення ухвалено з урахуванням даних, які вказують на те, що застосування гідроксихлорохіну не приводить до скорочення смертності серед госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 порівняно зі стандартом надання допомоги [9].

Слід зазначити, що результати великої кількості опублікованих зарубіжних досліджень, а також вітчизняний досвід вказують на можливість застосування гідроксихлорохіну в низьких дозах, меншою мірою асоційованих з порушеннями серцевого ритму, у пацієнтів з легким і середньотяжким перебігом COVID-19 за умови призначення його протягом перших 3-5 днів захворювання. Використання гідроксихлорохіну у пацієнтів з тяжким перебігом недуги, як правило, виявляється неефективним. Вирішення питання про призначення гідроксихлорохіну має прийматися індивідуально на основі оцінки співвідношення користі і ризику для кон-

кретного пацієнта. Припускають, що застосування гідроксихлорохіну може запобігти розвитку тяжких форм інфекції, однак переконливих доказів цього немає.

Перед призначенням гідроксихлорохіну і під час їх прийому слід приділити особливу увагу результату ЕКГ, зокрема величині QT, оскільки препарат має кардіотоксичний вплив і може спричинити розвиток синдрому подовженого QT [10]. Згідно з наведеним наказом МОЗ України, гідроксихлорохін, для пацієнтів з COVID-19 середньої тяжкості, можна використовувати за відсутності протипоказань та в умовах стаціонару в дозі 400 мг через 12 год у першу добу, надалі по 200 мг двічі на день до 5 днів, під контролем ЕКГ.

**Лопінавір-ритонавір**, схоже, відіграє незначну роль або не має жодного значення в лікуванні COVID-19. Цей комбінований інгібітор протеази, який досі застосовувався для лікування осіб з ВІЛ-інфекцією, активний *in vitro* проти SARS-CoV та проти MERS-CoV у дослідженнях на тваринах. Однак у рандомізованому дослідженні 199 пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19, які отримували лопінавір-ритонавір (400/100 мг) два рази на день протягом 14 днів, як додаток до стандартного лікування, не було виявлено різниці у швидкості полегшення симптомів. Тому ця схема лікування вилучена з міжнародних клінічних протоколів [11].

16 жовтня 2020 р. ВООЗ на офіційній сторінці опублікувала повідомлення, в якому вказує, що ремдесивір, гідроксихлорохін, лопінавір та інтерферон мали незначний ефект або зовсім не впливали на перебіг хвороби у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19. Результати встановлено шляхом проведення багатоцентрових досліджень, які проведені у 30 країнах та охоплювали 11 266 дорослих пацієнтів [12].

**Плазма реконвалесцентів.** Перші дослідження застосування такої плазми у хворих на COVID-19 було проведено в Китаї. У п'яти пацієнтів на 10-й і 22-й дні прийому були позитивні зміни у клінічному стані. Вони мали тяжку пневмонію зі швидким прогресуванням, низьким рівнем  $PaO_2/FiO_2$  і перебували на ШВЛ, отримували стероїди та противірусні препарати. Приблизно через тиждень після інфузії плазми у пацієнтів нормалізувалася температура тіла та відновився рівень  $PaO_2/FiO_2$ . Отже, це піонерське дослідження показало перспективні результати. Але вкрай мала вибірка пацієнтів і відсутність групи порівняння не дали підстав чітко відзначити ефективність такої терапії [13].

Інше дослідження засвідчило зниження вірусного кліренсу під впливом застосування плазми реконвалесцентів у хворих на COVID-19, однак в таких пацієнтів рівень смертності виявився вищим, ніж у тих, хто її не отримував [14]. Також К. Дуан і співавт. [15] описали десять осіб з тяжким перебігом COVID-19 у Китаї, для

лікування яких використовували плазму реконвалесцентів. Вже на 16-у добу спостереження автори зазначили значне покращення стану пацієнтів, зниження потреби у вентиляційній терапії та скорочення строків перебування у стаціонарі. Усі хворі одужали та виписані зі шпиталю. Водночас у групі порівняння були три смертельні випадки, шість пацієнтів залишались тяжкими та лише один мав позитивну клінічну динаміку.

У Кореї описано два випадки тяжкого COVID-19, ускладненого гострим респіраторним дистрес-синдромом. Хворі отримали реконвалесцентну плазму. В обох на 6-й та 22-й дні хвороби PHK SARS-CoV-2 не виявлено. Швидке поліпшення клінічних, біохімічних і рентгенологічних показників дозволило скоротити тривалість стаціонарного лікування [16]. Повідомлено також про успішне використання реконвалесцентної плазми у дитини 6 років, в якій перебіг COVID-19 був тяжким з розвитком апластичної анемії та відсутністю ефекту від противірусної терапії [17]. Встановлено, що лікування плазмою привело до елімінації SARS-CoV-2 і наступного видужання.

Перспективними є дані науковців США, які вказують на безпечно застосування та ефективність реконвалесцентної плазми в лікуванні пацієнтів з COVID-19 на початковій стадії хвороби. У таких осіб зменшувалася потреба в кисневій терапії та знизився рівень смертності [18]. У подальшому було проведено два рандомізовані клінічні випробування. Встановлено, що така плазма ефективніша на початку недуги у пацієнтів з тяжким, але не критичним перебігом хвороби [19]. Досягнуто зниження частоти летальності [20].

Інше рандомізоване дослідження лікувальних властивостей плазми, проведене в Нідерландах, було припинено після зарахування 86 пацієнтів, тому що більшість вже мала високий рівень титрів власних нейтралізуючих антитіл. Ніякого впливу лікування на тяжкість хвороби та рівень смертності за такої обставини не було встановлено [20].

Українська компанія «Біофарма» завершила клінічні випробування специфічного препарату «Біовен» (імуноглобулін з плазми крові осіб, які перенесли COVID-19) на пацієнтах, в яких діагностували цю інфекцію. Рандомізовано 66 хворих з тяжким перебігом недуги. Використання «Біовену» в комплексній терапії пневмонії, спричиненої SARS-CoV-2, порівняно зі стандартною терапією, дало змогу досягти статистично достовірних переваг за такими параметрами: скорочення летальності у чотири рази – з 23,6 до 6,25 %; середнього часу до настання покращення – з 9 до 5 днів; часу перебування в умовах стаціонару – на 3-5 днів [21]. У світі ще 18 фірм проводять апробацію аналогічного імуноглобуліну.



У підсумку цих та інших повідомлень складається враження, що реконвалесцентна плазма та виготовлений з неї імуноглобулін сприяють швидшому одужанню пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19, дослідження тривають.

**Моноклональні антитіла.** Завадити коронавірусу проникнути в клітину людини можна блокуванням його взаємодії з відповідними рецепторами та допоміжними молекулами [22]. Такими блокаторами можуть послужити рекомбінантний ACE2 або антитіла проти поверхневих протеїнів SARS-CoV-2. Дослідження *in vitro* показали, що рекомбінантний протеїн ACE2 здатний уповільнити реплікацію SARS-CoV-2х. Лікарський препарат на його основі вже пройшов клінічні випробування в Китаї і показав захисні властивості при гострому респіраторному дистрес-синдромі у хворих на COVID-19 [23].

У лабораторії Рокфеллерівського університету [24] із крові перехворілих на COVID-19 було відібрано зразки антитіл, що ефективно блокували поширення вірусу та інактивували його. Просторова структура цих антитіл стала основою для створення штучних антитіл. Інша компанія (Regeneron Pharmaceuticals, США) розпочала лікування хворих на ранньому етапі за допомогою коктейлю з антитіл від людей та гуманізованих мишей, що мають функціонуючі людські гени. Вона нарощує виробництво і сподівається, що зможе виготовити 300 000 доз протягом найближчих місяців [25]. Управління з контролю за продуктами та ліками США видало дозвіл на екстрене використання (EUA) для досліджуваної терапії моноклональними антитілами препарату бамланівімабу у випадку COVID-19 легкої та середньої тяжкості у дорослих і дітей [26].

Над створенням подібних препаратів моноклональних і рекомбінантних антитіл працюють також науковці Канади, Великої Британії, Нідерландів та інших країн. Маємо достатньо підстав вважати, що ліки з вказаними антитілами проти COVID-19 невдовзі будуть доступні на фармацевтичному ринку.

#### Патогенетична терапія

##### Кортикостероїди

Як відомо, кортикостероїди пригнічують всі фази запалення та синтез широкого спектру прозапальних медіаторів, підвищення концентрації яких під час цитокінового шторму асоціюється з несприятливим прогнозом при COVID 19 і ризиком розвитку ГРДС й сепсису.

ВООЗ наполегливо рекомендує системну терапію кортикостероїдами (низькі дози внутрішньовенного чи перорального дексаметазону чи гідрокортизону) протягом 7-10 днів у дорослих з тяжким або критичним захворюванням. Ця рекомендація базується на двох метааналізах, що об'єднують дані восьми рандомізованих досліджень (більше 7 000 пацієнтів), у т. ч. британ-

ського дослідження RECOVERY. Згідно з ними, системні кортикостероїди знижують смертність протягом 28 днів у пацієнтів з тяжким або критичним захворюванням, а також зменшують потребу в інвазивній вентиляції легень. Негативний вплив лікування в цьому контексті вважається незначним. Чи можна застосовувати ці рекомендації для дітей або людей з ослабленим імунітетом, поки що незрозуміло. Водночас ВООЗ не радить використовувати кортикостероїди у пацієнтів з легким перебігом COVID 19 [27-30].

Європейське агентство з лікарських засобів схвалило використання в Європі дексаметазону у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання, які потребують оксигенотерапії чи штучної вентиляції легень [31]. Національний інститут охорони здоров'я США також рекомендує застосовувати дексаметазон дорослим з COVID-19, яким проводять ШВЛ, і пацієнтам, яким показана оксигенотерапія без ШВЛ. Не рекомендовано дексаметазон пацієнтам, які не потребують оксигенотерапії [32].

Узагальнюючи практичний досвід, можемо зазначити, що стероїди призначають переважно пацієнтам з ознаками цитокінового шторму. Можна застосовувати дексаметазон або гідрокортизон, метилпреднізолон. Доза дексаметазону (йому надається перевага) – 20 мг один раз на добу – є еквівалентною (з точки зору глюкокортикоїдного ефекту) 500 мг гідрокортизону, 120 мг преднізону, 100 мг метилпреднізолону. Тривалість лікування – до 7-10 днів (або до виписки з лікарні, якщо це відбудеться раніше).

Максимальну дозу кортикостероїдів застосовують протягом 3-4 діб. Її знижують за умови поліпшення стану хворого (припинення гарячки, зниження рівня СРБ, феритину, АлАТ, АсАТ, ЛДГ сироватки крові). Внутрішньовенну дозу препарату поступово знижують на 20-25 % кожні 1-2 доби протягом 3-4 діб, далі на 50 % кожні 1-2 доби, до повної відміни. Важливо контролювати рівень глюкози, незалежно від того, чи відомо, що у пацієнта діабет. Оцінку користь/ризик слід проводити індивідуально [32].

##### Інгібітори цитокінів

Одними з ключових цитокінів, що відповідають за гіперзапалення у пацієнтів із COVID-19, є ІЛ-1 та ІЛ-6. Вони індукують синтез феритину, високий рівень якого асоціюється із САМ/ГЛГ і смертністю пацієнтів. Пригнічення цитокінів і активності янус-кіназ, що опосередковують їхню дію, відіграє важливу роль у блокуванні цитокінового шторму.

Однак у рекомендаціях з лікування при COVID-19 Національного інституту охорони здоров'я (США) не наведено показань для застосування інгібіторів ІЛ-1, ІЛ-6, у зв'язку з нестачею даних про їхню ефективність і безпечність.

З метою лікування вірус-індукованого синдрому вивільнення цитокінів у пацієнтів з COVID-19 досліджують інгібітори ІЛ-6 (наприклад, тоцилізумаб, силтуксімаб). Ці ліки в деяких країнах вже затверджені для використання за іншими показаннями. У метааналізі 23 спостережень було виявлено, що тоцилізумаб у поєднанні зі стандартним лікуванням може знижувати смертність і необхідність у ШВЛ [33]. У рандомізованому контрольованому дослідженні 3-ї фази EMPACTA показано, що тоцилізумаб знижує потребу в ШВЛ у госпіталізованих пацієнтів порівняно з плацебо, при цьому статистичної різниці щодо смертності між двома групами не спостерігали [33, 34]. Повні результати цих досліджень натепер ще не опубліковані. Національний інститут охорони здоров'я США поки що не рекомендує застосовувати інгібітори ІЛ-6 для лікування COVID-19, окрім як в контексті клінічних випробувань [35].

Анакінра – інгібітор інтерлейкіну-1, проходить випробування у пацієнтів з COVID-19 для лікування індукованого вірусом синдрому вивільнення цитокінів. Додавання до неінвазивної вентиляції і стандартної терапії (яка включала гідроксихлорохін і лопінавір/ритонавір) внутрішньовенної анакінри у високих дозах при COVID-19 з гострим респіраторним дистрес-синдромом середнього та важкого ступеня і тяжким запаленням супроводжувалося вищим рівнем виживання на 21-й день, за даними невеликого ретроспективного дослідження [36]. Мале проспективне когортне дослідження показало, що анакінра значно знизила потребу в інвазивній ШВЛ і смертність у пацієнтів з тяжким захворюванням. Ретроспективна серія клінічних випробувань засвідчила користь від анакінри у пацієнтів із синдромом вивільнення цитокінів, якщо її вводили на початку гострої гіпоксичної дихальної недостатності [37]. Згідно з Національним інститутом охорони здоров'я США, даних за або проти застосування анакінри для лікування COVID-19 на сьогодні недостатньо [35]. У Великобританії NICE стверджує, що не існує доступних доказів того, що анакінра є ефективною, безпечною і економічно доцільною для лікування дорослих і дітей з вторинним гемофагоцитарним лімфогістіоцитозом (ГЛГ), викликаним SARS-CoV-2 або аналогічним коронавірусом [38]. Проте в клінічній практиці інгібітори ІЛ-6 та ІЛ-1 і далі застосовуються для лікування критичних форм COVID-19.

Прицільне лікування інгібіторами ІЛ-6 (тоцилізумабом чи сарилумабом) або ІЛ-1 $\beta$  (канакінумабом) у комбінації з кортикостероїдами рекомендується починати до розвитку важкого ураження легень з метою пригнічення цитокінового шторму і запобігання розвитку поліорганної недостатності. Показаннями для призначення цих ліків є поєднання даних КТ органів грудної по-

рожнини (значний обсяг ураження легеневої паренхіми – більше 50 % з двома і більше ознаками):

- зниження SpO<sub>2</sub>;
- СРБ >60 мг/л або зростання рівня СРБ в 3 рази на 8-14-у добу захворювання;
- гарячка >38 °C протягом 5 днів;
- число лейкоцитів <3,0×10<sup>9</sup>/л;
- абсолютне число лімфоцитів <1×10<sup>9</sup>/л
- рівень феритину крові >500 нг/мл;
- рівень ІЛ-6 >40 пк/мл.

Тоцилізумаб призначають по 4-6 мг/кг, рекомендована доза 400 мг, які вводять впродовж 1 год на 100 мл 0,9 % фізіологічного розчину хлориду натрію. Повторне введення можливе через 12 год при продовженні фебрильної гарячки. Максимальна курсова доза – 3 введення (в середньому на пацієнта – 3 флакони по 400 мг/20 мл). Однак необхідно враховувати ряд відомих протипоказань (зазначені в інструкції до препарату), при повторному введенні тоцилізумабу підвищується ризик розвитку вторинної інфекції та інших небажаних явищ [33].

#### **Антикоагулянтна терапія**

Наслідком тяжкого, загрозливого для життя синдрому вивільнення цитокінів можуть стати порушення згортання крові. На початкових стадіях захворювання характерний розвиток гіперкоагуляції без ознак ДВЗ-синдрому. Коагулопатія при COVID-19 характеризується активацією системи згортання крові у вигляді значного підвищення концентрації D-димеру в крові. Число тромбоцитів помірно знижене (<150×10<sup>9</sup>/л у 70-95 % хворих), незначно подовжений протромбіновий час, значно підвищений вміст фібриногену. Водночас концентрація антитромбіну рідко знижується менше 80 %. Вміст протеїну С також істотно не змінюється. Таким чином, коагулопатія при COVID-19, поряд з ознаками, характерними для розгорнутої фази ДВЗ-синдрому у вигляді високого рівня D-димеру, не має типових ознак споживання фібриногену і тромбоцитів. Також не зазначено споживання компонентів протизгортальної системи антитромбіну і протеїну С, характерного для ДВЗ-синдрому, що відзначається при сепсисі. Інтерес до коагулопатії при COVID-19 пов'язаний з тим, що її наявність асоціюється з ризиком смерті. Крім того, у хворих на COVID-19 часто знаходять артеріальний і венозний тромбоз [39].

Аналіз секційних даних пацієнтів, які загинули від COVID-19, вказує на наявність, крім дифузного пошкодження альвеол, безлічі тромбів дрібних судин легень і пов'язаних з ними множинних геморагій. У тромботичний процес в легенях залучені мегакаріоцити, тромбоцити; тромби, що формуються, багаті не лише фібрином, але й тромбоцитами. Спостерігаються ознаки тромботичної

мікроангіопатії в легенях [40]. Дані електронної мікроскопії свідчать про наявність значного пошкодження ендотеліальних клітин, пов'язаного з проникненням у клітини SARS-CoV-2, поширеного тромбозу дрібних судин, мікроангіопатії, оклюзії капілярів альвеол і ознак неоангіогенезу [41].

ДВЗ-синдром розвивається, як правило, на пізніх стадіях захворювання. Він виявляється лише у 0,6 % хворих, які вижили, і в 71,4 % померлих. Розвиток гіперкоагуляції пов'язаний з ризиком розвитку тромботичних ускладнень. Для верифікації діагнозу тромбемболії необхідно виконати КТ, для діагностики тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок показано проведення УЗД [42].

При госпіталізації пацієнтів з підозрою на COVID-19 або підтвердженим діагнозом рекомендуються тести для скринінгу порушень гемостазу: визначення у крові рівня D-димеру, протромбінового часу, фібриногену і розгорнутого аналізу крові, що включає число тромбоцитів [43, 44].

Найефективнішими вважаються низькомолекулярні гепарини (еноксапарин, фраксипарин тощо). Вони є препаратами вибору для фармакологічної тромбопрофілактики у хворих з високим ризиком розвитку венозних тромботичних ускладнень, за винятком пацієнтів з вираженою дисфункцією нирок і гепарин-індукованою тромбоцитопенією в анамнезі. У таких фондапаринук розглядається як альтернативне лікування.

**Інші препарати, що застосовуються у патогенетичній терапії**

#### **Підтримка киснем**

Пацієнтам з тяжким перебігом COVID-19 необхідна підтримка киснем. Найчастіше використовують високошвидкісну кисневу терапію та неінвазивну вентиляцію з позитивним тиском. Якщо розвивається гострий респіраторний дистрес-синдром, показана штучна вентиляція легень [2].

#### **Муколітики**

З метою поліпшення відходження мокротиння при продуктивному кашлі призначають мукоактивні препарати (ацетилцистеїн, амброксол, карбоцистеїн). Бронхолітична інгаляційна терапія з використанням сальбутамолу, фенотеролу, комбінованих засобів (іпратропію бромід + фенотерол) доцільна за наявності бронхообструктивного синдрому [43].

#### **Вітамін С**

Додавання вітаміну С показало перспективність його в лікуванні різних вірусних інфекцій [45]. Високі дози аскорбінової кислоти внутрішньовенно досліджують для лікування тяжкого COVID-19 [46]. Однак переконливих даних на підтримку або проти застосування вітаміну С при цій інфекції не отримано; втім, дослідження ще тривають.

#### **Вітамін D**

У деяких дослідженнях додавання вітаміну D було пов'язане зі зниженням ризику респіраторних інфекцій, таких як грип [47]. Вітамін D апробують і в пацієнтів з COVID-19 [48]. Однак немає достатніх доказів для того, щоб давати рекомендації за чи проти використання цього вітаміну з метою профілактики або ж лікування COVID-19. В експериментальному рандомізованому контрольованому дослідженні було виявлено, що високі дози кальциферолу, аналога вітаміну D3, значно зменшували потребу лікувати госпіталізованих пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії і могли покращувати клінічний результат [49]. Однак Національний інститут здоров'я і вдосконалення медичної допомоги Великої Британії стверджує, що поки немає доказів на підтримку прийому вітаміну D спеціально з метою профілактики або лікування COVID-19, проте, всім людям рекомендується приймати його щодня, оскільки уряд Великої Британії радить підтримувати здоров'я кістково-м'язової системи протягом пандемії, особливо, якщо вони недостатньо перебувають під сонячними променями за використання засобів захисту або самоізоляції [50].

#### **Пробіотики**

Все більше доказів того, що дисбіоз кишечника відіграє роль у патогенезі COVID-19 [51]. Тому пробіотики можуть бути показаними для профілактики або лікування шляхом модуляції мікробіоти кишківника; проте необхідні подальші дослідження у цьому напрямку [52].

#### **Антибактерійна терапія**

Протимікробна терапія повинна застосовуватися у хворих з COVID-19 тільки за наявності підтвердженої бактерійної ко-інфекції (тобто після отримання результатів позитивного бактеріологічного аналізу крові та/або мокротиння), оскільки антибіотики не діють на вірус.

Найчастіше використовують амоксицилін/клавуланову кислоту, респіраторні фторхінолони (левофлоксацин, моноклоксацин), цефалоспорини 3-го і 4-го покоління, карбапенеми, лінезолід тощо [53, 54].

Показанням до емпіричної протимікробної терапії у хворих з COVID-19 є приєднання бактерійної ко-інфекції (бактерійна пневмонія, сепсис, септичний шок, інфекція сечовивідних шляхів тощо). Така ко-інфекція виявляється менш ніж у 10 % хворих на COVID-19. Пацієнти, які перебувають в палатах інтенсивної терапії, мають вищу ймовірність бактерійної інфекції порівняно з хворими в інших відділеннях. Варто зауважити, що необґрунтоване застосування протимікробних препаратів може призвести до розвитку резистентних форм бактерій та *Clostridium difficile* інфекції [55].

При підозрі на COVID-19 чи підтвердженій інфекції з легким перебігом не слід давати антибіотики з ліку-

вальною або профілактичною метою. Призначення антибактерійних препаратів амбулаторним пацієнтам переважно є недоцільним. Те ж стосується пацієнтів з підозрою чи підтвердженою COVID-19 із середньотяжким перебігом за відсутності клінічних підстав про бактерійну інфекцію. Призначення антибіотиків рекомендовано при підозрі чи підтвердженій інфекції COVID-19 з тяжким перебігом для емпіричної протидії можливим бактерійним патогенам на підставі виставленого клінічного діагнозу (наприклад, негоспітальна або госпітальна пневмонія), з врахуванням епідеміологічних і регіональних/місцевих даних щодо бактерійної резистентності [53].

Для емпіричної антибіотикотерапії можливої пневмонії людям похилого віку (особливо тим, які перебувають у закладах тривалого догляду) та дітям антибіотики рекомендовані протягом 1 год після початкового оцінювання пацієнта з підозрою на сепсис або якщо пацієнт відповідає критеріям високого ризику (або ж протягом 4 год після встановлення пневмонії); не варто очікувати на результати мікробіологічного дослідження. Курс антибіотикотерапії має ґрунтуватися на клінічному діагнозі, локальній епідеміології та даних щодо чутливості виділених бактерій до препарату, а також локальних настановах щодо лікування [53, 55].

При встановленні діагнозу вторинної бактерійної пневмонії слід звертати увагу на: погіршення загального стану, гарячку, появу гнійного мокротиння (може бути запізним симптомом). З лабораторних показників найбільш інформативним є рівень *прокальцитоніну* в крові; якщо він нормальний, показань до антибіотикотерапії, як правило, немає. Менш інформативними є такі показники, як лейкоцитоз і зсув лейкоцитарної формули вліво. Протимікробну терапію слід коригувати на основі результатів мікробіологічних досліджень і клініко-лабораторних даних (наприклад, рівень прокальцитоніну в крові). Ефективність протимікробної терапії оцінюють щодня для своєчасного ухвалення рішення про її припинення [53].

Тривалість емпіричної протимікробної терапії повинна бути настільки короткою, наскільки це можливо; як правило, 3-5 днів з наступною корекцією після отримання результатів бактеріологічного дослідження. Антибіотикопрофілактику не слід проводити у хворих з COVID-19. Винятком можуть бути хворі з тяжкими супутніми захворюваннями: декомпенсований цукровий діабет, імуносупресія та імунодефіцит, а також особи, які перебувають на штучній вентиляції легень [56].

Команда контролю протимікробної резистентності та інфекцій Ірландії у своїх рекомендаціях від 2020 р. наголошує, що COVID-19 є вірусною інфекцією, С-реактивний білок зазвичай підвищується і не

обов'язково свідчить про бактерійну ко-інфекцію, а вторинний бактеріоз виявляється рідко. За відсутності гнійного мокротиння та ознак пневмонії рекомендовано не призначати антибіотики з розрахунку на очікувану вторинну бактерійну пневмонію. У разі наявності гнійного мокротиння або бронхіту/пневмонії (позагоспітальна, за шкалою CURB 0-2), або хронічного захворювання легень, або пацієнт має в анамнезі вторинну бактерійну інфекцію в зимові місяці, лікарським засобом вибору є *доксциклін*, а альтернативою *амоксцицилін* або препарати відповідно до місцевих рекомендацій [57].

У рекомендаціях Національного інституту охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги (NICE) Великобританії, переглянутих 23.04.2020 р., зазначено, що антибіотики не ефективні, оскільки пневмонія при COVID-19 викликана вірусом. Не рекомендовано використовувати антибіотик для лікування або профілактики пневмонії, якщо COVID-19, ймовірно, буде причиною такої пневмонії і симптоми легкі. Недоречні антибіотики можуть зменшити доступність, якщо їх застосовують без потреби, а антибіотики широкого спектра дії, зокрема, можуть призвести до активізації *Clostridioides difficile* та антимікробної резистентності [58].

Рекомендації Польської асоціації епідеміологів та інфекціоністів від 31.03.2020 р. [59] та керівні принципи щодо клінічного ведення пацієнтів із середньо-тяжким і тяжким перебігом COVID-19 у Канаді [60] від 17.08.2020 р. зазначають, що підтримуюче лікування включає антибіотикотерапію, засновану на антибіотикограмі, або емпіричну антибіотикотерапію препаратами широкого спектра дії. Емпіричне лікування антибіотиками повинно ґрунтуватися на клінічному діагнозі (позалікарняна пневмонія, внутрішньолікарняна пневмонія, сепсис), даних місцевої епідеміології та чутливості.

У протоколі лікування Міністерства охорони здоров'я Румунії антибіотикотерапія на першій стадії розвитку COVID-19 у пацієнта, який не потребує інтенсивної терапії, застосовується лише у випадку бактерійної суперінфекції. Ризик останньої є значно нижчим, ніж у хворих на грип. При пневмонії на ранній стадії рекомендовані антибіотики, які застосовуються при її позагоспітальних формах: *амоксцицилін/клавуланова кислота* + *доксциклін* або *моксифлоксацин* (для вагітних: *цефтріаксон* + *кларитроміцин*). Тривалість прийому не повинна перевищувати 5-7 днів [61].

Тимчасовим керівництвом ВОЗ від 13.03.2020 р. зазначено, що в ідеалі до протимікробної терапії необхідно здійснити забір культури крові для визначення бактерій, що спричиняють пневмонію та сепсис. У випадку тяжкої COVID-19 (ко-інфекції) необхідно розпочати терапію протимікробними лікарськими засобами

для лікування всіх ймовірних патогенів, що викликають гострий респіраторний синдром і сепсис, якнайшвидше, протягом 1 год після виявлення сепсису. Емпіричне лікування антибіотиками повинно ґрунтуватися на клінічному діагнозі (позалікарняна пневмонія, госпітальна пневмонія, сепсис), місцевій епідеміології, даних про чутливість патогенів і національних рекомендаціях [62].

Наказом МОЗ України від 11.11.2020 р. затверджено новий «Протокол надання медичної допомоги для лікування коронавірусної інфекції (COVID-19)» [63]. У настанові детально викладено комплексне амбулаторне і стаціонарне лікування дорослих і дітей з врахуванням світового досвіду останніх місяців.

Таким чином, етіотропне лікування хворих на COVID-19 все ще перебуває на стадії пошуку ефективних засобів. Широка апробація ремдезивіру, гідроксид-

хлорохіну, лопінавіру-ритонавіру, інтерферонів не дала переконливих результатів. Серйозна надія з'явилася щодо використання плазми реконвалесцентів, імуноглобуліну і моноклональних антитіл до вірусу, які, однак, потребують ширшої багатоцентрової апробації. Водночас, певних успіхів досягнуто в патогенетичній терапії. Чітко обґрунтовано показання, строки призначення і оптимальні дози кортикостероїдів, інгібіторів інтерлейкінів (тоцилізумаб), антикоагулянтів, переважно низькомолекулярних похідних гепарину під контролем рівня D-димеру та інших показників гемостазу. Призначення антибіотиків рекомендовано лише за наявності об'єктивних даних про приєднання бактерійної коінфекції (зокрема збільшення вмісту прокальцитоніну у крові), що спостерігається нечасто.

### Література

1. Kupferschmidt K., Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates // K. Kupferschmidt, J. Cohen. – Science. – 2020. – N 367, Vol 6485. – P. 1412–1413.
2. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. / J. Xie, Z. Tong, X. Guan [et al.] // Intensive care medicine. – 2020. – P. 1-4.
3. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses / Sheahan, P. Timothy [et al.] // Science translational medicine. – 2017. – № 9. – P. 396.
4. Grein J. Original: Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 // J. Grein, N. Ohmagari, D. Shin. – 2020. – doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
5. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial / Y. Wang, D. Zhang, G. Du [et al.] The Lancet. – 2020. – N 395, Vol 10236. – P. 1569-78.
6. FDA Approves First Treatment for COVID-19. – 2020. – <https://www.fda.gov>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19?fbclid=IwAR2ApWo5KoG1tSDAEY4B1LPYAXwcbggq18rfuFYyw368XxTwBox2g7Tthng>.
7. Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan. – 2020. – <http://www.kansensho.or.jp>. – Electronic resource. – Access mode: [http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_casereport\\_en\\_200529.pdf](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf).
8. Nafamostat mesylate treatment in combination with favipiravir for patients critically ill with Covid-19: a case series / K. Doi, M. Ikeda, N. Hayase [et al.] // Critical Care. – 2020. – N 24. – Vol 1. – P. 1-4.
9. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (eua) of hydroxychloroquine sulfate supplied from the strategic national stockpile for treatment of covid-19 in certain hospitalized patients. – 2020. – <https://www.fda.gov>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.fda.gov/media/136537/download>.
10. Hydroxychloroquine with or without azithromycin and in-hospital mortality or discharge in patients hospitalized for COVID-19

- infection: a cohort study of 4,642 in-patients in France / E. Sbidian, J. Josse, G. Lemaître [et al.] // MedRxiv. – 2020. – DOI: 10.1101/2020.06.16.20132597.
11. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19 / B. Cao, Y. Wang, D. Wen [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2020. – N 382. – P. 1787-1799.
12. Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results / H. Pan, R. Peto, Q.A. Karim [et al.] // medRxiv. – 2020. – <https://www.medrxiv.org>. Electronic resource. – Access mode: [https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1?ijkey=20cacba9e914a4fca24a25660e28ee34175f6959&keytype=tf\\_ipsecsha](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1?ijkey=20cacba9e914a4fca24a25660e28ee34175f6959&keytype=tf_ipsecsha).
13. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma / C. Shen, Z. Wang, F. Zhao [et al.] // Jama. – 2020. – N 323. – Vol. 16. – P. 1582-1589.
14. Effect of convalescent plasma therapy on viral shedding and survival in patients with coronavirus disease 2019 / Q. L. Zeng, Z. J. Yu, J. J. Gou [et al.] // The Journal of infectious diseases. – 2020. – N 222. – Vol 1. – P. 38-43.
15. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients / K. Duan, B. Liu, C. Li [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2020. – N 117. – Vol. 17. – P. 9490-9496.
16. Use of convalescent plasma therapy in two COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome in Korea / J.Y. Ahn, Y. Sohn, S.H. Lee [et al.] // Journal of Korean medical science. – 2020. – N 35. – Vol. 14. – e149.
17. First case of convalescent plasma transfusion in a child with COVID-19-associated severe aplastic anemia / M. Figlerowicz, A. Mania, K. Lubarski [et al.] // Transfusion and Apheresis Science. – 2020. – P. 102866.
18. Clinical findings in critical ill patients infected with SARS-Cov-2 in Guangdong Province, China: a multi-center, retrospective, observational study / Y. Xu, Z. Xu, X. Liu [et al.] // medRxiv. – 2020. – <https://www.medrxiv.org>. – Electronic resource. – Access mode: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.20.20102236>.

19. Casadevall A., Scharff M.D. Return to the past: the case for antibody-based therapies in infectious diseases / A. Casadevall, M.D. Scharff // *Clinical infectious diseases*. – 1995. – N 21. – Vol 1. – P. 150-161.
20. A Randomized Trial of Convalescent Plasma for COVID-19 Potentially Hopeful Signals. / A. Casadevall, M.J. Joyner, L.A. Pirofski // *JAMA*. – 2020. – <https://jamanetwork.com>. Electronic resource. – Access mode: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766940>.
21. В Україні завершили клінічні випробування препарату «Біовен» для лікування COVID-19 // Укрінформ. – 2020. – <https://www.ukrinform.ua>. Electronic resource. – Access mode: <https://www.ukrinform.ua/rubric-society/3136202-v-ukraini-zaversili-klincini-viprobuvanna-preparatu-bioven-dla-likuvannya-covid19.html>.
22. Комісаренко С. Світова коронавірусна криза // С. Комісаренко. – К.: ЛАТ&К, 2020. – 120 с.
23. Christopher B. An ACE therapy for COVID-19 // B. Christopher. – *Science Translational Medicine*. – 2020. – N 12, Vol. 541. – DOI: 10.1126/scitranslmed.abb5676.
24. Kramer J. Coronavirus Antibody Therapies Raise Hopes and Skepticism // J. Kramer. – *Scientificamerican*. – 2020. – <https://www.scientificamerican.com>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.scientificamerican.com/article/coronavirus-antibody-therapies-raise-hopes-and-skepticism1/>.
25. Owence C. The good and bad news about coronavirus antibody therapies / C. Owence. – *Axios*. – 2020. – <https://www.axios.com>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.axios.com/coronavirus-antibody-treatment-regeneron-cost-availability-e324c8b9-b857-42a8-8472-3b6040163a63.html>.
26. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19. – FDA News Release. – 2020. – <https://www.fda.gov>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibody-treatment-covid-19>.
27. World Health Organization. (2020). Corticosteroids for COVID-19: living guidance, 2 September 2020 (No. WHO/2019-nCoV/Corticosteroids/2020.1). – 2020. – <https://www.who.int>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>.
28. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis / R.A. Siemieniuk, J.J. Bartoszko, L. Ge [et al.] // *BMJ*. – 2020. – N. 370. <https://www.bmj.com>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m2980>.
29. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis / J.A. Sterne, S. Murthy, J.V. Diaz [et al.] // *Jama*. – 2020. – <https://jamanetwork.com>. – Electronic resource. – Access mode: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2770279>.
30. A living WHO guideline on drugs for covid-19 / F. Lamontagne, T. Agoritsas, H. Macdonald [et al.] // *BMJ*. – 2020. – N 370. – <https://www.bmj.com>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3379>.
31. European Medicines Agency. EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation. – 2020. – <https://www.ema.europa.eu>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation>.
32. Infectious diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19 / A. Bhimraj, R.L. Morgan, A.H. Shumaker [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – <https://www.idsociety.org>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
33. Efficacy of Tocilizumab in COVID-19: A Systematic review and Meta-Analysis / M. Aziz, H. Haghbin, E.A. Sitta [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2020. – <https://onlinelibrary.wiley.com>. – Electronic resource. – Access mode: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26509>.
34. Furlow B. COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19 / B. Furlow // *The Lancet Rheumatology*. – 2020. – N 2. – Vol 10. – P. e592.
35. National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. – 2020. – <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/>
36. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study / G. Cavalli, G. De Luca, C. Campochiaro [et al.] // *The Lancet Rheumatology*. – 2020. – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7252085/>.
37. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series / I. Navarro-Millán, S.E. Sattui, A. Lakhnani [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2020. – <https://onlinelibrary.wiley.com>. – Electronic resource. – Access mode: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.41422>.
38. National Institute for Health and Care Excellence. COVID 19 rapid evidence summary: anakinra for COVID-19 associated secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis. – 2020. – <https://www.nice.org.uk>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.nice.org.uk/advice/es26/chapter/Key-messages>.
39. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum / G.D. Barnes, A. Burnett, A. Allen [et al.] // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2020. – N 1. – <https://link.springer.com>. – Electronic resource. – Access mode: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11239-020-02138-z>.
40. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report / L.K. Moores, T. Tritschler, S. Brosnahan [et al.] // *Chest*. – 2020. – N 158. – Vol 3. – P. 1143-1163.
41. American Society Of Hematology. COVID-19 and VTE/ anticoagulation: frequently asked questions. – 2020. – <https://www.hematology.org>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>.
42. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review / B. Bikdeli, M. V. Madhavan, D. Jimenez [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – N 75. – Vol 23. – P. 2950-2973.
43. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020 (No. WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5). – 2020. – <https://www.who.int>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>.
44. Anticoagulation, mortality, bleeding and pathology among patients hospitalized with COVID-19: a single health system study / G.N. Nadkarni, A. Lala, E. Bagiella [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. <https://www.who.int/> – Electronic resource. – Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7449655/>.

45. Boretti A., Banik B. K. Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome / A. Boretti, B.K. Banik // *Pharma Nutrition*. – 2020. – N 100190. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7172861/>.
46. Vitamin C. infusion for the treatment of severe 2019-nCoV infected pneumonia. – 2020. – <https://clinicaltrials.gov>. – Electronic resource. – Access mode: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04264533>.
47. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths / W.B. Grant, H. Lahore, S.L. McDonnell [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – N 12. – Vol 4. – P. 988.
48. Vitamin D on prevention and treatment of COVID-19 (COVITD-19). – 2020. – <https://clinicaltrials.gov>. – Electronic resource. – Access mode: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04334005>.
49. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study / M.E. Castillo, L. M. E. Costa, J. M. V. Barrios [et al.] // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. – 2020. – N 203. – P. 105751.
50. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid evidence summary: vitamin D for COVID-19. – 2020. – <https://www.nice.org.uk>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.nice.org.uk/advice/es28/chapter/Key-messages>.
51. Dhar D. Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19-possible link and implications / D. Dhar A. Mohanty // *Virus Research*. – 2020. – N 198018. – <https://www.sciencedirect.com>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170220304603?via%3Dihub>.
52. Probiotics and COVID-19 Authors' reply / J.W. Mak, F.K. Chan, S.C. Ng [et al.] // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. – 2020. – N 5. – Vol. 8. – P. 722-723.
53. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). – 2020. – <https://www.cdc.gov>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
54. COVID-19: епідеміологія, клініка, діагностика, лікування та профілактика / М.А. Андрейчин, Н.А. Ничик, Н.Г. Завіднюк, Я.І. Юсик та ін. // *Інфекційні хвороби*. – 2020. – 2 (100) – С. 41-55
55. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. – 2020. – <https://www.nice.org.uk>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng173>.
56. Metlay J.P., Waterer G.W. Treatment of Community-Acquired Pneumonia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic / J.P. Metlay, G.W. Waterer. – 2020. – <https://www.acpjournals.org>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-2189>.
57. Antimicrobial Stewardship in COVID-19. – 2020. – <https://www.hpsc.ie>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.hpsc.ie/a-z/respiratory/coronavirus/novelcoronavirus/guidance/infectionpreventionandcontrolguidance/antimicrobialstewardship/Antimicrobial%20Stewardship%20in%20COVID%2019.pdf>.
58. COVID-19 rapid guideline: managing suspected or confirmed pneumonia in adults in the community. – 2020. – <https://www.nice.org.uk>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng165/resources/covid19-rapid-guideline-managing-suspected-or-confirmed-pneumonia-in-adults-in-the-community-pdf-66141902429125>.
59. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of March 31. – 2020. – <https://www.mp.pl>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.mp.pl/paim/en/node/15270/pdf>.
60. Clinical management of patients with COVID-19: Second interim guidance. – 2020. – <https://www.canada.ca>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/clinical-management-covid-19.html>.
61. Protocolul de tratament al infecției cu virusul SARS-Cov-2. – 2020. – <https://www.cnscbt.ro>. – Electronic resource. – Access mode: [https://www.cnscbt.ro/index.php/legislatie\\_cov/1617-protocolul-de-tratament-covid-19/file](https://www.cnscbt.ro/index.php/legislatie_cov/1617-protocolul-de-tratament-covid-19/file).
62. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. – 2020. – <https://www.who.int>. – Electronic resource. – Access mode: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>.
63. Наказ МОЗ України від 11.11.2020 № 2583 Про внесення змін до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)». – [zakon.rada.gov.ua](http://zakon.rada.gov.ua). – Електронний ресурс. – <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-11112020--2583-pro-vnesennja-zmin-do-protokolu--nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja-koronavirusnoi-hvorobi-covid-19>.

## References

- Kupferschmidt, K., & Cohen, J. (2020). Race to find COVID-19 treatments accelerates. *Science*, 367(6485), 1412-1413.
- Xie, J., Tong, Z., Guan, X., Du, B., Qiu, H., & Slutsky, A. S. (2020). Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive care medicine*, 1-4.
- Sheahan, T. P., Sims, A. C., Graham, R. L., Menachery, V. D., Gralinski, L. E., Case, J. B., ... & Bannister, R. (2017). Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Science translational medicine*, 9(396).
- Grein, J., Ohmagari, N., & Shin, D. (2020). Original: Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
- Wang, Y., Zhang, D., Du, G., Du, R., Zhao, J., Jin, Y., ... & Hu, Y. (2020). Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2020;395(10236):1569-78.
- FDA Approves First Treatment for COVID-19. (2020). <https://www.fda.gov>. Retrieved from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19?fbclid=IwAR2ApW05KoG1tSDAEY4B1LPYAXwcbggq18rfuFYw368XxTwBox2g7Tthng>.
- Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan. (2020). <http://www.kansensho.or.jp>. Retrieved from: [http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_casereport\\_en\\_200529.pdf](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf).

8. Doi, K., Ikeda, M., Hayase, N., Moriya, K., & Morimura, N. (2020). Nafamostat mesylate treatment in combination with favipiravir for patients critically ill with Covid-19: a case series. *Critical Care*, 24(1), 1-4.
9. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (eua) of hydroxychloroquine sulfate supplied from the strategic national stockpile for treatment of covid-19 in certain hospitalized patients. (2020). <https://www.fda.gov>. Retrieved from: <https://www.fda.gov/media/136537/download>.
10. Sbidian, E., Josse, J., Lemaître, G., Mayer, I., Bernaux, M., Gramfort, A., ... & Garcelon, N. (2020). Hydroxychloroquine with or without azithromycin and in-hospital mortality or discharge in patients hospitalized for COVID-19 infection: a cohort study of 4,642 in-patients in France. *MedRxiv*. DOI: 10.1101/2020.06.16.20132597.
11. Cao, B., Wang, Y., Wen, D., Liu, W., Wang, J., Fan, G., ... & Li, X. (2020). A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382, 1787-1799.
12. Pan, H., Petel, R., Karim, Q. A., Alejandria, M., Restrepo, A. M. H., Garcia, C. H., ... & Reddy, S. (2020). Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv*. <https://www.medrxiv.org>. Retrieved from: [https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1?ijkey=20cacba9e914a4fca24a25660e28ee34175f6959&keytype=tf\\_ipsecsha](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1?ijkey=20cacba9e914a4fca24a25660e28ee34175f6959&keytype=tf_ipsecsha).
13. Shen, C., Wang, Z., Zhao, F., Yang, Y., Li, J., Yuan, J., ... & Wei, J. (2020). Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *Jama*, 323(16), 1582-1589.
14. Zeng, Q. L., Yu, Z. J., Gou, J. J., Li, G. M., Ma, S. H., Zhang, G. F., ... & Li, C. (2020). Effect of convalescent plasma therapy on viral shedding and survival in patients with coronavirus disease 2019. *The Journal of infectious diseases*, 222(1), 38-43.
15. Duan, K., Liu, B., Li, C., Zhang, H., Yu, T., Qu, J., ... & Peng, C. (2020). Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(17), 9490-9496.
16. Ahn, J. Y., Sohn, Y., Lee, S. H., Cho, Y., Hyun, J. H., Baek, Y. J., ... & Roh, J. (2020). Use of convalescent plasma therapy in two COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome in Korea. *Journal of Korean medical science*, 35(14), e149.
17. Figlerowicz, M., Mania, A., Lubarski, K., Lewandowska, Z., Służewski, W., Derwich, K., ... & Mazur-Melewska, K. (2020). First case of convalescent plasma transfusion in a child with COVID-19-associated severe aplastic anemia. *Transfusion and Apheresis Science*, 102866.
18. Xu, Y., Xu, Z., Liu, X., Cai, L., Zheng, H., Huang, Y., ... & Li, J. (2020). Clinical findings in critical ill patients infected with SARS-Cov-2 in Guangdong Province, China: a multi-center, retrospective, observational study. *medRxiv*. <https://www.medrxiv.org>. Retrieved from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.20.20102236>.
19. Casadevall, A., & Scharff, M. D. (1995). Return to the past: the case for antibody-based therapies in infectious diseases. *Clinical infectious diseases*, 21(1), 150-161.
20. Casadevall, A., Joyner, M. J., & Pirofski, L. A. (2020). A Randomized Trial of Convalescent Plasma for COVID-19 – Potentially Hopeful Signals. *JAMA*. <https://jamanetwork.com>. Retrieved from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766940>.
21. V Ukraini zavershyly klinichni vyprobuvannia preparatu «Bioven» dlia likuvannia COVID-19 (Clinical trials of Bioven for the treatment of COVID-19 have been completed in Ukraine). (2020). Ukrinform. <https://www.ukrinform.ua>. Retrieved from: <https://www.ukrinform.ua/rubric-society/3136202-v-ukraini-zaversili-klinicni-vyprobuvanna-preparatu-bioven-dla-likuvanna-covid19.html>.
22. Komisaronko, S. (2020). Svitova koronavirusna kryza (World coronavirus crisis). *LAT&K*, 120 p. [in Ukrainian].
23. Christopher, B. (2020). An ACE therapy for COVID-19. *Science Translational Medicine*. 541(12), DOI: 10.1126/scitranslmed.abb5676.
24. Kramer. J. (2020). Coronavirus Antibody Therapies Raise Hopes and Skepticism. *Scientificamerican*. <https://www.scientificamerican.com>. Retrieved from: <https://www.scientificamerican.com/article/coronavirus-antibody-therapies-raise-hopes-and-skepticism1/>.
25. Owence, C. (2020). The good and bad news about coronavirus antibody therapies. *Axios*. <https://www.axios.com>. Retrieved from: <https://www.axios.com/coronavirus-antibody-treatment-regeneron-cost-availability-e324c8b9-b857-42a8-8472-3b6040163a63.html>.
26. FDA. (2020). Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19. *FDA News Release*. <https://www.fda.gov>. Retrieved from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibody-treatment-covid-19>.
27. World Health Organization. (2020). Corticosteroids for COVID-19: living guidance, 2 September 2020 (No. WHO/2019-nCoV/Corticosteroids/2020.1). <https://www.who.int>. Retrieved from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>.
28. Siemieniuk, R. A., Bartoszko, J. J., Ge, L., Zeraatkar, D., Izcovich, A., Kum, E., ... & Liu, Q. (2020). Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *bmj*, 370. <https://www.bmj.com>. Retrieved from: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m2980>.
29. Sterne, J. A., Murthy, S., Diaz, J. V., Slutsky, A. S., Villar, J., Angus, D. C., ... & Dequin, P. F. (2020). Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *Jama*. <https://jamanetwork.com>. Retrieved from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2770279>.
30. Lamontagne, F., Agoritsas, T., Macdonald, H., Leo, Y. S., Diaz, J., Agarwal, A., ... & Cao, B. (2020). A living WHO guideline on drugs for covid-19. *Bmj*, 370. <https://www.bmj.com>. Retrieved from: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3379>.
31. European Medicines Agency. EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation. (2020). <https://www.ema.europa.eu>. Retrieved from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation>.
32. Bhimraj, A., Morgan, R. L., Shumaker, A. H., Laverigne, V., Baden, L., Cheng, V. C. C., ... & Shoham, S. (2020). Infectious diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*. <https://www.idsociety.org>. Retrieved from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
33. Aziz, M., Haghbin, H., Sitta, E. A., Nawras, Y., Fatima, R., Sharma, S., ... & Assaly, R. (2020). Efficacy of Tocilizumab in COVID-19: A Systematic review and Meta-Analysis. *Journal of Medical Virology*. <https://onlinelibrary.wiley.com>. Retrieved from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26509>.
34. Furlow, B. (2020). COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19. *The Lancet Rheumatology*, 2(10), e592.
35. National Institutes of Health. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. <https://www>.



covid19treatmentguidelines.nih.gov. Retrieved from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/>

36. Cavalli, G., De Luca, G., Campochiaro, C., Della-Torre, E., Ripa, M., Canetti, D., ... & Tomelleri, A. (2020). Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Retrieved from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/articles/PMC7252085/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Retrieved%20from%3Ahttps%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F37252085/).

37. Navarro-Millán, I., Sattui, S. E., Lakhnani, A., Zisa, D., Siegel, C. H., & Crow, M. K. (2020). Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series. *Arthritis & Rheumatology*. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.41422>.

38. National Institute for Health and Care Excellence. (2020). COVID 19 rapid evidence summary: anakinra for COVID-19 associated secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis. 2020. <https://www.nice.org.uk>. Retrieved from: <https://www.nice.org.uk/advice/es26/chapter/Key-messages>.

39. Barnes, G. D., Burnett, A., Allen, A., Blumenstein, M., Clark, N. P., Cuker, A., ... & Kaatz, S. (2020). Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 1. <https://link.springer.com>. Retrieved from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11239-020-02138-z>.

40. Moores, L. K., Tritschler, T., Brosnahan, S., Carrier, M., Collen, J. F., Doerschug, K., ... & Wells, P. (2020). Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 158(3), 1143-1163.

41. American Society Of Hematology. COVID-19 and VTE/anticoagulation: frequently asked questions. (2020). <https://www.hematology.org>. Retrieved from: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>.

42. Bikdeli, B., Madhavan, M. V., Jimenez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E., ... & Tang, L. V. (2020). COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(23), 2950-2973.

43. World Health Organization. (2020). Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020 (No. WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5). <https://www.who.int>. Retrieved from: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>.

44. Nadkarni, G. N., Lala, A., Bagiella, E., Chang, H. L., Moreno, P., Pujadas, E., ... & Cordon-Cardo, C. (2020). Anticoagulation, mortality, bleeding and pathology among patients hospitalized with COVID-19: a single health system study. *Journal of the American College of Cardiology*. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Retrieved from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/articles/PMC7449655/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Retrieved%20from%3Ahttps%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F37449655/).

45. Boretti, A., & Banik, B. K. (2020). Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. *PharmaNutrition*, 100190. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Retrieved from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/articles/PMC7172861/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Retrieved%20from%3Ahttps%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F37172861/).

46. Vitamin, C. (2020). infusion for the treatment of severe 2019-nCoV infected pneumonia. <https://clinicaltrials.gov>. Retrieved from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04264533>. Accessed April, 16.

47. Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Aliano, J. L., & Bhattoa, H. P. (2020). Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*, 12(4), 988.

48. Vitamin D on prevention and treatment of COVID-19 (COVITD-19). (2020). <https://clinicaltrials.gov>. Retrieved from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04334005>.

49. Castillo, M. E., Costa, L. M. E., Barrios, J. M. V., Díaz, J. F. A., Miranda, J. L., Bouillon, R., & Gomez, J. M. Q. (2020). Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 203, 105751.

50. National Institute for Health and Care Excellence. (2020). COVID-19 rapid evidence summary: vitamin D for COVID-19. <https://www.nice.org.uk>. Retrieved from: <https://www.nice.org.uk/advice/es28/chapter/Key-messages>.

51. Dhar, D., & Mohanty, A. (2020). Gut microbiota and Covid-19-possible link and implications. *Virus Research*, 198018. <https://www.sciencedirect.com>. Retrieved from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170220304603?via%3DIihub>.

52. Mak, J. W., Chan, F. K., & Ng, S. C. (2020). Probiotics and COVID-19—Authors' reply. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 5(8), 722-723.

53. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease. (2020). <https://www.cdc.gov>. Retrieved from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.

54. Andreychyn, M. A., Nychyk, N. A., Zavidniuk, N. H., Iosyk, I. I., Ischuk, I. S., & Ivakhiv, O. L. (2020). COVID-19: epidemiologia, klinika, diahnozyka, likuvannia ta profilaktyka (COVID-19: epidemiology, clinic, diagnostics, treatment and prevention). *Infektsiini khvoroby*, (2), 41-55. [in Ukrainian].

55. National Institute for Health and Care Excellence. (2020). COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. <https://www.nice.org.uk>. Retrieved from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng173>.

56. Metlay, J. P., & Waterer, G. W. (2020). Treatment of Community-Acquired Pneumonia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. <https://www.acpjournals.org>. Retrieved from: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-2189>.

57. Antimicrobial Stewardship in COVID-19. (2020). <https://www.hpsc.ie>. Retrieved from: <https://www.hpsc.ie/a-z/respiratory/coronavirus/novelcoronavirus/guidance/infectionpreventionandcontrolguidance/antimicrobialstewardship/Antimicrobial%20Stewardship%20in%20COVID%2019.pdf>.

58. COVID-19 rapid guideline: managing suspected or confirmed pneumonia in adults in the community. (2020). <https://www.nice.org.uk>. Retrieved from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng165/resources/covid19-rapid-guideline-managing-suspected-or-confirmed-pneumonia-in-adults-in-the-community-pdf-66141902429125>.

59. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists. (2020). <https://www.mp.pl>. Retrieved from: <https://www.mp.pl/paim/en/node/15270/pdf>.

60. Clinical management of patients with COVID-19: Second interim guidance. (2020). <https://www.canada.ca>. Retrieved from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/clinical-management-covid-19.html>.

61. Protocolul de tratament al infecției cu virusul SARS-Cov-2, din 26.03.2020. <https://www.cnsctb.ro>. Retrieved from: [https://www.cnsctb.ro/index.php/legislatie\\_cov/1617-protocolul-de-tratament-covid-19/file](https://www.cnsctb.ro/index.php/legislatie_cov/1617-protocolul-de-tratament-covid-19/file).

62. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. (2020). <https://www>.

who.int. Retrieved from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>.

63. Nakaz MOZ Ukrainy vid 11.11.2020 № 2583 "Pro vnesennia zmin do Standartiv medychnoi dopomohy "Koronavirusna khvoroba (COVID-19)" [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 11.11.2020 No. 2583 "On Amendments to the Standards of Medical

Care "Coronavirus Disease (COVID-19)"]. *zakon.rada.gov.ua*. Retrieved from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-11112020--2583-pro-vnesennja-zmin-do-protokolu-nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja--koronavirusnoi-hvorobi-covid-19> [in Ukrainian].

## COVID-19: TREATMENT OF PATIENTS WITH COVID-19 AT THE PRESENT STAGE

M.A. Andreychyn, N.A. Nychyk, N.H. Zavidniuk, Ia.I. Iosyk, I.S. Ischuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

*SUMMARY. Based on a review of the scientific sources, modern approaches to the treatment of patients with COVID-19 are highlighted. Indications for hospitalization of patients and data on the effectiveness of drugs with different mechanisms of action are shown, taking into account international experience. It is noted that extensive testing of remdezivir, hydroxychloroquine, lopinavir-ritonavir, interferons did not give convincing results. There is hope for the use of convalescents' plasma and monoclonal antibodies to the virus, which, however, require careful multicenter testing. At the same time, some progress has been made in pathogenetic therapy. The indications, timing and optimal doses of corticosteroids, interleukin inhibitors (tocilizumab), anticoagulants, mainly low molecular weight heparin derivatives, under the control of D-dimer levels and other indicators of hemostasis are clearly substantiated. Antibiotics are recommended for the addition of infrequent bacterial co-infection. The article is addressed mainly to physicians who work with COVID-19 patients.*

**Key words:** COVID-19, treatment.

### Відомості про авторів:

Андрейчин Михайло Антонович – академік НАМНУ, д. мед. н., завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; e-mail: andreychyn@tdmu.edu.ua

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0154-730X>

Ничик Наталя Анатоліївна – к. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; e-mail: nuchuk@tdmu.edu.ua

Завіднюк Наталя Григорівна – к. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; e-mail: zavidnyuk\_ng@tdmu.edu.ua

Йосик Ярина Іванівна – к. мед. н., асистент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; e-mail: yosyk\_yariv@tdmu.edu.ua

Ішчук Інна Станіславівна – к. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; e-mail: ishuck@tdmu.edu.ua

### Information about authors:

Andreychyn M. – academician of NAMS of Ukraine, MDS, Professor, the Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Illnesses of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: andreychyn@tdmu.edu.ua

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0154-730X>

Nychuk N. – PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Illnesses of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: nuchuk@tdmu.edu.ua

Zavidniuk N. – PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Illnesses of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: zavidnyuk\_ng@tdmu.edu.ua

Iosyk Ia. – PhD, assistant of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Illnesses of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: yosyk\_yariv@tdmu.edu.ua

Ishchuk I. – PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Illnesses of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: ishuck@tdmu.edu.ua

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 15.11.2020 р.

К.В. Юрко, Н.Ф. Меркулова, Г.О. Соломенник, А.С. Лєсна, В.В. Кучерявченко

## ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕННЯ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА КОРОНАВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ

Харківський національний медичний університет

**Мета роботи** – проаналізувати особливості порушення системи гемостазу у хворих на коронавірусну інфекцію.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано 78 медичних карт стаціонарних хворих, госпіталізованих в обласну клінічну інфекційну лікарню м. Харкова за період з травня по вересень 2020 р. Для оцінки стану системи гемостазу та ризику виникнення тромбоембологічних ускладнень проводили моніторинг рівня тромбоцитів, фібриногену, D-димеру, активного часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).

**Результати дослідження.** Під час дослідження були проаналізовані порушення клітинних і плазматичних показників гемостазу. Хворі були поділені на групи, залежно від ступеня тяжкості дихальної недостатності. Моніторинг коагуляційних тестів проводили кожні 48 год.

**Висновок.** У пацієнтів із середнім ступенем тяжкості переважали порушення системи гемостазу у вигляді гіперкоагуляції. Тривалий перебіг хвороби понад 21 добу або у хворих із тяжким чи вкрай тяжким ступенем гіперкоагуляція змінювалася на гіпокоагуляцію та виникав ДВЗ-синдром. Показники гемостазу прямо корелювали зі ступенем тяжкості коронавірусної інфекції.

**Ключові слова:** система гемостазу, коморбідні стани, тромбоембологічний синдром, коагулопатія, коронавірус.

За сучасних інформаційних технологій, генної біоінженерії, розвитку фармацевтичної промисловості людство опинилося незахищеним від появи нового вірусу, який за дев'ять місяців виявив недоліки систем охорони здоров'я країн всього світу, та окрім медичної кризи сприяв падінню економічного, промислового потенціалу. Так, ВООЗ на пленарному засіданні 12 березня 2020 р. оголосила тяжкий гострий респіраторний синдром-2 (SARS-CoV-2) пандемією COVID-19. На той час, за даними ВООЗ, у світі було зафіксовано більше

36 млн підтверджених випадків хвороби та 1,2 млн летальних випадків через COVID-19. За даними сучасної літератури, із загальної кількості госпіталізованих пацієнтів близько 35 % потребували інтенсивної терапії та штучної вентиляції легень [1].

Вірус COVID-19 – це одноланцюговий РНК-коронавірус, який належить до родини *Orthocoronavirinae* [2]. SARS-CoV-2 вперше був виділений зі зразків бронхоальвеолярного лаважу від пацієнтів, які хворіли на двобічну пневмонію невстановленої етіології [3]. Головним та більш доведеним шляхом передачі коронавірусної інфекції є повітряно-крапельний, але не виключаються й інші шляхи передачі. Рівною мірою хворіють як чоловіки, так і жінки, хоча є дані, що чоловіки більш уразливі до цієї інфекції [4].

SARS-CoV-2 переважно уражає людей з коморбідним станом, насамперед із захворюваннями серцево-судинної системи – 23,7 % від госпіталізованих пацієнтів, гіпертонічною хворобою – 35,2 %, цукровим діабетом – 20,1 %, ожирінням – 17,5 % [5, 6].

При цьому страждають усі органи і системи, що завдає тяжких наслідків організму людини. Найбільш значущим вважається ураження дихальних шляхів, що призводить до розвитку тяжкого респіраторного синдрому, який клінічно проявляється гарячкою з остудою, сухим кашлем, задишкою, утрудненням дихання та порушенням гемостазу з подальшим розвитком COVID-2019-асоційованої коагулопатії [7]. Тому метою роботи було проаналізувати особливості порушення системи гемостазу у хворих на коронавірусну інфекцію.

### Матеріали і методи

Проаналізовано 78 медичних карт стаціонарних хворих, госпіталізованих в обласну клінічну інфекційну лікарню м. Харкова за період з травня по вересень 2020 р. Більшість хворих була похилого віку – 45 (57,6 %), середній вік становив (60,5±5,2) років. Чоловіків було 52 (66,6 %), жінок – 26 (33,4 %). У 59 (75,6 %) пацієнтів хвороба ускладнювалася супутньою патологією: гіпертонічною хворобою – 47 (79,6 %), цукровим діабетом – 35 (59,3 %), ожирінням (індекс

маси тіла  $>30,1$ ) – 21 (35,5 %), ішемічною хворобою серця – 45 (76,2 %), онкологічними захворюваннями – 5 (8,4 %).

Більшість пацієнтів, 61 (78,2 %), була госпіталізована на  $(5,1 \pm 1,2)$  добу від початку недуги зі скаргами на значну загальну слабкість – 55 (90,1 %), фебрильну температуру тіла – 29 (47,5 %), сухий кашель – 37 (60,5 %), задишку – 27 (44,2 %), біль голови – 46 (75,4 %), відсутність смаку та нюху – 35 (44,8 %). Для визначення ураження легень та наявності пневмонії у пацієнтів була виконана комп'ютерна томографія (КТ) або рентгенографія органів грудної порожнини (ОГП) в передній прямій і бічній проекціях. За даними КТ ОГП, у 32 (41,1 %) пацієнтів були двобічні інфільтрати у вигляді «матового скла», які мали переважно поширення в нижніх відділах легень, а за даними рентгенографії ОГП виявили одно- або частіше двобічні зливні інфільтративні затемнення в нижніх відділах легень у 46 (58,9 %) хворих. Для встановлення дихальної недостатності та оцінки гіпоксемії застосували пульсоксиметрію з вимірюванням сатурації крові киснем ( $SpO_2$ ).  $SpO_2 < 90$  % виявлена у 34 (43,5 %). Для верифікації збудника та виявлення РНК вірусу SARS-CoV-2 була виконана полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) мазків задньої стінки носоглотки і ротоглотки.

Для оцінки стану системи гемостазу та ризику виникнення тромбоеморагічних ускладнень моніторили лабораторні показники (визначали рівень тромбоцитів, фібриногену, D-димеру, активного часткового тромбопластинового часу – АЧТЧ, міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) за стандартними лабораторними методиками).

Результати дослідження оброблені за загальними правилами варіаційної статистики із застосуванням критерію Ст'юдента.

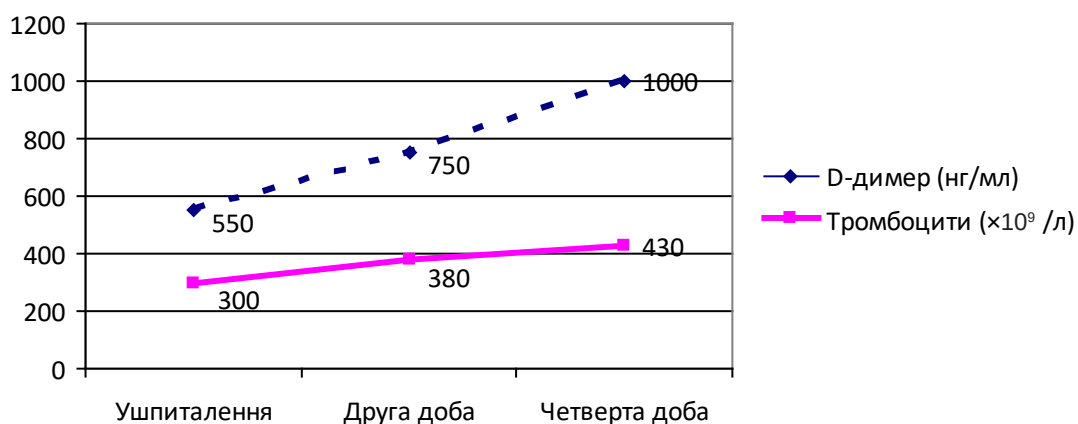
### Результати досліджень та їх обговорення

Під час дослідження проаналізовані порушення клітинних і плазматичних показників гемостазу. Хворі були поділені на групи, залежно від ступеня тяжкості недуги. Моніторинг коагуляційних тестів проводився кожні 48 год.

Групу хворих із середнім ступенем тяжкості склали 43 (55,2 %) пацієнти. Зазначений ступінь тяжкості був зумовлений помірною дихальною недостатністю (частота дихальних рухів  $>24$  за хвилину;  $SpO_2 > 92$  %) та наявністю інтоксикаційного синдрому (виражена загальна слабкість, підвищена температура тіла, біль голови, зниження апетиту). При госпіталізації показники гемостазу мали такий вигляд: тромбоцити –  $(300 \pm 50) \times 10^9 / л$ , фібриноген –  $(6,0 \pm 1,8)$  г/л, АЧТЧ –  $(22,5 \pm 4,2)$  с, D-димер –  $(550 \pm 150)$  нг/мл, МНВ –  $(1,15 \pm 0,10)$ . На другу добу спостерігалися наступні зміни: тромбоцити –  $(380 \pm 20) \times 10^9 / л$ , фібриноген –  $(8,0 \pm 2,3)$  г/л, АЧТЧ –  $(21,1 \pm 5,1)$  с, D-димер –  $(750 \pm 100)$  нг/мл, МНВ –  $(1,0 \pm 0,1)$ . Незважаючи на призначення антикоагулянтної терапії, на четверту добу продовжувалися явища гіперкоагуляції: показники тромбоцитів –  $(430 \pm 20) \times 10^9 / л$ , фібриногену –  $(8,9 \pm 2,5)$  г/л, АЧТЧ –  $(19,2 \pm 4,1)$  с, D-димеру –  $(1000 \pm 350)$  нг/мл, МНВ –  $(0,8 \pm 0,1)$  (мал. 1, 2).

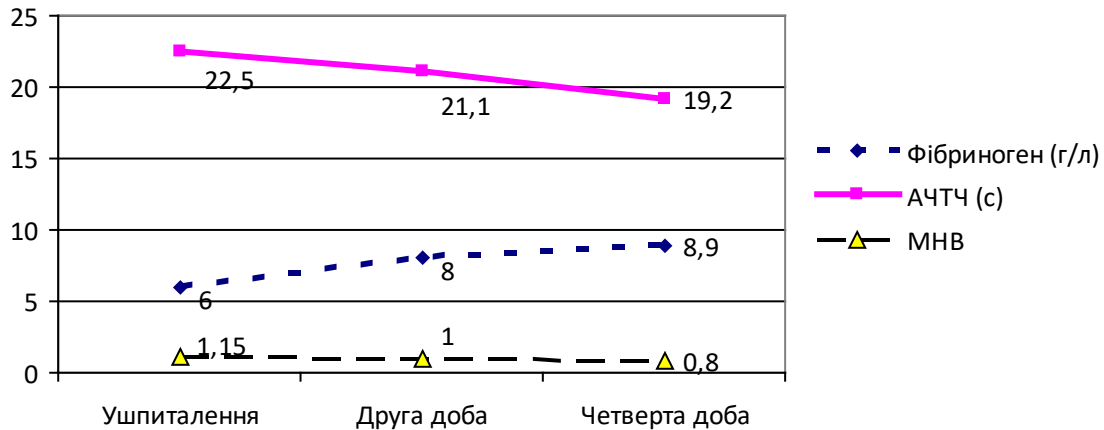
Клінічні прояви порушення гемостазу були у вигляді підшкірного тромбофлебиту – 4 (8,5 %), транзиторних ішемічних атак – 7 (14,8 %). Завдяки збільшенню доз антикоагулянтних препаратів на 8-10-у добу вдалося корегувати показники гемостазу. Летальних випадків у цієї групи пацієнтів не було.

Тяжкий ступінь встановлено у 35 (44,8 %) пацієнтів. Тяжкість була зумовлена двобічною пневмонією, дихальною недостатністю (частота дихальних рухів  $>26$  за хвилину;  $SpO_2 < 90$  %), артеріальною гіпотензією, мета-



Мал. 1. Показники D-димеру та тромбоцитів під час моніторингу стану гемостазу у хворих із середнім ступенем тяжкості хвороби.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



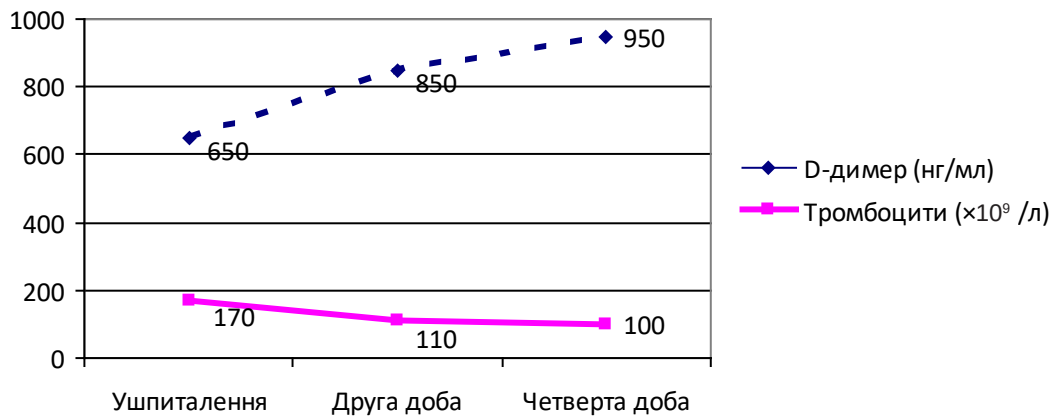
Мал. 2. Показник фібриногену, АЧТЧ, МНВ під час моніторингу стану гемостазу у хворих із середнім ступенем тяжкості хвороби.

болічною енцефалопатією. Пацієнти цієї групи потребували додаткової дотації кисню. У 10 (28,5 %) осіб на момент госпіталізації, у 7 (20,1 %) – на  $(14 \pm 1,5)$  добу від початку стаціонарного лікування, а у 18 (51,4 %) – після  $(21,0 \pm 2,5)$  доби лікування були наступні зміни в системі гемостазу: вміст тромбоцитів –  $(170 \pm 20) \times 10^9/\text{л}$ , фібриногену –  $(3,0 \pm 0,6)$  г/л, АЧТЧ –  $(36,7 \pm 4,3)$  с, D-димеру –  $(650 \pm 30)$  нг/мл, МНВ –  $(2,2 \pm 0,8)$ . Через 48 год, незважаючи на патогенетичне лікування, стан гемостазу мав такий вигляд: вміст тромбоцитів –  $(110 \pm 20) \times 10^9/\text{л}$ , фібриногену –  $(2,0 \pm 0,5)$  г/л, АЧТЧ –  $(39,1 \pm 3,8)$  с, D-димеру –  $(850 \pm 20)$  нг/мл, МНВ –  $(3,1 \pm 0,6)$  (мал. 3, 4).

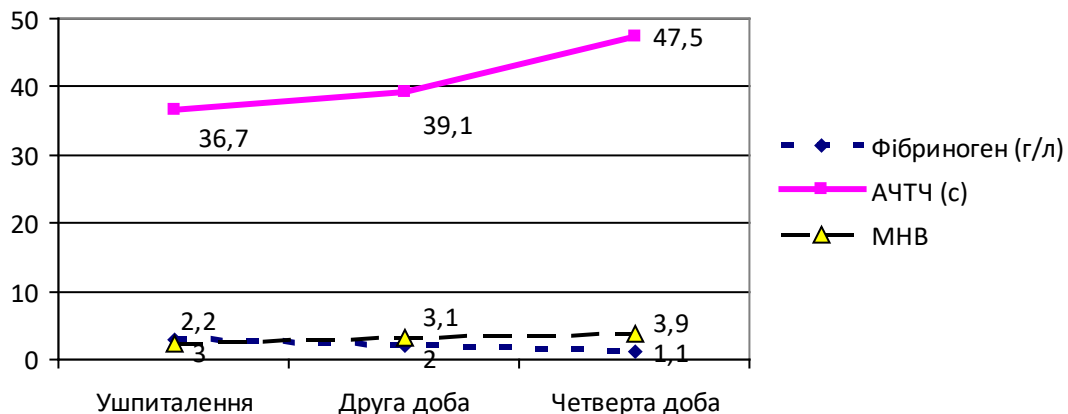
Клінічні прояви порушення гемостазу мали наступний вигляд: підшкірні гематоми у місцях ін'єкцій; геморагії на місці накладання манжети для вимірювання артеріального тиску; носові кровотеч. У 4 (11,4 %) осіб

встановлені ускладнення у вигляді гострого порушення мозкового кровообігу. У 12 (15,3 %) пацієнтів було діагностовано дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ-синдром) II стадії: рівень тромбоцитів –  $(100 \pm 24) \times 10^9/\text{л}$ , фібриногену –  $(1,1 \pm 0,5)$  г/л, АЧТЧ –  $(47,5 \pm 2,4)$  с, D-димеру –  $(950 \pm 30)$  нг/мл, МНВ –  $(3,9 \pm 0,3)$ . У цій групі було встановлено 11 (14,1 %) летальних випадків.

З метою запобігання розвитку тромбоеморагічних ускладнень усім пацієнтам була призначена антитромботична терапія: клопідогрель 75 мг; аскорутин 50 мг; препарати низькомолекулярних гепаринів. При розвитку гіпокоагуляції, тромбоцитопенії на фоні етіотропної терапії додатково призначалися гемостатики (транексанова кислота, діцинон, кальцію глюконат), інфузія одноступінчастої свіжозамороженої плазми, кріопреципітату.



Мал. 3. Показники D-димеру та тромбоцитів під час моніторингу стану гемостазу у хворих із тяжким ступенем хвороби.



Мал. 4. Показники фібриногену, АЧТЧ, МНВ під час моніторингу стану гемостазу у хворих із тяжким ступенем хвороби.

### Висновок

У пацієнтів із середнім ступенем тяжкості переважали порушення системи гемостазу у вигляді гіперкоагуляції. Тривалий перебіг хвороби (понад 21 добу) або у хворих із тяжким чи вкрай тяжким ступенем гіперкоагуляція змінювалася на гіпокоагуляцію та розвивалася

клініка ДВЗ-синдрому. Показники гемостазу прямо корелювали зі ступенем тяжкості коронавірусної інфекції. Ризик виникнення тромбоеморагічних ускладнень високий, якщо показники фібриногену ( $8,0 \pm 2,3$ ) г/л, D-димер ( $1000 \pm 350$ ) нг/мл, у зв'язку з чим кожні 48 год рекомендується проводити моніторинг коагуляційних тестів і корегувати показники гемостазу.

### Література

1. A novel coronavirus (2019-nCoV) causing pneumonia-associated respiratory syndrome / S. Jiang, S. Xia, T. Ying, L. Lu // *Cell Mol Immunol.* – 2020. – Vol. 17, N 5. – P. 554.
2. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *China Lancet.* – 2020. – Vol. 395, N 10223. – P. 497-506.
3. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis / J. Yang, Y. Zheng, X. Gou, [et al.] // *Int J Infect Dis.* – 2020. – N 94. – P. 91-95.
4. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2 / S. Yin, M. Huang, D. Li, N. Tang // *J Thromb Thrombolysis.* – 2020. – N 3. – P. 1-4.
5. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation / J.M. Connors, J.H. Levy // *Blood.* – 2020. – Vol. 135, N 23. – P. 2033-2040.
6. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 / J. Thachil, N. Tang, S. Gando [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2020. – Vol. 18, N 5. – P. 1023-1026.
7. Pulmonary embolism with COVID-19 / I. Martinelli, E. Ferrazzi, A. Ciavarella [et al.] // *Thromb Res.* – 2020. – N 191. – P. 36-37.

### References

1. Jiang, S., Xia, S., Ying, T., Lu, L. (2020). A novel coronavirus (2019-nCoV) causing pneumonia-associated respiratory syndrome. *Cell Mol. Immunol.*, 17 (5), 554.
2. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. *China Lancet*, 395 (10223), 497-506.
3. Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., ... Zhou, Y. (2020). Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.*, 94, 91-95.
4. Yin, S., Huang, M., Li, D., & Tang, N. (2020). Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J. Thromb. Thrombolysis*, 3, 1-4.
5. Connors, J.M., & Levy, J.H. (2020) COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*, 135 (23), 2033-2040.

6. Thachil, J., Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., Clark, C., Iba, T. (2020). ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18 (5), 1023-1026.

7. Martinelli, I., Ferrazzi, E., Ciavarella, A., Erra, R., Iurlaro, E., Ossola, M., ... Peyvandi, F. (2020). Pulmonary embolism with COVID-19. *Thromb. Res.*, 191, 36-37.

## PECULIARITIES OF HEMOSTASIS DISORDERS IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS INFECTION

K.V. Yurko, N.F. Merkulova, H.O. Solomennyk, A.S. Liesna, V.V. Kucheriavchenko

Kharkiv National Medical University

**SUMMARY.** *The aim of the work – to analyze the features of hemostasis disorders in patients with coronavirus infection.*

**Materials and methods.** *78 medical records of inpatients hospitalized in the Regional Clinical Infectious Diseases Hospital of Kharkiv for the period from May to September 2020 were analyzed. To assess the state of the hemostasis system and the risk of thrombohemorrhagic complications, the level of platelets, fibrinogen, D-dimer, active partial thromboplastin time (APTT), international normalized ratio (INR) was monitored.*

**Results.** *During the study, disorders of cellular and plasma indicators of hemostasis were analyzed. Patients were divided into groups, depending on the severity of respiratory failure. Coagulation tests were monitored every 48 hours.*

**Conclusion.** *In patients with moderate severity, disorders of the hemostasis system in the form of hypercoagulation prevailed. Prolonged course of the disease for more than 21 days or in patients with severe, extremely severe course, hypercoagulation changed to hypocoagulation and DIC syndrome occurred. There is a direct relationship with the state of hemostasis and the severity of coronavirus infection.*

**Key words:** *hemostasis system; comorbid conditions; thrombohemorrhagic syndrome; coagulopathy; coronavirus.*

### Відомості про авторів:

Юрко Катерина Володимирівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедрою інфекційних хвороб ХНМУ; e-mail: [kateryna\\_2008@ukr.net](mailto:kateryna_2008@ukr.net); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1226-5431>

Меркулова Ніна Федорівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри інфекційних хвороб ХНМУ; e-mail: [nfmerkulova@ukr.net](mailto:nfmerkulova@ukr.net); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7009-7272>

Соломенник Ганна Олегівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри інфекційних хвороб ХНМУ; e-mail: [gosolomennyk@ukr.net](mailto:gosolomennyk@ukr.net); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4864-9947>

Лєсна Аліна Станіславівна – інтерн кафедри інфекційних хвороб ХНМУ; e-mail: [lesnaalina@ukr.net](mailto:lesnaalina@ukr.net); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6045-1650>

Кучерявченко Валерій Вікторович – доктор медичних наук, доцент кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії; e-mail: [kateryna\\_2008@ukr.net](mailto:kateryna_2008@ukr.net); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9360-8258>

### Information about the authors:

Yurko K. V. – MD, Professor, Chief of the Department of Infectious Diseases of KhNMU; e-mail: [kateryna\\_2008@ukr.net](mailto:kateryna_2008@ukr.net); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1226-5431>

Merkulova N. F. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases of KhNMU; e-mail: [nfmerkulova@ukr.net](mailto:nfmerkulova@ukr.net); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7009-7272>

Solomennyk H. O. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases of KhNMU; e-mail: [gosolomennyk@ukr.net](mailto:gosolomennyk@ukr.net); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4864-9947>

Liesna A. S. – intern of the Department of Infectious Diseases of KhNMU; e-mail: [lesnaalina@ukr.net](mailto:lesnaalina@ukr.net); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6045-1650>

Kucheriavchenko V. V. – MD, Associate Professor of the Department of Critical Care Medicine, Anesthesiology and Intensive Care of KhNMU; e-mail: [kateryna\\_2008@ukr.net](mailto:kateryna_2008@ukr.net); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9360-8258>

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 9.09.2020 р.

© Живиця Д.Г., Царьова О.В., 2020  
 УДК 616.36.-002.2-022:577.161.2-022.252]-031.8  
 DOI 10.11603/1681-2727.2020.3.11550

Д.Г. Живиця, О.В. Царьова

## СИРОВАТКОВИЙ ВМІСТ 25-(ОН) ВІТАМІНУ D НЕ ВПЛИВАЄ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ БЕЗІНТЕРФЕРОНОВИХ РЕЖИМІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА HCV-ІНФЕКЦІЮ

Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України

Поширеність HCV-інфекції відрізняється залежно від країни і є однією з найвищих в Україні. Вітамін D є жиророзчинним секостероїдом з різноманітними системними ефектами. Крім контролю гомеостазу кальцію, вітамін D має значний вплив на реакції вродженого і набутого імунітету, а також пригнічує реплікацію вірусу гепатиту С (HCV).

**Мета роботи** – дослідження впливу сироваткової концентрації 25-(ОН) вітаміну D на ефективність лікування пацієнтів з HCV-інфекцією препаратами прямої противірусної дії.

**Пацієнти і методи.** У дослідження були включені 73 хворих на HCV-інфекцію старше 18 років. Чоловіків було 38 (52,1 %), жінок – 35 (47,9 %). У 55 (75,3 %) осіб був встановлений генотип 1b HCV, у 18 (24,7 %) – генотип 3a HCV. За шкалою METAVIR, мінімальний ступінь фіброзу (F0-1) було визначено у 7 (9,6 %) пацієнтів, середній ступінь фіброзу (F2) – у 17 (23,3 %), тяжкий фіброз (F3) – у 21 (28,7 %) і цироз печінки (F4) – у 28 (38,4 %) осіб. Залежно від генотипу HCV і ступеня фіброзу печінки в лікуванні 43 (58,9 %) пацієнтів застосовували комбінацію омбітасвіру/паритопревіру/ритонавіру і дасабувіру впродовж 12 тиж, а у 30 (41,1 %) – комбінацію софосбувіру і рибавіріну впродовж 12 чи 24 тиж.

**Результати.** Серед 73 пацієнтів, які були включені в дослідження, медіана концентрації 25-(ОН) D становила 27,07 нг/мл (від 12,1 до 45,9 нг/мл). Нормальний вміст 25-(ОН) вітаміну D зафіксований у 30 (41,1 %) осіб, недостатність виявили у 28 (38,4 %) пацієнтів, а дефіцит – у 15 (20,5 %) осіб. Показник СВВ12 не залежав ( $P > 0,05$ ) від сироваткової концентрації 25-(ОН) вітаміну D і у пацієнтів з нормальним вмістом вітаміну D склав 100,0 % (95 % ДІ: 88,4-100,0 %), при недостатності – 96,4 % (95 % ДІ: 81,7-99,9 %), а при дефіциті – 93,3 % (95 % ДІ: 68,1-99,8 %). Також показник СВВ12 не залежав ( $P > 0,05$ ) від віку пацієнтів, генотипу HCV, вірусного навантаження HCV, попереднього лікування, наявності цирозу печінки і схеми лікування.

Середній вміст 25-(ОН) вітаміну D у пацієнтів зі слабким фіброзом (F1) становив 37,8 (35,8-43,5) нг/мл. У пацієнтів з цирозом печінки (F4) концентрація 25-(ОН) вітаміну D дорівнювала 19,3 (18,1-25,84) нг/мл і була у 1,96-1,67 разу менше ( $P < 0,05$ ) порівняно з особами зі слабким фіброзом печінки (F1-F2) і у 1,38 разу менше ( $P < 0,05$ ), ніж при тяжкому фіброзі (F3). При цьому середній вміст 25-(ОН) вітаміну D у хворих зі стадією фіброзу F2-F3 був значущо меншим ( $P < 0,05$ ), ніж в осіб з портальним фіброзом (F1) – 32,3 (29,8-35,5) нг/мл і 26,8 (25,55-37,1) нг/мл порівняно з 37,8 (35,8-43,5) нг/мл, відповідно.

**Висновки.** Сироватковий вміст 25-(ОН) вітаміну D не впливає на ефективність лікування пацієнтів з HCV-інфекцією препаратами прямої противірусної дії. У хворих на HCV-інфекцію і цироз печінки концентрація 25-(ОН) вітаміну D в 1,96-1,67 разу менше ( $P < 0,05$ ), порівняно з особами зі слабким фіброзом печінки (F1-F2) і в 1,38 разу менше ( $P < 0,05$ ), ніж при тяжкому фіброзі (F3).

**Ключові слова.** HCV-інфекція, вітамін D, фіброз, ефективність лікування.

Гепатит С є однією з основних причин розвитку тяжких уражень печінки – цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми. Кількість пацієнтів, інфікованих HCV, у світі оцінюється приблизно у 71 млн осіб. Поширеність гепатиту С відрізняється залежно від країни і є однією з найвищих в регіоні Східної Європи, зокрема в Україні [1].

Вітамін D є жиророзчинним секостероїдом з різноманітними системними ефектами. Крім контролю гомеостазу кальцію, вітамін D має значний вплив на диференціацію і проліферацію Т-лімфоцитів, і, відповідно, реакції вродженого і набутого імунітету. У попередніх дослідженнях доведено, що вітамін D пригнічує реплікацію HCV шляхом активації оксидативного пошкодження, модуляції ефектів інтерферонів і активації хемотаксису, що безпосередньо відображається на кліренсі HCV [2-4].



Концентрація 25-гідроксिवітаміну D (25-(ОН) вітаміну D) у сироватці крові є кращим показником статусу вітаміну D, оскільки відображає сумарну його кількість, що виробляється в шкірі і надходить з харчових продуктів, а крім того має тривалий період напіврозпаду в крові – близько 15 діб [5].

Дані клінічних досліджень про залежність між вмістом вітаміну D і стійкою вірусологічною відповіддю (СВВ) у пацієнтів з HCV-інфекцією досить суперечливі. В мета-аналізі Kitson et al. [6] на підставі сумачії 11 досліджень зроблено висновок про відсутність значного зв'язку між сироватковим вмістом вітаміну D і СВВ при лікуванні пегільованим інтерфероном і рибавірином. На відміну від цього, мета-аналіз Garcia-Alvarez et al. [7] засвідчив, що низький вміст вітаміну D (менше 20 нг/мл) пов'язаний з меншою вірогідністю досягнення СВВ. У більшості проведених досліджень застосовувалися застарілі схеми терапії з використанням пегільованого інтерферону і рибавіріну.

Після 2014 р. основою лікування пацієнтів з HCV-інфекцією є застосування безінтерферонових режимів. Нині дані літератури [8] про вплив сироваткової концентрації вітаміну D на ймовірність досягнення СВВ при лікуванні препаратами прямої противірусної дії обмежені.

Мета роботи – дослідження впливу сироваткової концентрації вітаміну D на ефективність лікування пацієнтів з HCV-інфекцією препаратами прямої противірусної дії.

**Пацієнти і методи**

Дослідження було когортне проспективне, проведене в клініці кафедри інфекційних хвороб ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України». У дослідження були включені 73 пацієнти з HCV-інфекцією старше 18 років.

Сироватковий вміст 25-(ОН) вітаміну D (у нг/мл) визначали до початку терапії у всіх пацієнтів за допомогою імуноферментного аналізу з використанням тест-системи EUROIMMUN (Німеччина) у незалежній лабораторії. За нормальний вміст вважали рівень 25-(ОН) вітаміну D у сироватці крові  $\geq 30$  нг/мл, недостатність встановлювали при рівні 25-(ОН) вітаміну D у сироватці крові 20-29,9 нг/мл, а дефіцит – при сироватковій концентрації 25-(ОН) вітаміну D  $< 20$  нг/мл [9].

Сироватковий вміст HCV РНК і стандартні лабораторні тести визначали регулярно на початковому етапі, 4, 12 і 24 тижнях лікування, в додаткові моменти часу при необхідності, а також через 12 тиж після завершення лікування.

Оцінку ступеня фіброзу печінки (за METAVIR) проводили з використанням комбінації двох неінвазивних методів.

Найчастіше використовували ультразвукову SWE-еластографію чи транзйентну еластографію і Фібротест.

Демографічні і лабораторні показники обстежених пацієнтів представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Демографічні і лабораторні показники обстежених пацієнтів, n (%)

Показник	Пацієнти з ХГС (n=73)
Середній вік, Ме (IQR)	50 (25-74)
Чоловіча стать	38 (52,1)
Жіноча стать	35 (47,9)
Генотип HCV	
1b	55 (75,3)
3a	18 (24,7)
Середній вміст РНК HCV, Ме (IQR), log10 МО/мл	5,5 (4,1-6,1)
Ступінь фіброзу печінки (METAVIR)	
F0-F1	7 (9,6)
F2	17 (23,3)
F3	21 (28,7)
F4	28 (38,4)
Лікування ПЕГ-ІНФ в анамнезі	11 (15,1)
відсутність відповіді	4 (5,5)
рецидив	7 (9,6)
Режим лікування	
ОМБ/ПТВ/р + ДСВ	43 (58,9)
СОФ+РИБ	30 (41,1)
Лабораторні показники	
АЛТ, Ме (IRQ), МО/л	57,5 (39,2-72,0)
АСТ, Ме (IRQ), МО/л	52,4 (41,2-58,3)
Загальний холестерин Ме (IRQ), ммоль/л	4,5 (3,7-5,3)
Гемоглобін, Ме (IRQ), г/л	142 (126-156)
Тромбоцити, Ме (IRQ), 109/л	185 (153-242)
Лейкоцити, Ме (IRQ), 109/л	5,4 (4,0-6,2)
ШКФ, Ме (IRQ), мл/хв	84,4 (78,7-91,3)

Середній вік хворих становив 50 років (від 25 до 74 років). Чоловіків було 38 (52,1 %), жінок – 35 (47,9 %). У 55 (75,3 %) осіб був визначений генотип 1b HCV, у 18 (24,7 %) – генотип 3a HCV.

За шкалою METAVIR, мінімальний ступінь фіброзу (F0-1) було встановлено у 7 (9,6 %) пацієнтів, середній ступінь фіброзу (F2) – у 17 (23,3 %), тяжкий фіброз (F3) – у 21

(28,7 %) і цироз печінки (F4) – у 28 (38,4) пацієнтів. У жодної особи не було зареєстровано декомпенсованого цирозу (клас В чи С по Child-Pugh) чи гепатоцелюлярної карциноми.

Серед усіх хворих 11 (15,1 %) мали попередній досвід лікування пегільованим інтерфероном і рибавирином, при цьому у 4 (5,5 %) не було відповіді, а у 7 (9,6 %) – рецидив HCV-інфекції.

Залежно від генотипу HCV і ступеня фіброзу печінки в лікуванні у 43 (58,9 %) пацієнтів застосовували комбінацію омбітасвіру/паритопревіру, підсилену ритонавіром і дасабувіром (ОМБ/ПТВ/р + ДСВ) впродовж 12 тиж, а у 30 (41,1 %) – комбінацію софосбувіру (СОФ) і рибавірину (РИБ) впродовж 12 чи 24 тиж.

Ефективність лікування оцінювали за показником стійкої вірусологічної відповіді через 12 тиж після завершення терапії (СВВ12).

Статистичний аналіз проводився з використанням програмного забезпечення STATISTICA 6.1. Частоти розподілу ознак аналізували за таблицями 2x2 із застосуванням двостороннього критерію  $\chi^2$ , а для визначення точного двостороннього 95 % довірчого інтервалу (ДІ) частот використовували метод Клоппера-Пірсона. Для описання неперервних ознак використовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах (IQR). Для порівняння двох незалежних груп використовували U критерій Манна-Уїтні, а трьох і більше незалежних груп – критерій Краскела-Уолліса. Розбіжності вважали статистично значущими при  $P < 0,05$ .

### Результати досліджень та їх обговорення

Серед 73 хворих, які були включені в дослідження, медіана концентрації 25-(ОН) вітаміну D становила 27,07 нг/мл (від 12,1 до 45,9 нг/мл). Нормальний вміст вітаміну D зафіксований у 30 (41,1 %) осіб, недостатність виявили у 28 (38,4 %), а дефіцит – у 15 (20,5 %) пацієнтів.

Кількість хворих, в яких була зареєстрована СВВ12, становила 71 (97,3 %; 95 %ДІ: 90,5-99,7 %): при 1b генотипі HCV – 96,4 %, при 3a генотипі HCV – 100,0 %.

Рецидив HCV-інфекції був зафіксований у двох пацієнтів з 1b генотипом, які отримували лікування за схемою ОМБ/ПТВ/р + ДСВ. Це були чоловік і жінка, 49 і 55 років, з фіброзом F3-F4, без попереднього досвіду лікування HCV-інфекції, у яких був виявлений дефіцит і недостатність вітаміну D – його сироватковий вміст становив 19,1 нг/мл і 25,2 нг/мл, відповідно.

Показник СВВ12 не залежав ( $P > 0,05$ ) від сироваткової концентрації 25-(ОН) вітаміну D і у пацієнтів з нормальним вмістом вітаміну D склав 100,0 % (95 % ДІ: 88,4-100 %), при недостатності – 96,4 % (95 % ДІ: 81,7-99,9 %), а при дефіциті – 93,3 % (95 % ДІ: 68,1-99,8 %). Також, показник СВВ12 не залежав ( $P > 0,05$ ) від віку пацієнтів, генотипу HCV, вірусного навантаження HCV, попереднього лікування, наявності цирозу печінки і схеми лікування.

При порівнянні сироваткового рівня 25-(ОН) вітаміну D у пацієнтів з різним ступенем фіброзу печінки були виявлені значущі відмінності (табл. 2).

Таблиця 2

Сироватковий вміст вітаміну D у пацієнтів з різним ступенем фіброзу печінки (Me, IQR)

Показник	Ступінь фіброзу печінки (METAVIR)				P, критерій Краскела-Уолліса
	F1	F2	F3	F4	
25-(ОН) вітамін D, нг/мл	37,8 (35,8-43,5)*	32,3 (29,8-35,5)* **	26,8 (25,55-37,1)* **	19,3 (18,1-25,84)	$P < 0,01$

Примітки: \* – значуща розбіжність з групою F4 за критерієм Манна-Уїтні ( $P < 0,05$ );

\*\* – значуща розбіжність з групою F1 за критерієм Манна-Уїтні ( $P < 0,05$ ).

Середній вміст 25-(ОН) вітаміну D у хворих зі слабким фіброзом (F1) становив 37,8 (35,8-43,5) нг/мл. У пацієнтів з цирозом печінки (F4) концентрація 25-(ОН) вітаміну D дорівнювала 19,3 (18,1-25,84) нг/мл і була у 1,96-1,67 разу менше ( $P < 0,05$ ), порівняно з особами зі слабким фіброзом печінки (F1-F2) і у 1,38 разу менше ( $P < 0,05$ ), ніж при тяжкому фіброзі (F3).

При цьому середній вміст 25-(ОН) вітаміну D у пацієнтів зі стадією фіброзу F2-F3 був значущо менше ( $P < 0,05$ ), ніж в осіб з портальним фіброзом (F1) – 32,3 (29,8-35,5) нг/мл і 26,8 (25,55-37,1) нг/мл порівняно з 37,8 (35,8-43,5) нг/мл, відповідно.

Наша робота, яка є однією з перших в Україні становно дослідження впливу сироваткової концентрації вітаміну D на ефективність лікування пацієнтів з HCV-інфекцією препаратами прямої противірусної дії, засвідчила відсутність залежності між вмістом 25-(ОН) вітаміну D до лікування і розвитком СВВ12. Насамперед це можна пояснити високою ефективністю сучасних препаратів прямої противірусної дії (більше 90 %) в лікуванні хворих на HCV-інфекцію і невеликою групою досліджуваних осіб – якщо уважно подивитися на результати, можна побачити деяку тенденцію залежно між вмістом сироваткового 25-(ОН) вітаміну D і ефективністю

лікування. Хоча відмінності не значущі і практично не можуть обговорюватися.

У той же час нами підтверджена залежність між сироватковим рівнем 25-(ОН) вітаміну D та стадією фіброзу печінки. Раніше опубліковані результати з цього питання досить суперечливі [10, 11]. У дослідженні CHARIOT, сироватковий рівень вітаміну D не залежав від стадії фіброзу при HCV-інфекції, але корелював зі ступенем активності [12]. В іншому дослідженні у пацієнтів з 1 генотипом гепатиту С дефіцит вітаміну D значно підвищував ризик тяжкого фіброзу [13]. У мета-аналізі Garcia-Alvarez et al. [7] було наведено сім досліджень, які оцінювали взаємозв'язок між вмістом вітаміну D і тяжкістю фіброзу печінки при HCV-інфекції, і було визначено, що низький сироватковий рівень вітаміну D був пов'язаний з тяжким фіброзом і цирозом печінки з cut-off значеннями 10 нг/мл (ВШ 2,37 (95 % ДІ 1,2-4,72)) і 30 нг/мл (ВШ 2,22 (95 % ДІ 1,24-3,97)) [24].

Вперше порушення метаболізму вітаміну D при цирозі печінки встановлено ще у минулому столітті [14]. Спочатку дослідники вважали первинним формування цирозу печінки і вторинним – розвиток дефіциту вітаміну D внаслідок порушенням гідроксилування і зменшення продукції білка, що зв'язує вітамін D, а також недостатнього надходження вітаміну з їжею і наявністю

мальабсорбції [15, 16]. Пізніше було доведено, що вітамін D є інгібітором активності мезенхімальних клітин, зменшує синтез колагену та експресію профібротичних цитокінів (наприклад, трансформуючого фактора росту бета-1) і тому безпосередньо володіє антифібротичним ефектом [17]. У печінці вітамін D безпосередньо пригнічує проліферацію і трансформацію клітин Іто (зірчастих клітин печінки) та зменшує інтенсивність печінкового фіброгенезу [18]. Також вітамін D може пригнічувати процеси фіброзу шляхом впливу на експресію Toll-подібних рецепторів TLR2 та TLR4 [18]. Таким чином, більшість наявних даних і результати нашого дослідження свідчать, що між вмістом 25-(ОН) вітаміну D і ступенем фіброзу печінки при HCV-інфекції є зворотна залежність, а дефіцит вітаміну D є значущим фактором розвитку тяжкого фіброзу і цирозу печінки.

#### ВИСНОВКИ

1. Сироватковий вміст 25-(ОН) вітаміну D не впливає на ефективність лікування хворих на HCV-інфекцію препаратами прямої противірусної дії.

2. У пацієнтів з HCV-інфекцією і цирозом печінки (F4) концентрація 25-(ОН) вітаміну D дорівнює 19,3 (18,1-25,84) нг/мл і є у 1,96-1,67 разу менше ( $P < 0,05$ ), порівняно з особами зі слабким фіброзом печінки (F1-F2) і в 1,38 разу менше ( $P < 0,05$ ), ніж при тяжкому фіброзі (F3).

#### Література

1. European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – Vol. 2. – P. 325-336.
2. DeLuca H. F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D / H. F. DeLuca // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 80 (6). – P. 1689-1696.
3. Lin R. The pleiotropic actions of vitamin D / R. Lin, J. H. White // *Bioessays.* – 2004. – Vol. 26(1). – P. 21-28.
4. Vitamin D Metabolites Inhibit Hepatitis C Virus and Modulate Cellular Gene Expression / J.A. Gutierrez, K.A. Jones, R. Flores [et al.] // *J. Virol. Antivir. Res.* – 2014. – Vol. 3(3). – P. 10.4172/2324-8955.1000129.
5. Дефіцит вітаміну D та його сучасна лабораторна діагностика / В. Б. Зафт, А. А. Зафт, Ж. О. Клімова [та ін.] // *Здоровье женщины.* – 2015. – № 4. – С. 160-162.
6. Vitamin D level and sustained virologic response to interferon-based antiviral therapy in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis / M. T. Kitson, C. Sarrazin, P. Toniutto [et al.] // *J. Hepatol.* – Vol. 61. – P. 1247-1252.
7. Relationship of vitamin D status with advanced liver fibrosis and response to hepatitis C virus therapy: A meta-analysis / M. Garcia-Alvarez, D. Pineda-Tenor, M. A. Jimenez-Sousa [et al.] // *Hepatology.* – 2014. – Vol. 60 (5). – P. 1541-1550.
8. Association between vitamin D levels and treatment response to direct-acting antivirals in chronic hepatitis C: A real-world study / V. Gayam, A.K. Mandal, M. Khalid [et al.] // *Gastroenterology.* – 2018. – Vol. 11 (4). – P. 309-316.
9. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline / M. F. Holick, N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96 (7). – P. 1911-1930.
10. Association of vitamin D serum levels and its common genetic determinants, with severity of liver fibrosis in genotype 1 chronic hepatitis C patients / S. Petta, S. Grimaudo, V.D. Marco [et al.] // *J. Viral. Hepat.* – 2013. – Vol. 20. – P. 486-493.
11. Combined effect of 25-OH vitamin D plasma levels and genetic vitamin D receptor (NR 111) variants on fibrosis progression rate in HCV patients / K. Baur, J. C. Mertens, J. Schmitt [et al.] // *Liver. Int.* – 2012. – Vol. 32. – P. 635-643.
12. Vitamin D status does not predict sustained virologic response or fibrosis stage in chronic hepatitis C genotype 1 infection / M. T. Kitson, G. J. Dore, J. George [et al.] // *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 58. – P. 467-472.
13. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C / S. Petta, C. Camma, C. Scazzone [et al.] // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51. – P. 1158-1167.
14. Abnormal vitamin D metabolism in cirrhosis / R.T. Jung, M. Davie, J.O. Hunter [et al.] // *Gut.* – 1978. – Vol. 19. – P. 290-293.
15. Vitamin D deficiency in patients with liver cirrhosis / C. Konstantakis, P. Tseleouni, M. Kalafateli, C. Triantos // *Ann. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 29. – P. 297-306.

16. Vitamin D deficiency in cirrhosis relates to liver dysfunction rather than aetiology / M. Malham, S. P. Jorgensen, P. Ott [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17. – P. 922-925.

17. Artaza J. N. Vitamin D reduces the expression of collagen and key profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotent cells / J. N. Artaza, K. C. Norris // *J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 200. – P. 207-221.

18. Vitamin D inhibits proliferation and profibrotic marker expression in hepatic stellate cells and decreases thioacetamide-induced liver fibrosis in rats / S. Abramovitch, L. Dahan-Bachar, E. Sharvit [et al.] // *Gut.* – 2011. – Vol. 60. – P. 1728-1737.

19. Effects of vitamin D on expression of Toll-like receptors of monocytes from patients with Behcet's disease / J. E. Do, S. Y. Kwon, S. Park, E. S. Lee // *Rheumatology.* – 2008. – Vol. 47. – P. 840-848.

### References

1. European Union HCV Collaborators. (2017). Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, 2, 325-336.

2. DeLuca, H.F. (2004). Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*, 80 (6), 1689-1696.

3. Lin, R., & White, J.H. (2004). The pleiotropic actions of vitamin D. *Bioessays*, 26 (1), 21-28.

4. Gutierrez, J.A., Jones, K.A., Flores, R., Singhanian, A., Woelk, C.H., Schooley, R.T., & Wyles, D.L. (2014). Vitamin D metabolites inhibit hepatitis C virus and modulate cellular gene expression. *J. Virol. Antivir. Res.*, 3 (3), 10.4172/2324-8955.1000129.

5. Zaft, V.B., Zaft, A.A., Klimova, Zh.O., Boyko, I.V., Halytska, V.V., & Rikova, O.V. (2015). Deficiency of vitamin D and its modern laboratory diagnostics. *Women's Health*, 4, 160-162 [in Ukrainian].

6. Kitson, M.T., Sarrazin, C., Toniutto, P., Eslick, G.D., & Roberts, S.K. (2014). Vitamin D level and sustained virologic response to interferon-based antiviral therapy in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.*, 61, 1247-1252.

7. Garcia-Alvarez, M., Pineda-Tenor, D., Jimenez-Sousa, M.A. Fernández-Rodríguez, A., Guzmán-Fulgencio, M., & Resino, S. (2014). Relationship of vitamin D status with advanced liver fibrosis and response to hepatitis C virus therapy: A meta-analysis. *Hepatology*, 60(5), 1541-1550.

8. Gayam, V., Mandal, A.K., Khalid, M., Mukhtar, O., Gill, A., Garlapati, P., Tiongson, B., Sherigar, J., Mansour, M., & Mohanty, S. (2018). Association between vitamin D levels and treatment response to direct-acting antivirals in chronic hepatitis C: A real-world study. *Gastroenterology Res.*, 11 (4), 309-316.

9. Holick, M.F., Binkley, N.C., Bischoff-Ferrari, H.A., Gordon, C.M., Hanley, D.A., Heaney, R.P., Murad, M.H., Weaver, C.M.; Endocrine Society. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 96 (7), 1911-1930.

10. Petta, S., Grimaudo, S., Marco, V.D., Scazzone, C., Macaluso, F.S., Cammà, C., Cabibi, D., Pipitone, R., & Craxi, A. (2013). Association of vitamin D serum levels and its common genetic determinants, with severity of liver fibrosis in genotype 1 chronic hepatitis C patients. *J. Viral Hepat.*, 20 (7), 486-493.

11. Baur, K., Mertens, J.C., Schmitt, J., Iwata, R., Stieger, B., Eloranta, J.J., Frei, P., Stickel, F., Dill, M.T., Seifert, B., Ferrari, H.A., von Eckardstein, A., Bochud, P.Y., Müllhaupt, B., Geier A.; Swiss Hepatitis C Cohort Study Group. (2012). Combined effect of 25-OH vitamin D plasma levels and genetic vitamin D receptor (NR 111) variants on fibrosis progression rate in HCV patients. *Liver Int.*, 32 (4), 635-643.

12. Kitson, M.T., Dore, G.J., George, J., Button, P., McCaughan, G.W., Crawford, D.H., Sievert, W., Weltman, M.D., Cheng, W.S., & Roberts, S.K. (2013). Vitamin D status does not predict sustained virologic response or fibrosis stage in chronic hepatitis C genotype 1 infection. *J. Hepatol.*, 58 (3), 467-472.

13. Petta, S., Camma, C., Scazzone, C., Tripodo, C., Di Marco, V., Bono, A., Cabibi, D., Licata, G., Porcasi, R., Marchesini, G., & Craxi, A. (2001). Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*, 51, 1158-1167.

14. Jung, R.T., Davie, M., Hunter, J.O., Chalmers, T.M., & Lawson, D.E. (1978). Abnormal vitamin D metabolism in cirrhosis. *Gut*, 19, 290-293.

15. Konstantakis, C., Tselekouni, P., Kalafateli, M., & Triantos, C. (2016). Vitamin D deficiency in patients with liver cirrhosis. *Ann. Gastroenterol.*, 29, 297-306.

16. Malham, M., Jørgensen, S.P., Ott, P., Agnholt, J., Vilstrup, H., Borre, M., & Dahlerup, J.F. (2011). Vitamin D deficiency in cirrhosis relates to liver dysfunction rather than aetiology. *World J. Gastroenterol.*, 17, 922-925.

17. Artaza, J.N., & Norris, K.C. (2009). Vitamin D reduces the expression of collagen and key profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotent cells. *J. Endocrinol.*, 200, 207-221.

18. Abramovitch, S., Dahan-Bachar, L., Sharvit, E., Weisman, Y., Ben Tov, A., Brazowski, E., & Reif, S. (2011). Vitamin D inhibits proliferation and profibrotic marker expression in hepatic stellate cells and decreases thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Gut*, 60, 1728-1737.

19. Do, J.E., Kwon, S.Y., Park, S., & Lee, E.S. (2008). Effects of vitamin D on expression of Toll-like receptors of monocytes from patients with Behcet's disease. *Rheumatology*, 47, 840-848.

## SERUM LEVEL OF 25-(OH) VITAMIN D DOES NOT AFFECT THE EFFICACY OF INTERFERRON-FREE TREATMENT REGIMES FOR PATIENTS WITH HCV INFECTION

D.H. Zhyvytsia, O.V. Tsariova

Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education of Ministry of Health of Ukraine

The prevalence of HCV infection varies in different countries and is one of the highest in Ukraine. Vitamin D is a fat-soluble secosteroid with various systemic effects. In addition to controlling calcium homeostasis, vitamin D has a significant effect on innate and acquired immune responses, as well as it inhibits HCV replication.

**The aim of the study** was to investigate the effect of 25-(OH) vitamin D concentration in serum on the effectiveness of treatment of the patients with HCV infection using direct antiviral drugs.

**Materials and methods.** The study included 73 adult patients with HCV infection. There were 38 men (52.1 %) and 35 women (47.9 %). Genotype 1b HCV was identified in 55 (75.3 %) individuals, and genotype 3a HCV was identified in 18 (24.7 %). According to the METAVIR scale, the minimal fibrosis (F0-1) was determined in 7 (9.6 %) patients, the significant fibrosis (F2) – in 17 (23.3 %), severe fibrosis (F3) – in 21 (28.7 %) and cirrhosis of the liver (F4) – in 28 (38.4 %) patients. Depending on the HCV genotype and the stage of liver fibrosis in treatment, 43 (58.9 %) patients received a combination of ombitasvir/paritoprevir/ritonavir and dasabuvir for 12 weeks, and in 30 (41.1 %) – a combination of sofosbuvir and ribavirin for 12 or 24 weeks.

**Results.** Among the 73 patients who were included in the study, the median concentration of 25-(OH) D was 27.07 ng/ml (12.1 to 45.9 ng / ml). Normal level of 25-(OH) vitamin D was recorded in 30 (41.1 %) people, insufficiency was found in 28 (38.4 %) patients, and deficiency was found in 15 (20.5 %) people. The indicator of SVR12 (sustained virological response) did not depend ( $P>0.05$ ) on the serum concentration of 25-(OH) vitamin D and in patients with normal vitamin D level it was 100 % (95 % CI: 88.4–100 %), with insufficiency – 96.4 % (95 % CI: 81.7–99.9 %), and with deficiency – 93.3 % (95 % CI: 68.1–99.8 %). Also, the rate of SVR12 did not depend ( $P>0.05$ ) on the age of patients, HCV genotype, HCV viral load, previous treatment, the presence of liver cirrhosis and treatment regimen. The average level of 25-(OH) vitamin D in patients with minimal fibrosis (F1) was 37.8 (35.8–43.5) ng/ml. In patients with

cirrhosis of the liver (F4) the concentration of 25-(OH) vitamin D was 19.3 (18.1–25.84) ng/ml and it was 1.96–1.67 times lower ( $P<0.05$ ) compared to patients with minimal or significant fibrosis (F1–F2) and 1.38 times lower ( $P<0.05$ ) than in severe fibrosis (F3). The average level of 25-(OH) vitamin D in patients with F2–F3 fibrosis stage was significantly lower ( $P<0.05$ ) than in patients with portal fibrosis (F1) – 32.3 (29.8–35.5) ng/ml and 26.8 (25.55–37.1) ng/ml compared to 37.8 (35.8–43.5) ng/ml, respectively.

**Conclusions.** Serum level of 25-(OH) vitamin D does not affect the effectiveness of treatment of patients with HCV infection using direct antiviral drugs. In patients with HCV infection and cirrhosis of the liver, the concentration of 25-(OH) vitamin D is 1.96–1.67 times lower ( $P<0.05$ ) compared to the patients with minimal or significant liver fibrosis (F1–F2) and 1.38 times lower ( $P<0.05$ ) than in patients with severe fibrosis (F3).

**Key words:** HCV infection; vitamin D; fibrosis; treatment effectiveness..

### Відомості про авторів:

Живиця Дмитро Георгійович – д. мед. н., професор, Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», завідувач кафедри інфекційних хвороб; e-mail: dzmag@ukr.net; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0248-0995>

Царьова Олена Вікторівна – к. мед. н., Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», асистент кафедри інфекційних хвороб; e-mail: tsarova261070@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8414-0064>

### Information about the authors:

Zhyvytsia D. H. – MD, Professor, Head of the Infectious Diseases Department, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education of Ministry of Health of Ukraine"; e-mail: dzmag@ukr.net; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0248-0995>

Tsariova O. V. – PhD (Medicine), Assistant of the Infectious Diseases Department, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education of Ministry of Health of Ukraine"; e-mail: tsarova261070@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8414-0064>

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 10.08.2020 р.

О.П. Шевченко-Макаренко

## АНАЛІЗ РІВНЯ ЕКСПРЕСІЇ МІКРОРНК-29А У ХВОРИХ З РІЗНИМИ КЛІНІЧНИМИ ВАРІАНТАМИ ХРОНІЧНОЇ HCV-ІНФЕКЦІЇ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

*Мета роботи – провести аналіз базового рівня експресії мікроРНК-29а у хворих на хронічний гепатит С (ХГС) з 1-м генотипом HCV залежно від ступеня фіброзу печінки, наявності цирозу печінки, навантаження HCV, часу хвороби та інших чинників.*

**Пацієнти і методи.** Обстежено 74 пацієнти з 1-м генотипом хронічної HCV-інфекції віком ( $47,5 \pm 1,4$ ) років. Контрольну групу склали 11 здорових осіб з негативними маркерами до вірусних гепатитів віком ( $38,5 \pm 5,5$ ) років. За ступенем фіброзу за шкалою METAVIR хворі розподілились наступним чином, кількість (%): F1 – 25 (33,8), F2 – 21 (28,4), F3 – 11 (14,9), F4 – 17 (22,9). Серед хворих зі стадією фіброзу F4 лише 10 (58,8 %) хворих мали клінічні ознаки цирозу печінки та стадію цирозу печінки класу А за класифікацією Чайлд-П'ю. Рівень експресії мікроРНК-29а (синоніми: miR-29a, hsa-miRNA-29a) визначався двохетапним дослідженням згідно з протоколом виробника на базі відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, де після виділення тотальної РНК з плазми крові проводили зворотну транскрипцію методом кількісної ПЛР в реальному часі з використанням аналізу мікроРНК TaqMan® (Applied Biosystems, США). Статистична обробка і аналіз даних проводилися за допомогою програмного продукту Statistica v.6.1®.

**Результати та висновки.** Результати дослідження продемонстрували аберрантну гіперекспресію мікроРНК-29а у хворих на ХГС порівняно із здоровими особами: медіана рівня експресії miR-29a у всіх хворих у 20,6 разу перевищувала показник у здорових осіб та  $\text{Log}_{10}$  miR-29a в 4,9 разу вище відповідно ( $p < 0,001$ , U). Не виявлено достовірної різниці між рівнями експресії мікроРНК-29а у групі хворих залежно від статі ( $p = 0,940$ ), віку ( $p = 0,473$ ), терміну хвороби від моменту детекції HCV ( $p = 0,771$ ) та навантаження HCV ( $p = 0,505$ ). Визначено різницю ( $p = 0,002$ , H) рівня експресії мікроРНК-29а між хворими на ХГС з різним ступенем фіброзу та контрольною групою: F0-F1

( $p < 0,001$ ), F0-F2 ( $p = 0,007$ ), F0-F3 ( $p < 0,001$ ), F0-F4 ( $p = 0,027$ ). Середній рівень експресії miR-29 у хворих дозволяє ( $p < 0,001$ ) виключити початкові стадії фіброзу печінки у хворих на хронічну HCV-інфекцію та стати додатковим високоінформативним неінвазивним біо-маркером при диференціюванні між ранніми стадіями фіброзу печінки та розвиненим фіброзом печінки у хворих на ХГС. Рівень експресії мікроРНК-29а дозволяє диференціювати прогресування фіброзу та цирозу печінки у хворих і дає можливість швидко і чітко відокремлювати хворих на цироз печінки класу А за класифікацією Чайлд-П'ю ( $p = 0,025$ , H) для подальшого ефективного менеджменту і призначення відповідних схем противірусної терапії.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, HCV-інфекція, фіброз печінки, цироз печінки, мікроРНК-29а.

Захворюваність і поширеність ХГС та смертність від наслідків хронічної HCV-інфекції залишаються високими й продовжують зростати з року в рік, незважаючи на існуючу стратегію ВООЗ з елімінації вірусних гепатитів. Хронічна HCV-інфекція має ряд таких небажаних наслідків, як розвиток цирозу печінки (ЦП) або гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК), тому пошук нових регуляторних механізмів і запобігання їх розвитку є одним з напрямків сучасної гепатології [1, 2]. На швидкість розвитку ЦП та ГЦК у хворих на ХГС впливають різні фактори вірусу, хазяїна та зовнішнього середовища: вірусне навантаження та генотип HCV, вік і стать хворих, куріння, вживання алкоголю чи наркотичних речовин, ожиріння та ін. [3, 4].

Циркуючі мікроРНК – нещодавно відкритий клас малих молекул, які відіграють важливу роль у регуляції генів і міжклітинних взаємодіях, які раніше вважались «генетичним сміттям». Щодня відкривають все нові мікроРНК і вивчають в експерименті, на моделях та культурах клітин, але їх роль у хворих *in vivo* при різній патології ще мало досліджена. Останнім часом для різних мікроРНК було показано, що вони відіграють одну з

ключових ролей у регуляції процесів клітинного циклу, апоптозу, росту, інвазії, проліферації клітин при пухлинах різних локалізацій, відзначено їх безпосередню участь у формуванні імунної відповіді тощо [5]. МікроРНК більш високоспецифічні порівняно з профілем мРНК, що говорить про придатність малих молекул як високоінформативних біомаркерів при злоякісних пухлинах та інших захворюваннях. Також позитивним моментом на користь можливості використання мікроРНК як біомаркерів служать їх малий розмір і біологічні особливості, які забезпечують високу стабільність молекул, що підтверджено низкою досліджень. Більшість досліджень свідчить, що експресія мікроРНК відрізняється значною тканинною специфічністю. Доведено, що шляхом апоптозу елімуються трансформовані клітини при вірусній інфекції, канцерогенній дегенерації тощо [6].

Серед мікроРНК в дослідження була обрана мікроРНК-29а (синоніми: miR-29a, hsa-miRNA-29a) як молекула, відносно якої в літературі представлені дані, що доводять її значну роль при патології печінки, апоптозі та фіброзоутворенні. На експериментальних моделях було вивчено, що мікроРНК-29а пригнічує активацію зірчастих клітин печінки та зворотно контролює фіброз печінки [7]. Значний фіброз та ремоделювання тканин в печінці призводять до цирозу печінки, а ризик розвитку ГЦК посилюється з підвищенням стадії фіброзу печінки. Тому контроль фіброзу печінки є ключовим фактором запобігання ЦП. МікроРНК-29а обґрунтовано відіграють критичну роль при різних захворюваннях. Доведено, що мікроРНК-29а пригнічує канцерогенез та метастазування ГЦК, а зниження рівня експресії мікроРНК-29а у хворих може стати негативним предиктором канцерогенезу печінки [4]. МікроРНК-29 діє як антифіброгенний медіатор, перешкоджаючи взаємодії профіброгенних клітин за допомогою впливу на фактор росту тромбоцитів С (PDGF-C) та інсуліноподібний фактор росту (IGF-I). Таким чином, антифіброгенна дія miR-29 досягається шляхом пригнічення формування екстрацелюлярного матриксу та взаємодією з профіброгенними клітинами і сигнальними шляхами. Антифібротична дія мікроРНК-29а вивчалась на культурі клітин і лабораторних тваринах та, як перспективний напрямок, опрацьовується гіпотеза чи є hsa-miRNA-29a кандидатом для проведення лікування фіброзу печінки прямої дії з високим профілем безпеки для хворих [8]. Але ця тема ще вивчена недостатньо.

Нами вперше на українській когорті вивчався патерн експресії трьох мікроРНК у хворих на ХГС з 1-м генотипом HCV порівняно із здоровими особами, а саме, рівень експресії мікроРНК-29а, мікроРНК-122 та мікроРНК-196а, про що повідомлялось у наших попередніх роботах [9-12]. Наступним кроком є подальше опрацьову-

вання отриманих даних з рівня експресії мікроРНК-29а у хворих на ХГС залежно від різних чинників і клініко-лабораторних показників.

Мета роботи – провести аналіз базового рівня експресії мікроРНК-29а у хворих на ХГС з 1-м генотипом HCV залежно від ступеня фіброзу печінки, наявності цирозу печінки, навантаження HCV, терміну хвороби та інших чинників.

### Пацієнти і методи

Для вирішення поставлених завдань було проаналізовано результати клініко-лабораторних та інструментальних досліджень 74 хворих з 1-м генотипом хронічної HCV-інфекції. Вивчення гендерного складу визначило майже рівне співвідношення жінок і чоловіків – 36 (48,6 %) та 38 (51,4 %) відповідно. Вік хворих становив (47,5±1,4) років, межі віку коливалися від 18 до 70 років. Пацієнти перебували на лікуванні у гепатологічному відділенні «Міської клінічної лікарні №21 ім. проф. Є.Г. Попкової» ДМР» м. Дніпро та були обстежені відповідно до клінічних протоколів і біоетичних норм. У хворих визначалися генотип і навантаження HCV, рівень фіброзу печінки тощо. Рівень фіброзу встановлювали за допомогою неінвазивних методів, що відповідають оцінці ступеня фіброзу за шкалою METAVIR (компресійної еластографії печінки та/або Фібротесту™), додатково обчислювали інші неінвазивні тести (APRI, FIB4, GUCI, LOC та ін.) і порівнювали їх дані. Контрольну групу склали 11 здорових осіб з негативними маркерами до вірусних гепатитів, у тому числі чоловіків – 5 (45,5 %), жінок – 6 (54,5 %). Середній вік становив (38,5±5,5) років (з межами віку від 18 до 65 років). Обидві групи були статистично співрозмірними за статтю ( $p=0,715$  за критерієм  $\chi^2$ ) та віком пацієнтів ( $p=0,142$  t).

На початку було вивчено деякі демографічні показники у хворих на ХГС, потім було проведено аналіз клініко-анамнестичних даних, лабораторних та інструментальних досліджень. Середня тривалість захворювання з моменту детекції HCV та вперше встановленого діагнозу ХГС (Me) становила 4,0 роки (IQR: 2,0; 8,0) та в деяких випадках досягала 27 років. За ступенем фіброзу за шкалою METAVIR, хворі розподілились наступним чином, кількість (%): F1 – 25 (33,8), F2 – 21 (28,4), F3 – 11 (14,9), F4 – 17 (22,9).

Середня тривалість захворювання у хворих з F4 (Me) становила 5 (2,25; 10,5) років. Цих хворих було поділено на дві підгрупи: F4-a – 7 (41,2 %) осіб мали клініко-лабораторні ознаки хронічного гепатиту без системних проявів цирозу печінки (синдромів портальної гіпертензії (ПГ) та печінково-клітинної недостатності (ПКН)); та F4-b – 10 (58,8 %) хворих, які мали клініко-лабораторні ознаки цирозу печінки та стадію цирозу печінки клас А за класифікацією Чайлд-Пью та/або мали в анамнезі ознаки суб-/декомпенсації, а саме, спленомегалію з ознаками гіперспленізму

(носові кровотечі, тромбоцитопенію), портальну гіпертензію, керований асцит, початкові ознаки печінково-клітинної недостатності і печінкової енцефалопатії (безсоння уночі, зміна почерку), полінейропатії, астено-вегетативного синдрому та ін.

Вірусне навантаження РНК HCV (Me) серед усіх хворих на ХГС становило: 1 019 700 (IQR: 274 642; 2 090 000) МО/мл; 3 700 000 (IQR: 1 220 000; 6 887 840) коп./мл;  $\log_{10}$  РНК HCV 6,01 (IQR: 5,44; 6,32) МО/мл; 6,57 (IQR: 6,09; 6,84) коп./мл.

Для вивчення рівня експресії циркулюючої hsa-miRNA-29a використовувалося двохетапне дослідження згідно з протоколом виробника на базі відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ (директор – проф. А.А. Кришталь, завідувач відділу – проф. В.Є. Досенко). Спочатку тотальну РНК виділяли з плазми крові методом фенол-хлороформної екстракції. Потім, щоб оцінити рівень зрілих мікроРНК, виконували зворотну транскрипцію з набору мікроРНК TaqMan® (Applied Biosystems, США), як ендогенний контрольний ген використовували snRNA U6. Кількісну полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) в реальному часі проводили з використанням аналізу мікроРНК TaqMan® (Applied Biosystems, США): hsa-miR-29a та snRNA U6. Термічні цикли ампліфікації ПЛР були ідентичні виявленню pri-miRNA. Рівень miRNA розраховували за формулою  $(2^{-\Delta\Delta Ct})$ , де  $\Delta Ct$  – пороговий цикл ампліфікації, нормалізували до гену домашнього господарства (англ. housekeeping gene) U6 snRNA і представляли в умовних одиницях (ум. од.) [9-12].

Статистична обробка і аналіз даних проводилися за допомогою програмного продукту Statistica v.6.1®. Кількісні дані представлені у вигляді діапазону значень (мінімум-максимум), середнього арифметичного і його стандартної похибки ( $M \pm m$ ) при нормальному розподілі (критерій Шапіро-Уїлка), і як медіана (Me) та інтерквартильний розмах (IQR: Q25; Q75) – в інших випадках, 95 % довірчого інтер-

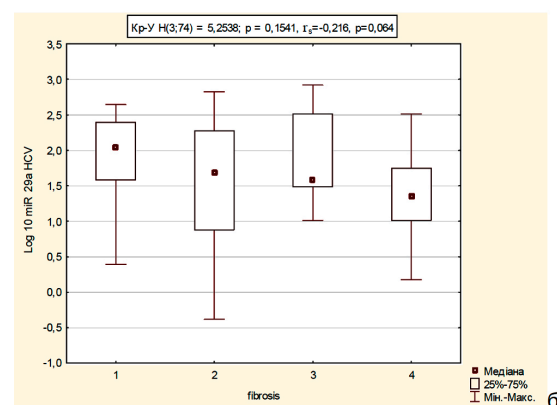
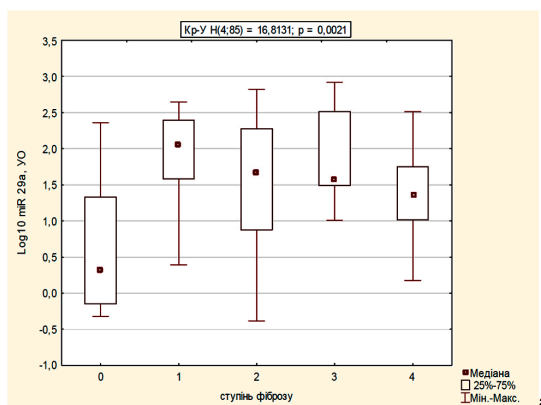
валу для середньої (95 % ДІ). Для порівняння середніх величин застосовувалися критерії Стьюдента (t), Манна-Уїтні (U), Краскела-Уоліса (H), Даннетта (D); для відносних величин – двосторонній точний критерій Фішера (FET) для таблиць спряженості 2x2 і критерій  $\chi^2$  Пірсона в інших випадках. Взаємозв'язок між ознаками оцінювався за коефіцієнтами рангової кореляції Спірмена ( $r_s$ ). Статистично значущим вважався рівень  $p < 0,05$ .

### Результати досліджень та їх обговорення

Нами було виявлено аберрантну гіперекспресію мікроРНК-29a у хворих на хронічний гепатит С порівняно із здоровими особами. А саме, медіана рівня експресії miR-29a у всіх хворих склала 44,59 (IQR: 12,50; 188,68) ум. од. і в 20,6 разу перевищувала показник у групі здорових осіб – 2,16 (IQR: 0,71; 21,54) ум. од. при  $p < 0,001$  за критерієм U. Медіани десяткових логарифмів показників ( $\log_{10}$  miR-29a, ум. од.) відповідно у хворих на ХГС та здорових осіб становили 1,65 (IQR: 1,10; 2,28) і 0,34 (IQR: -0,15; 1,33) ум. од., що демонструє в 4,9 разу перевищення показника у хворих порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ , U) [9].

Подальше вивчення рівня експресії мікроРНК-29a у різних групах пацієнтів з ХГС проводилось залежно від ступеня фіброзу печінки, навантаження HCV, терміну хвороби від моменту детекції HCV, вікових і гендерних ознак. Нами не було виявлено достовірної різниці між рівнями експресії мікроРНК-29a у групах хворих залежно від: статі ( $p = 0,940$ ), віку ( $p = 0,473$ ), терміну хвороби від моменту детекції HCV ( $p = 0,771$ ) та навантаження HCV ( $p = 0,505$ ).

Аналіз середнього рівня експресії miR-29a ( $\log_{10}$  miR-29a, ум. од.) у плазмі крові хворих на ХГС залежно від ступеня фіброзу печінки (F1, F2, F3, F4) та в контрольній групі (F0) представлено на малюнку 1.



Мал. 1. Діаграма розкиду для середнього рівня експресії miR-29a ( $\log_{10}$  miR-29a, ум. од.) у пацієнтів з ХГС порівняно з контрольною групою (1а) та залежно від ступеня фіброзу печінки (1б): вказано Me (IQR), відрізки мінімум-максимум, значення критерію Краскела-Уоліса (H), коефіцієнт кореляції Спірмена ( $r_s$ ), 0-4 ступінь фіброзу печінки (F0, F1, F2, F3, F4).



## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як видно з малюнка 1а, виявлена достовірна різниця ( $p=0,002$  за критерієм Н) рівня експресії мікроРНК-29а між хворими на ХГС з різним ступенем фіброзу та контрольною групою. Водночас відзначено тенденцію до зменшення показника  $\text{Log}_{10}$  miR-29а при збільшенні ступеня фіброзу печінки у хворих на ХГС (мал. 1б) –

$r_s=-0,216$ ,  $p=0,064$ , що потребує ретельної деталізації ознак всередині групи хворих на ХГС.

Більш докладно рівень експресії мікроРНК-29а в ум. од. та десяткових алгоритмах у хворих на ХГС з різним ступенем фіброзу та клінічними варіантами хронічної HCV-інфекції представлено у таблиці 1.

Таблиця 1

Рівень експресії мікроРНК-29а у хворих на хронічну HCV-інфекцію залежно від рівня фіброзу печінки та наявності цирозу печінки і у контрольній групі (F0)

Рівень фіброзу печінки	Кількість хворих (n)	miR-29a, ум. од.		Log <sub>10</sub> miR-29a, ум. од.		Різниця з контрольною групою (p)
		Me (Q25; Q75)	мінімум-максимум	Me (Q25; Q75)	мінімум-максимум	
F0 (контрольна група)	11	2,16 (0,71; 21,54)	0,48 – 226,52	0,34 (-0,15; 1,33)	-0,32 – 2,36	-
F1	25	112,84 (38,78; 259,81)	2,47 – 441,56	2,05 (1,59; 2,41)	0,39 – 2,64	<0,001
F2	21	48,20 (10,31; 188, 61)	0,41 – 666,68	1,68 (0,98; 2,28)	-0,38 – 2,82	0,007
F3	11	38,31 (34,90; 422,98)	10,25 – 827,35	1,58 (1,54; 2,60)	1,01 – 2,92	<0,001
F4, у т.ч.	17	22,40 (10,40; 83,27)	1,50 – 326,89	1,35 (1,02; 1,91)	0,18 – 2,51	0,027
- F4-a	7	92,33 (34,30; 297,00)	3,74 – 326,89	1,97 (1,54; 2,47)	0,57 – 2,51	0,002
- F4-b	10	10,91 (5,13; 22,40)	1,50 – 56,08	1,04 (0,71; 1,35)	0,18 – 1,75	0,247

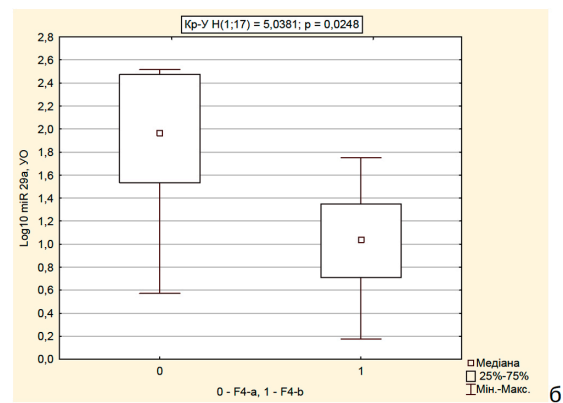
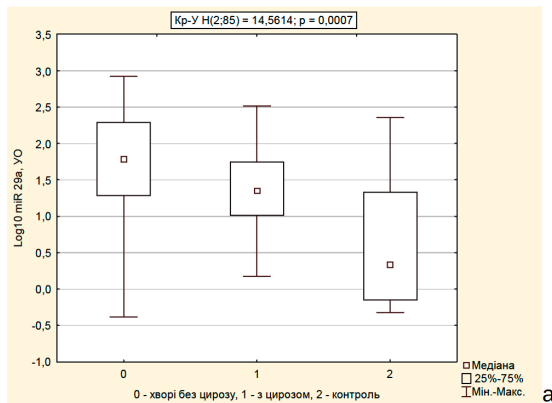
Примітка. Рівень значущості різниці з контрольною групою (p) розраховано за критерієм Даннетта (D).

Як видно з таблиці 1, при вивченні взаємозв'язків і різниці рівня експресії мікроРНК-29а між хворими з різним ступенем фіброзу та контрольною групою (F0) було визначено достовірні розбіжності (за критерієм D), а саме: F0-F1 ( $p<0,001$ ), F0-F2 ( $p=0,007$ ), F0-F3 ( $p<0,001$ ), F0-F4 ( $p=0,027$ ). При цьому якщо медіана середнього рівня експресії мікроРНК-29а ( $\text{Log}_{10}$  miR-29а) у хворих з фіброзом печінки 1-го ступеня (F1) перевищувала відповідний показник у здорових осіб в 6 разів, 2-го ступеня (F2) – в 4,9 разу, 3-го ступеня (F3) – в 4,6 разу, то у хворих на розвинений фіброз та цироз печінки з F4 ( $n=17$ ) середній показник  $\text{Log}_{10}$  miR-29а становив 1,35 (1,02; 1,91) ум. од., відрізняючись від показників контрольної групи в 4 рази при  $p=0,027$ .

Найбільш інформативні дані отримані між хворими на ХГС без ознак цирозу печінки та хворими, які мали клінічно стадію цирозу печінки класу А за класифікацією Чайлд-П'ю (підгрупа F4-b,  $n=10$ ) (мал. 2).

Як видно з таблиці 1 та малюнку 2, медіана (Me (IQR)) рівня експресії miR-29а у хворих на цироз печінки класу А за класифікацією Чайлд-П'ю (група F4-b) становила

10,91 (5,13; 22,40) ум. од.,  $\text{Log}_{10}$  miR-29а – 1,04 (0,71; 1,35) ум. од., в той час як відповідні показники у групі хворих на ХГС без клінічних ознак цирозу печінки (групи F1, F2, F3, F4-a) становили 61,83 (23,94; 221,65) ум. од. і 1,79 (1,37; 2,34) при  $p=0,004$  за критерієм U. Це може стати додатковим біомаркером при диференціюванні стадій між початковим фіброзом печінки та цирозом печінки у хворих на ХГС. Такі ж тенденції щодо достовірної різниці між рівнем експресії мікроРНК-29а та наявністю цирозу печінки відзначено у хворих на хронічну HCV-інфекцію з фіброзом F4 у групах F4-a та F4-b ( $p=0,025$ , Н, U) (мал. 2б). Адже рівень фіброзу печінки, як зазначалось раніше, встановлювали за допомогою неінвазивних методів, що відповідають оцінці ступеню фіброзу за шкалою METAVIR і за допомогою визначення рівнів експресії мікроРНК-29а у хворих на хронічну HCV-інфекцію з фіброзом F4. Можна припустити що miR-29а є чутливішим тестом для стратифікації наявності у хворого ознак прогресування фіброзу у компенсований чи субкомпенсований цироз печінки з клінічними ознаками портальної гіпертензії тощо.



Мал. 2. Діаграма розкиду для середнього рівня експресії miR-29a ( $\text{Log}_{10}$  miR-29a, ум. од.) у плазмі крові пацієнтів з ХГС: 3а – за наявності цирозу печінки і в контрольній групі, де 0 – усі хворі без цирозу печінки (групи F1, F2, F3 та група F4-a) ( $n=64$ ), 1 – хворі з наявним цирозом печінки клас А за класифікацією Чайлд-П'ю ( $n=10$ ), 2 – контрольна група ( $n=11$ ); 3б – хворі з F4 фіброзом без клінічних ознак цирозу печінки ( $n=7$ ) та за наявності цирозу печінки клас А за класифікацією Чайлд-П'ю ( $n=10$ ): вказано Ме (IQR), відрізки мінімум-максимум, де 0 – група F4-a, 1 – група F4-b.

Таким чином, у хворих на ЦП, асоційований з HCV, рівень експресії  $\text{Log}_{10}$  miR-29a значно знижувався порівняно з показниками у хворих на ХГС без цирозу печінки ( $p<0,05$ ), та наближався до показників контрольної групи ( $p>0,05$ ). Водночас перевищення рівня експресії  $\text{Log}_{10}$  miR-29a у хворих на хронічну HCV-інфекцію з фіброзом F1 показників у контрольній групі у 6 разів дозволяє з високим ступенем достовірності ( $p<0,001$ ) визначати початкові стадії фіброзу печінки у хворих і диференціювати прогресування фіброзу та цирозу печінки, визначеними іншими неінвазивними методами та тестами, і надає можливість швидко й чітко відокремлювати хворих на цироз печінки класу А за класифікацією Чайлд-П'ю ( $p=0,025$ , Н) для подальшого ефективного менеджменту і призначення відповідних схем противірусної терапії [3].

Зіставляючи дані інших досліджень [4, 6], зниження рівня експресії мікроРНК-29а у хворих на ХГС може стати несприятливою прогностичною ознакою подальшого розвитку канцерогенезу печінки і потребує подальшого вивчення.

Все вищенаведене робить мікроРНК-29а новим доступним високоінформативним неінвазивним біомаркером, який може широко застосовуватись у лабораторній та клінічній практиці для точнішої діагностики при хронічній HCV-інфекції і раннього визначення початкового фіброзу печінки. Зазначений тест може бути додатковим критерієм при диференційній діагностиці з розвинутою стадією фіброзу чи цирозу печінки, оскільки не потребує додаткового устаткування та навчання персоналу, адже визначення рівнів мікроРНК проводять методом ПЛР, який вже є більш-менш доступним та високочутливим тестом.

## Висновки

1. Вперше на українській когорті досліджено рівень експресії мікроРНК-29а у хворих на хронічний гепатит С з першим генотипом HCV та виявлено її аберрантну гіперекспресію порівняно зі здоровими особами: медіана рівня експресії miR-29a у всіх хворих у 20,6 разу перевищувала показник у здорових осіб та  $\text{Log}_{10}$  miR-29a був в 4,9 разу вище відповідно ( $p<0,001$ , U).

2. Більшість загальних і клініко-лабораторних даних не впливає на рівень експресії мікроРНК-29а у хворих на ХГС, а саме, не залежить від статі ( $p=0,940$ ), віку ( $p=0,473$ ), терміну хвороби від моменту детекції HCV ( $p=0,771$ ) та вірусного навантаження HCV ( $p=0,505$ ).

3. Виявлена достовірна різниця ( $p=0,002$ , Н) рівня експресії мікроРНК-29а між хворими на ХГС з різним ступенем фіброзу та у контрольній групі. Середній рівень експресії  $\text{Log}_{10}$  miR-29a у хворих на ХГС з фіброзом F1 у 6 разів перевищував показники здорових осіб, що дозволяє достовірно ( $p<0,001$ ) виключити початкові стадії фіброзу печінки у хворих на хронічну HCV-інфекцію та стати додатковим високоінформативним неінвазивним біомаркером при диференціюванні стадій фіброзу печінки.

4. Рівень експресії мікроРНК-29а дозволяє диференціювати прогресування фіброзу та цирозу печінки у хворих на хронічну HCV-інфекцію з фіброзом F4, визначеними іншими неінвазивними методами та тестами, і дає можливість швидко й чітко відокремлювати хворих на цироз печінки класу А за класифікацією Чайлд-П'ю ( $p=0,025$ , Н) для подальшого ефективного менеджменту і призначення відповідних схем противірусної терапії.

## Література

- World Health Organization. Progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections 2019. Accountability for the global health sector strategies, 2016-2021 // Geneva: World Health Organization. – 2019 (WHO/CDS/HIV/19.7). – 48 p. URL : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/324797/WHO-CDS-HIV-19.7-eng.pdf?ua=1>.
- Шевченко-Макаренко О.П. Прогноз розвитку епідемічного процесу гепатиту С на 2018–2020 роки в Дніпропетровському регіоні та Україні / О.П. Шевченко-Макаренко // Інфекційні хвороби. – 2018. – № 2. – С. 28-35. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2018.2.9031>
- EASL recommendations on treatment of hepatitis C // Journal of Hepatology. – 2018. – Vol. 69(2). – P. 461-511. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>. URL : <https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/HepC-English-report.pdf>.
- MiR-29a suppresses the growth and metastasis of hepatocellular carcinoma through IFITM3 / Y. Liang, E. Li, J. Min [et al.] // Oncology Reports. – 2018. – Vol. 40, N 6. – P. 3261-3272. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6745>.
- Circulating liver-specific microRNAs as noninvasive diagnostic biomarkers of hepatic diseases in human / G. Musaddaq, N. Shahzad, M. A. Ashraf, M. I. Arshad // Biomarkers. – 2019. – Vol. 24, N 2. – P. 103-109. URL : DOI: <https://doi.org/10.1080/1354750X.2018.1528631>. Epub 2018 Oct 23. PMID: 30252499.
- MikroRNS-ek a hepatocarcinogenesisben [MicroRNAs in hepatocarcinogenesis] / G. Lendvai, A. Kiss, I. Kovalszky, Z. Schaff // Orv. Hetil. – 2012. – Vol. 53, N 25. – P. 978-989. DOI:10.1556/OH.2012.29387.
- MiR-29a assists in preventing the activation of human stellate cells and promotes recovery from liver fibrosis in mice / Y. Matsumoto, S. Itami, M. Kuroda [et al.] // Molecular Therapy. – 2016. – Vol. 24(10). – P. 1848-1859. DOI: <https://doi.org/10.1038/mt.2016.127>.
- MicroRNA-29: a crucial player in fibrotic disease / Z. Deng, Y. He, X. Yang [et al.] // Molecular Diagnosis & Therapy. – 2017. – Vol. 21 (3). – P. 285-294.
- Шевченко-Макаренко О.П. Уровень экспресии микроРНК-29а у больных хроническим вирусным гепатитом С / О.П. Шевченко-Макаренко // Клиническая инфектология и паразитология. – 2019. – Т.8, № 2. – С. 229-235.
- Шостакович-Корецька Л.Р. Базовий рівень експресії мікроРНК-196а у хворих на хронічний вірусний гепатит С з першим генотипом HCV / Л.Р. Шостакович-Корецька, О.П. Шевченко-Макаренко, Т.Ю. Лаликова-Бригинська // Гепатологія. – 2019. – № 2(44). – С. 35-44. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/gepat\\_2019\\_2\\_7](http://nbuv.gov.ua/UJRN/gepat_2019_2_7)
- МікроРНК-122 як біологічний маркер хронічного вірусного гепатиту С / О.П. Шевченко-Макаренко, Л.Р. Шостакович-Корецька, В.Є. Досенко, Т.І. Древицька // Міжнародний медичний журнал. – 2020. – Т. 26, № 1(101). – С. 72-75. DOI: <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2020-1-16>
- Shostakovych-Koretskaya, L. The level of expression of miR-196a in patients with chronic viral hepatitis C with the first genotype of HCV according to previous experience of antiviral therapy / L. Shostakovych-Koretskaya, O. Shevchenko-Makarenko, T. Lapikova-Bryhynska // Медичні перспективи. – 2020. – Вип. 25, № 2. – С. 130-137. – Access mode : DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.2.206387>

## References

- World Health Organization. (2019). Progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections 2019: accountability for the global health sector strategies, 2016-2021 (N WHO/CDS/HIV/19.7). *World Health Organization*. Retrieved from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/324797/WHO-CDS-HIV-19.7-eng.pdf?ua=1>.
- Shevchenko-Makarenko, O. (2018). Prognosis of development of hepatitis C epidemic process in 2018-2020 in the Dnipropetrovsk region and Ukraine. *Infektsiini khvoroby – Infectious Diseases*, (2), 28-35. Retrieved from: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2018.2.9031> [in Ukrainian].
- Pawlotsky, J.M., Negro, F., Aghemo, A., Berenguer, M., Dalgard, O., Dusheiko, G., ... & Wedemeyer, H. (2018). EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J. Hepatol.*, 69 (2), 461-511. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>. Retrieved from: <https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/HepC-English-report.pdf>.
- Liang, Y., Li, E., Min, J., Gong, C., Gao, J., Ai, J., Liao, W., & Wu, L. (2018). miR-29a suppresses the growth and metastasis of hepatocellular carcinoma through IFITM3. *Oncology Reports*, 40 (6), 3261-3272. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6745>.
- Musaddaq, G., Shahzad, N., Ashraf, M. A., & Arshad, M. I. (2019). Circulating liver-specific microRNAs as noninvasive diagnostic biomarkers of hepatic diseases in human. *Biomarkers: Biochemical Indicators of Exposure, Response, and Susceptibility to Chemicals*, 24 (2), 103-109. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2018.1528631> Epub 2018 Oct 23. PMID: 30252499.
- Lendvai, G., Kiss, A., Kovalszky, I., & Schaff, Z. (2012). MikroRNS-ek a hepatocarcinogenesisben [MicroRNAs in hepatocarcinogenesis]. *Orv. Hetil.*, 153 (25), 978-989. DOI:10.1556/OH.2012.29387.
- Matsumoto, Y., Itami, S., Kuroda, M., Yoshizato, K., Kawada, N., & Murakami, Y. (2016). MiR-29a assists in preventing the activation of human stellate cells and promotes recovery from liver fibrosis in mice. *Molecular Therapy*, 24 (10), 1848-1859. DOI: <https://doi.org/10.1038/mt.2016.127>.
- Deng, Z., He, Y., Yang, X., Shi, H., Shi, A., Lu, L., & He, L. (2017). MicroRNA-29: a crucial player in fibrotic disease. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 21 (3), 285-294.
- Shevchenko-Makarenko, O. (2019). The expression level of miRNA-29a in patients with chronic viral hepatitis C. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya – Clinical Infectology and Parasitology*, 8 (2), 229-235.
- Shostakovych-Koretska, L.R., Shevchenko-Makarenko, O., & Lapikova-Bryhynska, T.Yu. (2019). Baseline level of miRNA-196a expression in patients with chronic viral hepatitis C with the first HCV genotype. *Hepatolohiya – Hepatology*, 2(44), 35-44. Retrieved from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/gepat\\_2019\\_2\\_7](http://nbuv.gov.ua/UJRN/gepat_2019_2_7) [in Ukrainian].
- Shevchenko-Makarenko, O., Shostakovych-Koretska, L., Dosenko, V., & Drevytska, T. (2020). MicroRNA-122 as a biological marker of chronic viral hepatitis C. *Mizhnarodnyi medychnyi zhurnal – International Medical Journal*, 26 (1(101)), 72-75. DOI: <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2020-1-16>

org/10.37436/2308-5274-2020-1-16. Retrieved from: <http://www.imj.kh.ua/archive/2020/1/16> [in Ukrainian].

12. Shostakovych-Koretskaya, L., Shevchenko-Makarenko, O., & Lapikova-Bryhinska, T. (2020). The level of expression of miR-

196a in patients with chronic viral hepatitis C with the first genotype of HCV according to previous experience of antiviral therapy. *Medycni Perspektyvy – Medical Perspectives*, 25 (2), 130-137. DOI: <http://dx.doi.org/10.26641/2307-0404.2020.2.206387>.

## ANALYSIS OF THE EXPRESSION LEVEL OF MICRORNA-29A IN PATIENTS WITH DIFFERENT CLINICAL VARIANTS OF CHRONIC HCV-INFECTION

O.P. Shevchenko-Makarenko

Dnipropetrovsk State Medical Academy

**SUMMARY.** *The purpose* of the work was to analyze the baseline level of microRNA-29a expression in patients with chronic viral hepatitis C with genotype 1 of HCV, depending on the degree of liver fibrosis, the presence of cirrhosis, viral load of HCV, the duration of the disease, and other factors.

**Patients and methods:** The study examined 74 patients with genotype 1 of chronic HCV infection with a mean age of (47.5±1.4) years. The control group consisted of 11 healthy individuals with negative markers for viral hepatitis, mean age (38.5±5.5) years. According to the degree of fibrosis on the METAVIR scale, patients were distributed as follows, number (%): F1 – 25 (33.8), F2 – 21 (28.4), F3 – 11 (14.9), F4 – 17 (22.9). Moreover, among patients with stage F4 fibrosis, only 10 (58.8 %) patients had clinical signs of liver cirrhosis and stage A liver cirrhosis according to the Child-Pugh classification. The expression level of microRNA-29a (synonyms: miR-29a, hsa-miRNA-29a) was determined by a two-stage study according to the manufacturer's protocol based on the Department of General and Molecular Pathophysiology of the Institute of Physiology, O.O. Bohomolets of the National Academy of Sciences of Ukraine, where after isolation of total RNA from blood plasma, reverse transcription was performed by quantitative real-time PCR using TaqMan® microRNA analysis (Applied Biosystems, USA). Statistical processing and analysis of data were performed using the software product Statistica v.6.1®.

**Results and conclusions.** The results of the study showed that aberrant hyperexpression of microRNA-29a was detected in patients with chronic viral hepatitis C compared to healthy individuals: the median level of miR-29a expression in all patients was 20.6 times higher than in the group of healthy individuals and Log10

miR-29a in 4.9 times higher, respectively ( $p < 0.001$ , U). We have not found significant difference expression level of microRNA-29a in patients according to gender ( $p = 0.940$ ), age ( $p = 0.473$ ), duration of the disease from the time of detection of HCV ( $p = 0.771$ ) and viral load HCV ( $p = 0.505$ ). A significant difference ( $p = 0.002$ , H) in the expression level of microRNA-29a between patients with chronic HCV infection with varying degrees of fibrosis and in the control group: F0-F1 ( $p < 0.001$ ), F0-F2 ( $p = 0.007$ ), F0-F3 ( $p < 0.001$ ), F0-F4 ( $p = 0.027$ ). The mean level of miR-29 expression in patients can significantly ( $p < 0.001$ ) exclude the initial stages of liver fibrosis in patients with chronic HCV infection and become an additional highly informative noninvasive biomarker in differentiating between early stages of liver fibrosis and advanced liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis C. The level of miRNA-29a expression allows to differentiate the progression of liver fibrosis and cirrhosis in patients and allows to quickly and clearly separate patients with cirrhosis of class A liver according to Child-Pugh classification ( $p = 0.025$ , H) for further effective management and appropriate antiviral therapy regimens.

**Key words:** chronic hepatitis C; HCV infection; liver fibrosis; liver cirrhosis; microRNA-29a.

### Відомості про автора:

Шевченко-Макаренко Ольга Петрівна – к. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»; e-mail: [dsmainfect@ukr.net](mailto:dsmainfect@ukr.net); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8859-6229>

### Information about the author:

Shevchenko-Makarenko O. P. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine"; e-mail: [dsmainfect@ukr.net](mailto:dsmainfect@ukr.net); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8859-6229>

Конфлікт інтересів: немає.

Author has no conflict of interest to declare.

Отримано 22.08.2020 р.

В.Д. Москалюк, Ю.І. Бойко, Ю.О. Рандюк, І.В. Баланюк

## КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

**Мета роботи** – встановити частоту та особливості порушень когнітивних функцій у хворих на ВІЛ-інфекцію.

**Пацієнти і методи.** Обстежено 116 хворих на ВІЛ-інфекцію у різних клінічних стадіях недуги. Усім пацієнтам здійснювали нейропсихологічне дослідження, що включало тестування з використанням ряду шкал і тестів. Перед проведенням нейропсихологічного тестування усім досліджуваним пропонувалися опитувачі для оцінки наявності та вираженості депресивних симптомів (шкала депресії Бека – Beck A. T. et al., 1961) і оцінки рівня ситуативної (реактивної) тривожності (тест Спілбергера-Ханіна, 1976). Акцентацію характеру визначали за тестом Леонгарда К.; особові особливості – за багатофакторним опитувальником Кеттелла Р.Б. (1949).

Групу контролю, цілком порівнювану за віком і статтю з досліджуваною групою, склали 39 практично здорових добровольців.

**Результати та висновки.** Клінічні ознаки ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС у вигляді помірного зниження нейрокогнітивних функцій виявляються у 22,4 % хворих на ВІЛ-інфекцію, причому з наростанням ступеня імунодефіциту кількість осіб з легкими когнітивними порушеннями зростає.

ВІЛ-інфекція є причиною мінімальної вогнищевої неврологічної симптоматики у вигляді симптомів орального автоматизму і вестибулярно-атактичних розладів ( $P < 0,05-0,001$ ).

Практично у кожного другого пацієнта з легкими когнітивними порушеннями виявляється вестибуло-церебральний синдром, рідше – пірамідний синдром і ще рідше – екстрапірамідний синдром. Порівняно зі здоровими особами різниця у частоті усіх зазначених неврологічних симптомів статистично вагома –  $P < 0,05-0,001$ .

Оцінка порушень вищих коркових функцій у I-II клінічних стадіях ВІЛ-інфекції засвідчила переважні зміни в соматосенсорному гнозисі, пам'яті, увазі, значущі зміни в динамічному праксисі. ВІЛ-інфіковані у III-IV клінічних стадіях порівняно з контрольною групою практично завжди поступаються у здатності зосеред-

жувати увагу, в зоровому, соматосенсорному, слуховому гнозисі, динамічному праксисі, здатності писати, читати, запам'ятовувати передусім ряди цифр, рахувати, а також в інтелекті ( $P < 0,05-0,001$ ).

У III-IV клінічних стадіях ВІЛ інфекції більшість пацієнтів перебувала у стані субдепресії, що супроводжувалася високим рівнем тривожності (порівняно з умовно здоровими особами  $P < 0,001$ ).

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, психологічне тестування, когнітивні розлади.

Відомо, що у ВІЛ-інфікованих пацієнтів спостерігаються порушення когнітивних функцій (пам'ять, інтелект, навчання), розлади свідомості та уваги, емоційні й поведінкові розлади аж до тяжкого ураження ЦНС – ВІЛ-асоційованої деменції [1-3].

Когнітивні функції мозку – це здатність розуміти, пізнавати, вивчати, усвідомлювати, сприймати і переробляти зовнішню інформацію. Це функція центральної нервової системи – вища нервова діяльність, без якої втрачається особистість людини. Гнозис – сприйняття інформації та її обробка, мнестичні функції – це пам'ять, праксис і мова – це передача інформації. При зниженні зазначених мнестико-інтелектуальних функцій (з урахуванням початкового рівня) говорять про когнітивні порушення, когнітивний дефіцит. Порушення когнітивних функцій є одним з найчастіших неврологічних симптомів.

У МКХ-10 як самостійна діагностична одиниця розглядається помірне порушення пізнавальної функції органічного генезу (F06.70), що характеризується зниженням пам'яті, трудностю навчання, зниженою здатністю концентруватися на виконанні якого-небудь завдання на тривалий час.

Когнітивні порушення, пов'язані з ВІЛ, були визнані ще з перших днів виникнення епідемії. Повідомлялося, що у 15 % хворих зі СНІДом є спільні ознаки ВІЛ-асоційованої деменції (ВАД). З успішним введенням у практику антиретровірусної терапії (АРТ) ВАД стала реєструватися помітно менше, але почали привертати увагу легкі форми когнітивних розладів, що у 50 % випадків впливають на людей, які живуть з ВІЛ. Наразі незрозуміло, чи призводить ВІЛ-інфекція до прискоре-

ного або передчасного старіння, але, враховуючи, що люди з позитивним ВІЛ-статусом старіють, кількість ЛЖВ із симптомами нейрокогнітивних розладів, ймовірно, зростає [4].

Клінічні прояви когнітивних порушень можуть реєструватися у 50-70 % хворих, а у 45 % осіб можуть бути єдиними і первинними. Виділення вірусу з ліквору можливе практично на всіх етапах захворювання, незалежно від імунного та клінічного статусу хворого [5].

В умовах сьогодення всі ВІЛ-обумовлені ураження ЦНС об'єднують під загальною назвою «ВІЛ-асоційовані нейрокогнітивні розлади (ВАНР, HIV-associated neurocognitive disorders – HAND)».

Мета роботи – встановити частоту та особливості порушень когнітивних функцій у хворих на ВІЛ-інфекцію при різних клінічних стадіях імунodefіциту.

### Пацієнти і методи

У дослідженні взяли участь 116 ВІЛ-інфікованих осіб (табл. 1). Усім хворим здійснювали нейропсихологічне дослідження, що включало тестування з використанням ряду шкал і тестів. Оскільки нині немає загальноприйнятого

набору нейропсихологічних тестів для діагностики помірно когнітивної дисфункції, то були обрані формалізовані скринінгові методики з кількісною оцінкою отриманих результатів, що дозволяють оцінити основні когнітивні функції (пам'ять, увагу, мову, зорово-просторові функції і регуляцію довільної діяльності). Перед проведенням нейропсихологічного тестування усім хворим пропонувалися опитувачі для оцінки наявності та вираженості депресивних симптомів (шкала депресії Бека – Beck A. T. et al., 1961) і оцінки рівня ситуативної (реактивної) тривожності (тест Спілбергера-Ханіна, 1976). Акцентуацію характеру визначали за тестом Леонгарда К.; особові особливості – за багатофакторним опитувальником Кеттелла Р.Б. (1949).

Враховуючи недостатню кількість хворих, а також загальну подібність часу ВІЛ-інфікування та клінічної симптоматики у межах I-II і III-IV клінічних стадій імунodefіциту, для аналізу нейропсихологічних особливостей ураження головного мозку при різних клінічних стадіях ВІЛ-інфекції усі пацієнти основної групи були розділені на дві підгрупи – ВІЛ-інфіковані у I-II, а також у III-IV клінічних стадіях імунodefіциту.

Таблиця 1

Загальна характеристика ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які взяли участь у дослідженні (n=116)

Показник		Значення
Середній вік (роки)		34,5 (18-60)
Середня тривалість захворювання (роки)		6,3 (0,5-15)
Число пацієнтів з помірним зниженням нейрокогнітивних функцій при психологічному тестуванні		26 (22,4 %)
Стать	чоловіки	73 (62,9 %)
	жінки	43 (37,1 %)
Клінічна стадія ВІЛ-інфекції	I	5 (4,3 %)
	II	3 (2,6 %)
	III	12 (10,3 %)
	IV	96 (82,8 %)
Досвід прийому АРВП	Ніколи раніше не приймали	87 (75,0 %)
	Приймали раніше	11 (9,5 %)
	Розпочали прийом (до 6 міс.)	11 (9,5 %)
	Тривало отримують АРВП (більше 6 міс.)	7 (6,0 %)

Групу контролю склали 39 практично здорових добровольців, середній вік яких становив (33,8±5,5) року, з них 23 (59,0 %) чоловіків і 16 (41,0 %) жінок. Контрольна група, цілком порівнювана за віком і статтю з досліджуваною групою, була відібрана після проведення спеціального анкетування, в якому враховували дані клінічного огляду, а також відомості з амбулаторних карт і результати анамнезу, згідно з критеріями ВООЗ «Про здоров'я». Були запропоновані такі ж тести, як і ВІЛ-інфікованим пацієнтам.

Обстеження проводили дворазово з метою отримання точніших результатів, враховуючи можливість наявності вікових порушень зору, слуху, а також функціональні порушення – зовнішні перешкоди, приховане небажання тестуватися, фізіологічну втому.

Здійснювали стандартний аналіз скарг, вивчення анамнезу, досліджували неврологічний, патопсихологічний і нейропсихологічний статус, оцінювали інструментальні методи обстеження. Досліджували симптомокомплекс за-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

хворювання з урахуванням виявлення клінічних особливостей. Виявлення у пацієнтів неврологічної симптоматики дозволило провести розподіл на синдроми: вестибуло-церебральний, пірамідний, екстрапірамідний.

Оцінювали психічний стан [6] за допомогою мінімальної оцінки психічного статусу (MMSE). Згідно з даними В. В. Захарова, Н. Н. Яхно (2005) [7], наявність 28-30 балів характеризує відсутність когнітивних порушень або легкі когнітивні порушення, 25-27 балів – помірні когнітивні порушення. У це дослідження були включені пацієнти, які мали за шкалою MMSE (26,52±0,64) балу. ВІЛ-інфікованим пацієнтам з наявністю легких когнітивних порушень здійснювали нейропсихологічне обстеження [8] для оцінки стану вищих коркових функцій та емоційно-особистісної сфери з урахуванням використовуваних методів і схем [9].

### Результати досліджень та їх обговорення

Незалежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції, пацієнти скаржилися на погіршення пам'яті. При ретельнішому розпитуванні було виявлено, що під погіршенням пам'яті хворі розуміли власне забудькуватість, неухважність, труднощі підбору слів при розмові, стомлюваність, зниження працездатності. Також ВІЛ-інфікованих турбували

біль голови, запаморочення несистемного характеру (порівняно з контрольною групою за усіма зазначеними клінічними критеріями різниця статистично достовірна –  $P<0,05-0,001$ , табл. 2).

При дослідженні неврологічного статусу виявляли мінімальну вогнищеву неврологічну симптоматику у вигляді симптомів орального автоматизму і вестибулярно-атактичних розладів (нестійкість у позі Ромберга, неточність при виконанні координаторних проб) – порівняно з контрольною групою за усіма зазначеними неврологічними симптомами різниця статистично вагома –  $P<0,05$  і  $P<0,001$  відповідно, табл. 2).

Усі ВІЛ-інфіковані із зазначеною в таблиці неврологічною симптоматикою в анамнезі не мали жодних органічних захворювань, тобто причиною нейропатії була саме ВІЛ-інфекція. Передусім привертає увагу те, що з наростанням ступеня імунодефіциту кількість осіб з легкими когнітивними порушеннями зростає. Так, у I-II клінічних стадіях ВІЛ-інфекції лише 2 пацієнти мали зазначену неврологічну симптоматику: двобічну гіперрефлексію і динамічну атаксію. В однієї особи був встановлений ще м'язовий гіпертонус і статико-локомоторна атаксія.

Таблиця 2

Скарги і вогнищеві неврологічні симптоми в обстежених хворих на ВІЛ-інфекцію і серед умовно здорових людей

Клінічний критерій	ВІЛ-інфіковані у клінічній стадії			Контрольна група (умовно здорові, n=39)	
	I-II (n=2)	III-IV (n=24)		абс. число	M%±m%
	абс. число	абс. число	M%±m%		
Погіршення пам'яті	1	16	66,7±9,6*	8	20,5±6,5
Неухважність	1	15	62,5±9,9*	10	25,6±7,0
Труднощі підбору слів при розмові	0	16	66,7±9,6*	5	12,8±5,3
Підвищена стомлюваність і зниження працездатності	1	22	91,7±5,6*	4	10,3±4,9
Біль голови	0	13	54,2±10,2*	6	15,4±5,8
Запаморочення несистемного характеру	0	9	37,5±9,9*	2	5,1±3,5
Шум у голові	0	2	8,3±5,6	0	0,0±0,0
Симптоми орального автоматизму	1	10	41,7±10,1*	7	17,9±6,1
Вестибулярно-атактичні розлади	1	16	66,7±9,6*	3	7,7±4,3
М'язовий гіпертонус	1	4	16,7±7,6*	0	0,0±0,0
Двобічна гіперрефлексія	2	11	45,8±10,2*	3	7,7±4,3
Анізорефлексія	0	3	12,5±6,8	0	0,0±0,0
М'язова ригідність	0	4	16,7±7,6*	0	0,0±0,0
Тремор	0	1	4,2±4,1	0	0,0±0,0
Горизонтальний ністагм	0	8	33,3±9,6*	0	0,0±0,0
Статико-локомоторна атаксія	1	21	87,5±6,8*	0	0,0±0,0
Динамічна атаксія	2	11	45,8±10,2*	1	2,6±2,5

Примітка (тут і далі). \* – достовірна ( $P<0,05-0,001$ ) різниця порівняно з контрольною групою.

Отримані нами дані суперечать відомостям інших дослідників. Так, за допомогою спеціальних скринінгових методів для визначення наявності когнітивних порушень серед пацієнтів із ВІЛ Л. Р. Шостакович-Корецька виявила, що немає вірогідного зв'язку між ступенем когнітивних порушень та стадією ВІЛ-інфекції. Аналізуючи зв'язки показників CD4<sup>+</sup> та навантаження ВІЛ зі ступенем когнітивних розладів, доведено наявність вірогідного зв'язку лише з вірусним навантаженням. Також, спираючись на це дослідження, визначено, що зменшення частоти цих розладів корелювало із тривалістю АРТ [10], незалежно від вірусного навантаження [11]. Припускаємо, що зазначену розбіжність можна пояснити тим фактом, що у досліджуваних нами хворих спостерігалася пряма кореляція між навантаженням ВІЛ і клінічною стадією імунодефіциту, оскільки абсолютна більшість пацієнтів була неприхильна до АРТ.

Неврологічні симптоми, представлені горизонтальним ністагмом, статико-локомоторною атаксією, динамічною атаксією, дозволили виділити вестибуло-церебральний синдром, який виявляли найчастіше – практично у кожного другого пацієнта з легкими когнітивними порушеннями. Дещо рідше реєстрували симптоми, представлені м'язовим гіпертонусом, двобічною гіперрефлексією, анізорефлексією, що вкладаються у пірамідний синдром. У найменшій кількості хворих діагностували екстрапірамідний синдром, який був представлений м'язовою ригідністю, а також тремором. Порівняно з контрольною групою за усіма зазначеними неврологічними симптомами різниця статистично вагома –  $P < 0,05-0,001$  (табл. 2).

При поглибленні імунодефіциту (III-IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції) пацієнти частіше скаржилися на неухвильність (точний критерій Фішера,  $P = 0,043$ ), труднощі підбору слів у розмові (точний критерій Фішера,  $P = 0,025$ ). Також у зазначених осіб виявляли значнішу мінімальну вогнищеву неврологічну симптоматику у вигляді вестибулярно-атактичних розладів (точний критерій Фішера,  $P = 0,019$ ).

Встановили, що у 26 пацієнтів (22,4 %) при психологічному тестуванні були виявлені клінічні ознаки ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС у вигляді помірного зниження нейрокогнітивних функцій.

Відсутність скарг, що привертають увагу з боку оточення, відсутність помітних труднощів у повсякденному житті і складних видах інтелектуальної активності дозволили трактувати зазначений нейропсихологічний стан як легке когнітивне порушення.

Порівняльні дані, що характеризують зміни у сферах вищої коркової діяльності у пацієнтів, представлені в таблиці 3.

Проведені дослідження здорових добровольців виявили наявність змін: уваги (тест вибірковості успішно пройшли (64,1±7,7), а концентрувати увагу могли (66,7±7,5) % таких осіб); зорового гнозису (з першого разу портрети впізнавали (76,9±6,7), а пробу рук виконували (92,3±4,3) %); пам'яті (пробу трійки виконували (89,7±4,9), а ряди цифр вибудовували (82,1±6,1) %); слухового гнозису (локалізували звук (92,3±4,3), а адекватно оцінювали ритм (97,4±2,5) %); соматосенсорного гнозису (пробу Ферстера успішно виконали (94,9±3,5), а тактильний предметний гнозис був притаманний для (71,8±7,2) % здорових людей); динамічного праксису (пробу «кулак-ребро-долоня» виконували (94,9±3,5) %, а реакції вибору – 38 з 39 обстежених); інтелекту (розв'язали відносно нескладні задачі 38, а заданий потік асоціацій утримували 30 з 39 здорових людей, табл. 3). Пояснення виявлених відхилень можливе з позиції функціональних порушень. Доказом є поліпшення результатів при повторному дослідженні. Крім того, є думка про відсутність «єдиної» норми відносно когнітивної обдарованості [12]. У проведеному дослідженні контрольна група була названа умовно здоровою.

Дослідження виявило зміни у сферах вищої коркової діяльності. Оцінка порушень вищих коркових функцій у I-II клінічних стадіях ВІЛ-інфекції засвідчила переважні зміни в соматосенсорному гнозисі, пам'яті, увазі, значущі зміни в динамічному праксисі. Важливо, що ВІЛ-інфіковані у III-IV клінічних стадіях порівняно з контрольною групою практично завжди поступаються у здатності зосереджувати увагу, в зоровому, соматосенсорному, слуховому гнозисі, динамічному праксисі, здатності писати, читати, запам'ятовувати передусім ряди цифр, рахувати, а також в інтелекті ( $P < 0,05-0,001$ ). ВІЛ-інфекція призводить до особливого порушення зорового гнозису (здатність пізнавати портрети збережена лише у (20,8±8,3) % хворих у III-IV клінічних стадіях імунодефіциту), слухового гнозису (здатність локалізувати звук притаманна лише для (37,5±9,9) % таких осіб), динамічного праксису (пробу «кулак-ребро-долоня» спроможні виконувати (37,5±9,9) % пацієнтів), дезавтоматизованої мови – (20,8±8,3) %, письма – (16,7±7,6) %, читання малознайомих і неправильно написаних слів – (8,3±5,6) %, автоматизованого рахунку – (12,5±6,8) %, інтелекту (адекватно заданий потік асоціацій виконують (16,7±7,6) % хворих).

Дослідження емоційної сфери виявило зниження запам'ятовування емоційних і нейтральних слів порівняно з контрольною групою ( $P < 0,001$ , табл. 4).

Переважає запам'ятовування емоційних слів свідчить про значущість емоційного чинника, а статистично значуще зниження запам'ятовування емоційних і ней-



## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

тральних слів при III-IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції вказує на зниження когнітивного потенціалу.

Сьогодні більшість дослідників доходять висновку, що когнітивна дисфункція при ВІЛ-інфекції – наслідок розмноження вірусу та імунної активації у нервовій тканині [13].

Крім того, когнітивні порушення можуть бути також обумовлені тривалим вживанням психоактивних препаратів. Адже, за даними деяких авторів, зловживання алкоголем і наркотиками серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів може досягати до 50 % [14].

Таблиця 3

Порівняння показників вищих коркових функцій у хворих на ВІЛ-інфекцію в різних клінічних стадіях недуги та серед здорових добровольців

Тест		ВІЛ-інфіковані у клінічних стадіях			Контрольна група (n=39)	
		I-II (n=2)	III-IV (n=24)		абс. число	M%±m%
		абс. число	абс. число	M%±m%		
Увага	вибірковість	1	9	37,5±9,9*	25	64,1±7,7
	концентрація	0	10	41,7±10,1	26	66,7±7,5
Зоровий гнозис	пізнавання портретів	1	5	20,8±8,3*	30	76,9±6,7
	проба рук	2	13	54,2±10,2*	36	92,3±4,3
Сомато-сенсорний гнозис	проба Ферстера	0	17	70,8±9,3*	37	94,9±3,5
	проба на тактильний предметний гнозис	1	11	45,8±10,2*	28	71,8±7,2
Слуховий гнозис	локалізація звуку	2	9	37,5±9,9*	36	92,3±4,3
	оцінка ритму	1	15	62,5±9,9*	38	97,4±2,5
Динамічний праксис	проба «кулак-ребро-долоня»	0	9	37,5±9,9*	37	94,9±3,5
	реакції вибору	0	12	50,0±10,2*	38	97,4±2,5
Мова	відображена	1	14	58,3±10,1*	36	92,3±4,3
	дезавтоматизована	2	5	20,8±8,3*	39	100,0±0,0
Письмо		2	4	16,7±7,6*	39	100,0±0,0
Читання	малознайомих слів	1	2	8,3±5,6*	36	92,3±4,3
	неправильно написаних слів	2	2	8,3±5,6*	38	97,4±2,5
Пам'ять	проба трійки	0	16	66,7±9,6*	35	89,7±4,9
	ряди цифр	1	13	54,2±10,2*	32	82,1±6,1
Рахунок	автоматизований	2	3	12,5±6,8*	29	74,4±7,0
	потрійний рахунок	2	4	16,7±7,6*	32	82,1±6,1
Інтелект	розв'язання задач	1	18	75,0±8,8*	38	97,4±2,5
	заданий потік асоціацій	2	4	16,7±7,6*	30	76,9±6,7

Таблиця 4

Порівняльні дані результатів тесту «запам'ятовування емоційних слів» в основних і контрольній групах

Тест	Кількість слів (M±m)		
	ВІЛ-інфіковані у клінічних стадіях		Контрольна група (n=39)
	I-II (n=2)	III-IV (n=24)	
Емоційні слова	4,0	3,23±0,18*	7,44±0,35
Нейтральні слова	3,0	2,60±0,14* **	6,67±0,33

Примітка. \*\* – достовірна (P<0,05-0,001) різниця порівняно з тестом на емоційні слова.

Аналіз результатів дослідження вищих коркових функцій та емоційної сфери виявив наступне: 1) при ВІЛ-інфекції усі сфери вищої коркової діяльності зазнають суттєвих змін; 2) найзначніші зміни відзначаються у сфері пам'яті, уваги, зоровому, соматосенсорному, слуховому гнозисі, динамічному праксисі, здатності писати, читати, рахувати, а також в інтелекті; 3) у сфері уваги виявляються зміни в контрольній групі і значні порушення в досліджуваній групі; 4) мінімальні зміни в контрольній групі представлені у сферах: мови, читання, письма, інтелекту, динамічного праксису та слухового гнозису; 5) зміни емоційної сфери доводять значущість емоційного чинника у досліджуваній групі (переважно

запам'ятовування емоційних слів), а також зниження когнітивних здатностей при III-IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції (зниження запам'ятовування емоційних і нейтральних слів).

Перед проведенням нейропсихологічного тестування пацієнти порівнюваних груп виконували тести на наявність і вираженість депресивних симптомів (шкала депресії Бека) і оцінку рівня ситуативної (реактивної) тривожності (тест Спілбергера-Ханіна) для виключення «дистимного» типу когнітивних розладів.

Важливо, що у III-IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції більшість пацієнтів – (83,3±7,6) % – перебувала у стані субдепресії, що статистично вагомо перевищувало значення серед умовно здорових осіб – (17,9±6,1) % ( $P < 0,001$ , табл. 5).

Відомо, що певний рівень тривожності – природна і обов'язкова особливість активної діяльної особи. У кожної людини є свій оптимальний, або бажаний, рівень тривожності – це так звана корисна тривожність. Оцінка людиною свого стану є для неї істотним компонентом самоконтролю і самовиховання.

Таблиця 5

Рівень депресії і тривожності в обстежених пацієнтах

Назва тесту	Інтерпретація тесту	ВІЛ-інфіковані у клінічних стадіях			Контрольна група (n=39)		
		I-II (n=2)		III-IV (n=24)		абс. число	M%±m%
		абс. число	абс. число	M%±m%			
Шкала депресії Бека	0-9 балів (відсутність депресії)	1	4	16,7±7,6*	32	82,1±6,1	
	10-15 балів (субдепресія)	1	20	83,3±7,6*	7	17,9±6,1	
Шкала Спілбергера-Ханіна	низький рівень тривожності	0	0	0,0±0,0*	28	71,8±7,2	
	помірний рівень тривожності	1	6	25,0±8,8	11	28,2±7,2	
	високий рівень тривожності	1	18	75,0±8,8*	0	0,0±0,0	

Під особистісною тривожністю розуміється стійка індивідуальна характеристика, що відображає схильність суб'єкта до тривоги й припускає наявність у нього тенденції сприймати досить широке «віяло» ситуацій як загрозові, відповідаючи на кожну з них певною реакцією. Як схильність, особиста тривожність активується при сприйнятті певних стимулів, що розцінюються людиною як небезпечні для самооцінки, самоповаги.

Ситуативна або реактивна тривожність як стан характеризується емоціями, що переживаються суб'єктивно: напруженням, занепокоєнням, заклопотаністю, нервозністю. Цей стан виникає як емоційна реакція на стресову ситуацію і може бути різним за інтенсивністю і динамічністю в часі.

Як видно з таблиці 5, у жодного хворого на ВІЛ-інфекцію не встановили низького рівня тривожності, у той час як серед представників контрольної групи таких нараховувалася більшість – (71,8±7,2) % ( $P < 0,001$ ). Водночас розподіл високого рівня тривожності характеризувався діаметральною протилежністю – (75,0±8,8) % серед ВІЛ-інфікованих у III-IV клінічних стадіях і жодної особи серед умовно здорових людей ( $P < 0,001$ ).

#### Висновки

1. Клінічні ознаки ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС у вигляді помірного зниження нейрокогнітивних функцій виявляються у 22,4 % хворих на ВІЛ-інфекцію, причому

з наростанням ступеня імунодефіциту кількість осіб з легкими когнітивними порушеннями зростає.

2. ВІЛ-інфекція є причиною мінімальної вогнищевої неврологічної симптоматики у вигляді симптомів орального автоматизму і вестибулярно-атактичних розладів ( $P < 0,05-0,001$ ).

3. Практично у кожного другого пацієнта з легкими когнітивними порушеннями виявляється вестибуло-церебральний синдром, рідше – пірамідний синдром і ще рідше – екстрапірамідний синдром. Порівняно зі здоровими особами різниця у частоті усіх зазначених неврологічних симптомів статистично вагома –  $P < 0,05-0,001$ .

4. Оцінка порушень вищих коркових функцій у I-II клінічних стадіях ВІЛ-інфекції засвідчила переважні зміни в соматосенсорному гнозисі, пам'яті, увазі, значущі зміни в динамічному праксисі. ВІЛ-інфіковані у III-IV клінічних стадіях порівняно з контрольною групою практично завжди поступаються у здатності зосереджувати увагу, в зоровому, соматосенсорному, слуховому гнозисі, динамічному праксисі, здатності писати, читати, запам'ятовувати передусім ряди цифр, рахувати, а також в інтелекті ( $P < 0,05-0,001$ ).

5. У III-IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції більшість пацієнтів перебувала у стані субдепресії, що супроводжувалася високим рівнем тривожності (порівняно з умовно здоровими особами  $P < 0,001$ ).

## Література

- Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia / S. Simioni, M. Cavassini, J. M. Annoni [et al.] // *AIDS*. – 2010. – Vol. 24, N 9. – P. 1243-1250.
- HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors / R. K. Heaton, D. R. Franklin, R. J. Ellis [et al.] // *J. Neurovirol.* – 2011. – Vol. 17, N 1. – P. 3-16.
- High frequency of neurocognitive disorders in older HIV-infected patients despite a sustained virological and immunological response on cART: The sigma study. [Electronic resource] / A. Dulioust, N. LeroUe, P. Dolphin [et al.] // Paper presented at the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. – Montreal, Canada, 2009. – URL : <http://retroconference.org/2009/Abstracts/34961.htm>.
- Underwood J. Curr HIV / J. Underwood, A. Winston // *AIDS Rep.* – 2016. – Vol. 13. – P. 235. – <https://doi.org/10.1007/s11904-016-0324-x>.
- Клиническое значение определения вирусной нагрузки ВИЧ в спинномозговой жидкости у ВИЧ-инфицированных пациентов / В. Б. Мусатов, А. А. Яковлев [и др.] // *Журнал инфектологии*. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 79-84.
- Гаврилова С. И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера / С. И. Гаврилова. – М.: Пульс, 2007. – 360 с.
- Захаров В. В. Синдромы нарушений высших психических функций / В. В. Захаров // В кн.: *Болезни нервной системы. Руководство для врачей* (под ред. Н. Н. Яхно). – М.: Медицина, 2005. – Т. 1. – С. 172-179.
- Локшина А. Б. Диагностика и лечение легких и умеренных когнитивных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии / А. Б. Локшина, В. В. Захаров // *Врач*. – 2007. – № 4. – С. 57.
- Хомская Е. Д. Схема нейропсихологического исследования / Е. Д. Хомская // *Нейропсихология*. – СПб, 2006. – С. 441-466.
- Шостакович-Корецька Л. Р. Особливості порушення когнітивної функції у пацієнтів із ВІЛ-інфекцією, які перебувають під амбулаторним наглядом / Л. Р. Шостакович-Корецька // *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. – 2018. – № 1(75). – С. 24-29.
- Соловйова Е. Т. Ступінь вираженості когнітивних порушень у ВІЛ-інфікованих осіб / Е. Т. Соловйова, С. С. Дубковська // *Актуальні питання геронтології та геріатрії: матеріали наук. конф.* – 2011. – С. 53-54.
- Захаров В. В. Когнитивные нарушения в неврологической практике / В. В. Захаров // *Фарматека*. – 2006. – № 7. – С. 37-43.
- Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy / A. Canestri, F. X. Lescure, S. Jaureguiberry [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 50. – P. 773-778.
- Структура уражень нервової системи у ВІЛ-інфікованих осіб // Б. М. Дикий, І. Г. Грижак, О. Я. Пришляк та ін. // *Інфекційні хвороби*. – 2014. – № 2. – С. 19-23.
- Simioni, S., Cavassini, M., Annoni, J.M., Abraham, A.R., Bourquin, I., Schiffer, V., ... & Du Pasquier, R.A. (2010). Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *Aids*, 24 (9), 1243-1250.
- Heaton, R.K., Franklin, D.R., Ellis, R.J., McCutchan, J.A., Letendre, S.L., LeBlanc, S., ... & Collier, A.C. (2011). HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *Journal of Neurovirology*, 17 (1), 3-16.
- Dulioust, A., Lerolle, N., Dolphin, P., Boufassa, F., Duracinsky, M., Delfraissy, J. F., ... & Gasmault, J. (2009). High frequency of neurocognitive disorders in older HIV-infected patients despite a sustained virological and immunological response on cART: the sigma study. *Age*, 67, 64-74.
- Underwood, J., & Winston, A. (2016). Guidelines for evaluation and management of cognitive disorders in HIV-positive individuals. *Current HIV/aids Reports*, 13 (5), 235-240.
- Musatov, V.B., Yakovlev, A.A., Andreeva, S.G., & Ivanova, M.V. (2015). Clinical significance of determining the HIV viral load in the cerebrospinal fluid in HIV-infected patients. *Journal of Infectology*, 7 (3), 79-84 [in Russian].
- Gavrilova, S.I. (2007). *Pharmacotherapy for Alzheimer's disease*. Moscow: Pulse [in Russian].
- Yakhno, N.N., & Zakharov, V.V. (2001). Syndromes of violation of higher mental functions. *Diseases of the Nervous System: A Guide for Physicians / Ed. NN Yakhno, DR Shtulman*. Moscow: Medicine [in Russian].
- Lokshina, A., & Zakharov, V. (2007). Diagnostics and treatment of mild and moderate cognitive disorders in discirculatory encephalopathy. *Physician*, (4), 56-60. [in Russian].
- Chomskaya, E.D. (2006). Scheme of neuropsychological research. *Neuropsychology*. St. Petersburg, 441-466 [in Russian].
- Shostakovych-Koretska, L.R. (2018). Features of cognitive impairment in HIV-infected patients who are under outpatient supervision. *Bulletin of Social Hygiene and Health Care Organization of Ukraine*, 1 (75), 24-29 [in Ukrainian].
- Solovyova, E.T., & Dubkovska, S.S. (2011). The severity of cognitive impairment in HIV-infected individuals. *Current Issues of Gerontology and Geriatrics: Materials of the Scientific Conference*, 53-54 [in Ukrainian].
- Zakharov, V.V. (2005). Cognitive impairment in neurological practice. *Difficult Patient*, 3 (5), 4-9. [in Russian].
- Canestri, A., Lescure, F. X., Jaureguiberry, S., Moulignier, A., Amiel, C., Marcelin, A., ... & Katlama, C. (2010). Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 50 (5), 773-778.
- Dykyu B.M., Hryzhak I.H., Pryshlyak O.Ya., Diomina N.M., Hryzhak L.R., Fedoriv M.V. (2014). The structure of lesions of the nervous system in HIV-infected people. *Infectious Diseases*, 2, 19-23 [in Ukrainian].

## COGNITIVE DISORDERS AT HIV-INFECTION

V.D. Moskaliuk, Iu.I. Boiko, Yu.O. Randiuk, I.V. Balaniuk  
Bukovynian State Medical University

**SUMMARY.** *The aim is to establish the frequency and features of cognitive impairment in HIV patients.*

**Patients and methods:** 116 patients with HIV infection in different clinical stages of the disease were examined. All patients underwent neuropsychological examination which included testing using a number of scales and tests. Before neuropsychological testing all respondents were offered questionnaires to assess the presence and severity of depressive symptoms (Beck depression scale – Beck A. T. et al., 1961) and assessing the level of situational (reactive) anxiety (Spielberger-Khanin test, 1976). Character accentuation was determined by the Leonhard K test, personal characteristics according to the multifactor questionnaire Kettell R. B. (1949). The control group consisted of 39 practically healthy volunteers that is fully comparable in age and gender with the study group.

**Results and conclusions.** Clinical signs of HIV-associated CNS lesions are found in 22.4 % of HIV patients in the form of a moderate decrease in neurocognitive functions. Moreover with increasing degree of immunodeficiency, the number of people with mild cognitive impairment increases.

HIV infection is the cause of minimal focal neurological symptoms in the form of symptoms of oral automatism and vestibular-atactic disorders ( $P < 0.05 - 0.001$ ). Almost every second patient with mild cognitive impairment has vestibulo-cerebral syndrome, pyramidal syndrome (less often), extrapyramidal syndrome (even less often). The difference in the frequency of all these neurological symptoms is statistically significant –  $P < 0.05 - 0.001$  in comparison with healthy people.

Assessment of disorders of higher cortical functions in the I–II clinical stage of HIV infection proved predominant changes in somatosensory gnosis, memory, attention, significant changes in dynamic praxis. HIV-infected in stage III dynamic praxis IV almost always inferior in the ability to focus, write, read, memorize (first of all series of numbers), count, in visual, somatosensory, auditory gnosis, dynamic praxis as well as in intelligence ( $P < 0.05 - 0.001$ ).

*In the III–IV clinical stages of HIV infection, most patients were in a state of subdepression, accompanied by a high level of anxiety (compared with relatively healthy individuals  $P < 0.001$ ).*

**Key words:** HIV infection; psychological testing; cognitive disorders.

### Відомості про авторів:

Москалюк Василь Деонізієвич – д.мед.наук, професор кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет»; e-mail: vdmoskaliuk@ukr.net; ORCID: 0000-0002-4104-8153

Бойко Юлія Ігорівна – асистент кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет»; e-mail: yu.boiko@bsmu.edu.ua; ORCID: 0000-0001-6542-6844

Рандюк Юрій Олександрович – к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет»; e-mail: randuk915@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2154-8115

Баланюк Ірина Володимирівна – асистент кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет»; e-mail: balanyk85@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3258-9791

### Information about the authors:

Moskaliuk V. D. – MD, Professor of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, Bukovynian State Medical University; e-mail: vdmoskaliuk@ukr.net; ORCID: 0000-0002-4104-8153

Boiko Iu. I. – Assistant of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, Bukovynian State Medical University; e-mail: yu.boiko@bsmu.edu.ua; ORCID: 0000-0001-6542-6844

Randiuk Yu. O. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, Bukovynian State Medical University; e-mail: randuk915@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2154-8115

Balaniuk I. V. – Assistant of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, Bukovynian State Medical University; e-mail: balanyk85@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3258-9791

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 11.08.2020 р.

Н.І. Коваленко<sup>1</sup>, Т.М. Замазій<sup>1</sup>, І.В. Новікова<sup>2</sup>

## АНАЛІЗ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ УМОВНО-ПАТОГЕННОЇ МІКРОФЛОРИ, ВИДІЛЕНОЇ ПРИ НЕГОСПІТАЛЬНИХ ПНЕВМОНІЯХ

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, <sup>2</sup>Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня»

Метою дослідження було вивчення чутливості до антибіотиків мікрофлори, виділеної від хворих на негоспітальні пневмонії.

**Матеріали і методи.** Визначення чутливості мікрофлори до антибіотиків проводили методом дифузії в агар (метод стандартних дисків) відповідно до Наказу МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р.

**Результати досліджень та їх обговорення.** У ході досліджень було виявлено абсолютну чутливість стафілококів до кларитроміцину та ампіциліну, *S. pneumoniae* – до ципрофлоксацину, азитроміцину, кларитроміцину, цефтриаксону та левоміцетину, *S. alphaemolyticus* – до ампіциліну, амоксиклаву, пеніциліну, цефоперазону, кліндаміцину, кларитроміцину, левоміцетину та амікацину, *S. pneumoniae* – до амоксиклаву, цефоперазону, цефтриаксону, іміпенему, левофлоксацину, азитроміцину, кларитроміцину і ванкоміцину. Стрептококи групи *viridans* були чутливими до левоміцетину в 93 % випадків, а щодо інших антибіотиків вони виявилися резистентними у 30-84 % випадків.

Більшість досліджених штамів кокової мікрофлори була резистентною до інших антибіотиків. Так, до меропенему показали стійкість від 33 до 72 % штамів, до іміпенему – 12-46 %, до оксациліну – 61-90 %, до цефтазидиму – 33-71 %, до цефепіму – 18-56 %, до азитроміцину – 25-48 % штамів, до левофлоксацину – 25-46 %. Усі досліджені штами *P. aeruginosa* були резистентними до ампіциліну, оксациліну, амоксиклаву, цефтазидиму, цефепіму, а чутливість до інших антибіотиків коливалася в межах від 5 до 38 % штамів.

Гриби роду *Candida* проявили найбільшу чутливість до ністатину (88,1 %). Клотримазол був ефективний у 40,3 % випадків, кетоконазол – у 39,2 %. Найнижча активність була у амфотерицину (13,6 %), ітраконазолу (11,9 %) та флуконазолу (11,4 %).

**Висновки.** Таким чином, відзначається зростання резистентності грибів роду *Candida* до триазольних

антимікотиків, а бактерійної флори, виділеної від хворих на негоспітальну пневмонію, до фторхінолонів, амінопеніцилінів, цефалоспоринів, макролідів (азитроміцин), із збереженням її чутливості до кларитроміцину.

**Ключові слова:** антибіотикорезистентність, умовно-патогенна мікрофлора, пневмонія.

Негоспітальна пневмонія належить до одного з найпоширеніших захворювань інфекційної етіології у людей усіх вікових груп і є однією з основних причин смертності від інфекційних захворювань [1, 2].

За даними офіційної статистики, в Україні захворюваність серед дорослих на пневмонію становить 4-6 випадків на 1000 осіб молодого й середнього віку та 12-18 випадків на 1000 людей старших вікових груп; смертність – 13-15 випадків на 100 000 населення або 3 % [3]. У структурі смертності населення від хвороб органів дихання пневмонія займає друге місце після хронічного обструктивного захворювання легень [1]. За січень 2020 р. від пневмонії в Україні померла 621 людина [3].

За даними ВООЗ, у XXI сторіччі інфекційні захворювання поширюються значними темпами в усьому світі [2]. Причиною цього є в основному поява нових атипичних збудників, різке зростання резистентності до антибіотиків [4].

Провідним патогенетичним механізмом пневмонії є мікроаспірація бактерій, які належать до нормальної мікрофлори верхніх дихальних шляхів [5]. Серед численних мікроорганізмів лише високовірulentні можуть спричинити запальний процес при проникненні до нижніх відділів дихальних шляхів. До таких збудників, у першу чергу, належить *S. pneumoniae*, який виділяють у 30-60 % випадків [4, 6, 7]. Наступними за поширеністю є збудники так званої «атипової пневмонії» – *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* і *L. pneumophila*, частка яких коливається в межах від 3 до 22 %. Такі бактерії як

*S. aureus*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* і *M. catarrhalis* виявляються у 3-5 % випадків. Грамнегативні бактерії (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*) часто виділяються у хворих похилого віку з коморбідними захворюваннями [4, 6, 7]. *P. aeruginosa* може зумовити негоспітальну пневмонію у хворих на муковісцидоз та хронічні захворювання дихальних шляхів [4].

Одним із факторів, що визначає доцільність вибору антибіотиків і, отже, сприятливий вислід лікування, є мікробний спектр збудників захворювання. Натепер постійний моніторинг складу мікробіоти людини при різних інфекційних захворюваннях свідчить про зміну її складу та ролі в патогенезі різних розладів, у тому числі патології органів дихання [4, 6].

Етіотропна терапія негоспітальних пневмоній, обумовлених бактерійними збудниками, особливо на початковому етапі, ґрунтується на даних про природну чутливість до антибактерійних препаратів найбільш вірогідних збудників. Проблема ускладнюється поширенням серед бактерій набутої резистентності до антибіотиків і антисептиків.

Незважаючи на загальні тенденції, поширення резистентності респіраторних збудників має регіональні відмінності, тому при виборі лікувальних препаратів важливо користуватися локальними даними про чутливість мікроорганізмів до антибактерійних препаратів. У зв'язку з цим велике значення мають регіональні епідеміологічні дані про поширення антибіотикорезистентних бактерій – збудників негоспітальних пневмоній.

Метою дослідження було вивчення чутливості до антибіотиків мікрофлори, виділеної від хворих на негоспітальні пневмонії.

### Матеріали і методи

У роботі використані результати бактеріологічних досліджень промивних вод бронхів і мокротиння від 336 хворих на негоспітальну пневмонію.

Визначення чутливості мікрофлори до антибіотиків проводили методом дифузії в агар (метод стандартних дисків) відповідно до Наказу МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. [8].

### Результати досліджень та їх обговорення

У попередніх дослідженнях при аналізі мікроекологічних показників мікрофлори досліджених біотопів було виявлено поширення ендогенних мікроорганізмів носоглотки в біоценозі легень, що підтверджувалося індексами постійності та домінування. Було показано, що в етіологічній структурі пневмоній значущу роль відіграють грампозитивні коки, які висівалися із мокротиння у 38,3 % хворих [9]. У більшості випадків мікрофлора була представлена грибово-бактерійними асоціаціями.

Найпоширенішими були стрептококи групи *viridans*, які виділялися із мокротиння у 22,5 % хворих. Наступним за поширеністю був *S. aureus* (6,3 %). Серед грамнегативних бактерій переважали *K. pneumoniae* (13,6 %) і *P. aeruginosa* (6,2 %). Найвищі рівні колонізації були зареєстровані для *S. pneumoniae* (8,0 Іг КУО/мл), *S. pyogenes* і *S. epidermidis* (по 6,7 Іг КУО/мл) [9].

Основою лікування негоспітальних пневмоній є протимікробна терапія, яка виявляється ефективною у випадку ідентифікації збудника й визначення антибіотикограми. Проте етіологічний фактор негоспітальних пневмоній визначається не в усіх випадках і антибактерійна терапія призначається емпірично.

При емпіричному лікуванні хворих на пневмонію використовують комбінацію бета-лактамних антибіотиків і макролідів або респіраторні фторхінолони [1, 6, 7, 10]. Найбільше значення мають амінопеніциліни, у тому числі в комбінації з інгібіторами бета-лактамаз. Як альтернативний препарат призначають один із макролідних антибіотиків або доксициклін [1, 6, 7, 10].

При аналізі чутливості мікроорганізмів до антибіотиків було виявлено найбільшу ефективність щодо стафілококів у кларитроміцину та ампіциліну, які пригнічували 100 % досліджених штамів (табл. 1). Усі штам *S. pyogenes* були чутливими до ципрофлоксацину, азитроміцину, кларитроміцину, цефтриаксону та левоміцетину. *S. anhaemolyticus* проявив абсолютну чутливість до ампіциліну, амоксиклаву, пеніциліну, цефоперазону, кліндаміцину, кларитроміцину, левоміцетину та амікацину. Стрептококи групи *viridans* були чутливими до левоміцетину в 93 % випадків, амоксиклаву й цефтриаксону – майже в 78 %, амікацину – 70 %, а щодо інших антибіотиків вони виявилися резистентними у 30-84 % випадків. За даними літератури, *S. pneumoniae* проявляє високу чутливість до цефалоспоринів II-IV поколінь, респіраторних фторхінолонів і макролідів [1, 6, 7, 10]. Як і раніше, ця тенденція зберігається, і виділені штам *S. pneumoniae* пригнічувалися амоксиклавом, цефоперазоном, цефтриаксоном, іміпеномом, левофлоксацином, азитроміцином, кларитроміцином і ванкоміцином у 100 % випадків (табл. 1).

Більшість досліджених штамів кокової мікрофлори була резистентною до інших антибіотиків. Так, до меропенему показали стійкість від 33 до 72 % штамів, до іміпенему – 12-46 %, до оксациліну – 61-90 %, до цефтазидиму – 33-71 %, до цефепіму – 18-56 %, до азитроміцину – 25-48 % штамів.

Фторхінолони займають особливе місце серед низки протимікробних засобів. До фторхінолонів повільніше за інші антибактерійні засоби формується резистентність у поширених мікроорганізмів, тому вони можуть конкурувати з бета-лактамними антибіотиками за своїми

Чутливість до антибіотиків мікроорганізмів, виділених від хворих на пневмонію, у %

Препарат	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	Стрептококи групи <i>viridans</i>	<i>S. anhaemolyticus</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. pneumoniae</i>
Ампіцилін	100	100	63,2	100	50	66,6
Пеніцилін	12,2	50	45,2	100	50	66,6
Оксацилін	39,1	20	15,9	10	0	33,3
Амоксиклав	52,4	57,1	78,3	100	75	100
Цефоперазон	77,8	50	37,5	100	50	100
Цефтриаксон	65	83,3	77,5	57,1	100	100
Цефтазидим	28,6	50	30	66,7	75	66,6
Цефепім	82,4	60	55,4	44,4	86,4	33,3
Меронем	18,2	66,7	27,3	50	50	66,6
Іміпенем	88,2	66,7	58,1	54,5	56,2	100
Левофлоксацин	66,7	66,7	65,1	53,8	75	100
Офлоксацин	83,3	50	29,0	50	48,4	66,6
Норфлоксацин	62,5	66,7	37,5	33,3	41,7	33,3
Ципрофлоксацин	76,2	71,4	58,7	50	100	66,6
Азитроміцин	63,2	66,7	52,1	75	100	100
Кларитроміцин	100	100	46,7	100	100	100
Левоміцетин	86,7	60	93,2	100	100	100
Амікацин	100	50	69,6	100	-	-
Кліндаміцин	87,5	50	60,9	100	83,6	33,3
Ванкоміцин	82,6	71,4	67,0	42,9	75	100

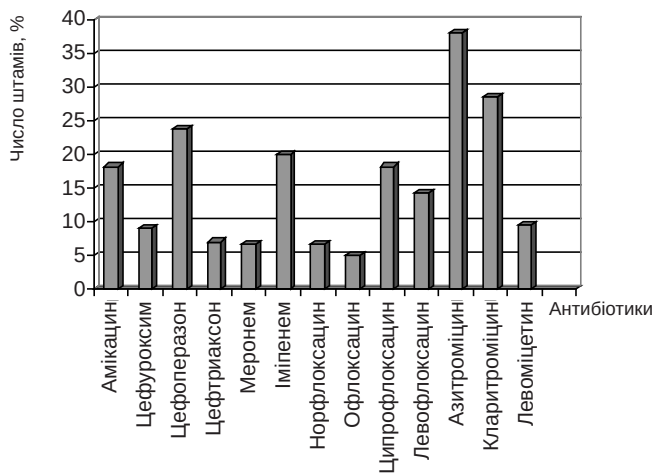
мікробіологічними та фармакодинамічними характеристиками [6, 7, 10].

Серед фторхінолонів найбільш активним був ципрофлоксацин, до якого були чутливими 71-76 % стафілококів і 100 % *S. pyogenes*. Левофлоксацин пригнічував ріст 100 % *S. pneumoniae* і 54-75 % інших штамів, норфлоксацин – 62-67 % стафілококів і 33-41 % стрептококів, до офлоксацину були чутливими 83 % штамів *S. aureus* і 29,0-66,6 % інших бактерій.

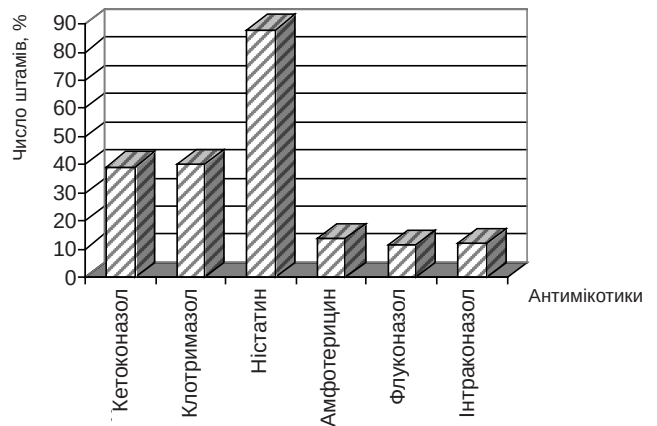
При вивченні чутливості до антибіотиків синьогнійної палички було виявлено, що всі досліджені штами були резистентними до ампіциліну, оксациліну, амоксиклаву, цефтазидиму, цефепіму. Ефективність інших антибіотиків коливалася в межах від 5 до 38 % штамів (мал. 1). Найбільшу чутливість *P. aeruginosa* проявила до азитроміцину (38 % штамів). Цефалоспорины III покоління, меронем та іміпенем, які є препаратами вибору [6, 7, 10], пригнічували ріст лише незначної кількості штамів. Так, до меронему були чутливими 6,7 % штамів, а до іміпенему – 20,0 % штамів *P. aeruginosa*.

Значне місце в етіологічній структурі інфекційних чинників посідали гриби роду *Candida* (37,4 %), які мали колонізаційний рівень 3,7 Іг КУО/г [9]. При вивченні чутливості виділених штамів до антимікотиків було виявлено, що найбільша активність спостерігалась у ністатину (88,1 %). Клотримазол був ефективний у 40,3 % випадків, кетоконазол – у 39,2 %. Найнижчу чутливість гриби проявили до амфотерицину (13,6 %), ітраконазолу (11,9 %) та флуконазолу (11,4 %) (мал. 2).

Таким чином, проведені дослідження показали, що широке застосування антибіотиків призводить до різкого зростання резистентності мікроорганізмів до традиційних препаратів для емпіричної терапії. У зв'язку з цим особливого значення набуває регіональний моніторинг чутливості бактерійної і грибкової мікрофлори до протимікробних препаратів для виявлення тенденції формування стійкості провідних збудників до антибіотиків.



Мал. 1. Чутливість до антибіотиків штамів *P. aeruginosa*, виділених від хворих на пневмонію, у %.



Мал. 2. Чутливість до антимікотиків грибів роду *Candida*, виділених від хворих на пневмонію, у %.

### Висновок

Відзначається зростання резистентності бактерійної флори, виділеної від хворих на негоспітальну пневмонію, до фторхінолонів, амінопеніцилінів, цефалоспоринів,

макролідів (азитроміцин), із збереженням її чутливості до кларитроміцину, та грибів роду *Candida* до триазольних антимікотиків.

### Література

- Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ, Національна академія медичних наук України, 2019. – 93 с.
- World Health Statistics – 2019. Geneva: World Health Organization, 2019. Access mode: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311696/WHO-DAD-2019.1-eng.pdf?ua=1>.
- Державна служба статистики України. – 2020. Охорона здоров'я. Режим доступу: <http://www.ukrstat.gov.ua>
- Microbial distribution and antibiotic susceptibility of lower respiratory tract infections patients from pediatric ward, adult respiratory ward, and respiratory intensive care unit / D. Nan, D. Jialin, H. Chenwei, L. Haixia // Front. Microbiol. – 2020. – Vol. 30 (11). – P. 1480. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01480.
- The microbiome and the respiratory tract / R. P. Dickson, J. R. Erb-Downward, F. J. Martinez, G. B. Huffnagle // Annu. Rev. Physiol. – 2016. – N 78. – P. 481. – Access mode : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527186/>.
- Антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор рекомендаций и клинические примеры / С.А. Рачина, Р.С. Козлов, Н.Н. Дехнич [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2015. – Т. 23, № 3. – С. 63-74.
- Зырянов С.К. Современные подходы к выбору антибиотика для терапии внебольничной пневмонии у различных категорий пациентов / С.К. Зырянов, О.И. Бутранова // Качественная клиническая практика. – 2019. – № 1. – С. 97-113.
- Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.07. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». – К., 2007. – 52 с.
- Екологічний аналіз умовно-патогенної мікрофлори при пневмоніях / Н.І. Коваленко, Т.М. Замазій, І.В. Новікова, Г.П. Тараненко // Eastern Ukrainian Medical Journal. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 136-141.
- Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumoniae. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America / J. P. Metlay, G. W. Waterer, A. C. Long [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2019. – Vol. 200 (7). – P. 45-67. DOI: 10.1164/rccm.201908-1581ST.



## References

1. Adapted evidence-based clinical guideline (2019). *Nosocomial pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antimicrobial therapy and prevention*. Kyiv: National Academy of Medical Sciences of Ukraine [in Ukrainian].
2. World Health Organization. (2019). *World Health Statistics*. Retrieved from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311696/WHO-DAD-2019.1-eng.pdf?ua=1>.
3. (2020). State Statistics Service of Ukraine. Health care. Retrieved from: <http://www.ukrstat.gov.ua>
4. Nan, D., Jialin, D., Chenwei, H., & Haixia, L. (2020). Microbial distribution and antibiotic susceptibility of lower respiratory tract infections patients from pediatric ward, adult respiratory ward, and respiratory intensive care unit. *Front Microbiol.*, 30 (11), 1480. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01480.
5. Dickson, R.P., Erb-Downward, J.R., Martinez, F.J., & Huffnagle, G.B. (2016). The Microbiome and the respiratory tract. *Annu. Rev. Physiol.*, 78, 481. Retrieved from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527186/>.
6. Rachina, S.A., Kozlov, R.S., Dekhnich, N.N., Bobylev, A.A., & Barashko, O.D. (2015). Antibiotic therapy for severe community-acquired pneumonia in adults: review of guidelines and clinical

examples. *Arkhiv vnutrenney meditsiny – Archive of Internal Medicine*, 23, 3, 63-64 [in Russian].

7. Zyryanov, S.K., & Butranova, O.I. (2019). Modern approaches to the choice of an antibiotic for the treatment of community-acquired pneumonia in various categories of patients. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika – Good Clinical Practice*, 1, 97-113 [in Russian].

8. (2007). Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 167 dated April 05, 2007. About the statement of methodical instructions "Determination of sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs". Kyiv [in Ukrainian].

9. Kovalenko, N.I., Zamazyi, T.M., Novikova, I.V., Taranenko, H.P. (2019). Ecological analysis of opportunistic pathogenic microflora in pneumonia. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, 7(2), 136-141 [in Ukrainian].

10. Metlay, J.P., Waterer, G.W., Long, A.C., Anzueto, A., Brozek, J., Crothers, K., ... Metlay, C.G. (2019). Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumoniae. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1, 200 (7), 45-67. DOI: 10.1164/rccm.201908-1581ST.

## ANALYSIS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE OF OPPORTUNISTIC MICROFLORA ISOLATED FROM COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

N.I. Kovalenko<sup>1</sup>, T.M. Zamazyi<sup>1</sup>, I.V. Novikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University

<sup>2</sup>Municipal Non-profit Enterprise of the Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital"

**SUMMARY.** *The aim of the research was to study the sensitivity to antibiotics of the microflora isolated from patients with community-acquired pneumonia.*

**Patients and methods.** *The results of bacteriological researches of bronchial lavage fluid and sputum from 336 patients with community-acquired pneumonia were used in the work.*

**Results.** *Studies have shown absolute susceptibility of staphylococci to clarithromycin and ampicillin, S. pyogenes to ciprofloxacin, azithromycin, clarithromycin, ceftriaxone and chloramphenicol, S. anhaemolyticus to ampicillin, amoxiclav, penicillin, cefoperazone, clindamycin, clarithromycin, chloramphenicol and amikacin, S. pneumoniae to amoxiclav, cefoperazone, ceftriaxone, levofloxacin, clarithromycin, azithromycin, imipenem, and vancomycin. Streptococci of the viridans group were sensitive to*

*chloramphenicol in 93 % of cases, and they were resistant to other antibiotics in 30–84 % of cases.*

*Most of the studied strains of coccal microflora were resistant to other antibiotics. Thus, 33 to 72 % of strains showed resistance to meronem, 12–46 % to imipenem, 61–90 % to oxacillin, 33–71 % to ceftazidime, 18–56 % to cefepime, and 25–48 % of strains to azithromycin, 25–46 % to levofloxacin. All studied strains of P. aeruginosa were resistant to ampicillin, oxacillin, amoxiclav, ceftazidime, cefepime and sensitive to other antibiotics ranged from 5 to 38 % of strains.*

*Fungi of the genus Candida showed the greatest sensitivity to nystatin (88.1 %). Clotrimazole was effective in 40.3 % of cases, ketoconazole – in 39.2 %. The lowest activity was in amphotericin (13.6 %), itraconazole (11.9 %) and fluconazole (11.4 %).*

**Conclusion.** *Thus, there is an increase in the resistance of the fungi of genus Candida to triazole antifungals and the bacterial flora isolated from patients with community-acquired pneumonia to fluoroquinolones, aminopenicillins, cephalosporins, macrolides (azithromycin), while maintaining its sensitivity to clarithromycin.*

**Key words:** *resistance to antibiotics; opportunistic bacteria; pneumoniae.*

**Відомості про авторів:**

Коваленко Наталія Іллівна – к. біол. н., доцент, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова Харківського національного медичного університету; e-mail: yatiger@ukr.net; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7838-7880>

Замазій Тетяна Миколаївна – к. мед. н., доцент, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова Харківського національного медичного університету; e-mail: karamell6995@ukr.net; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7265-2070>

Новікова Ірина Володимирівна, завідувач багатопрофільної клініко-діагностичної лабораторії Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», м. Харків, Україна, e-mail: mkdl12@ukr.net

**Information about the authors:**

Kovalenko N.I. – PhD (Biology), Associate Professor of the D.P. Hrynirov Microbiology, Virology and Immunology Department, Kharkiv National Medical University; e-mail: yatiger@ukr.net; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7838-7880>

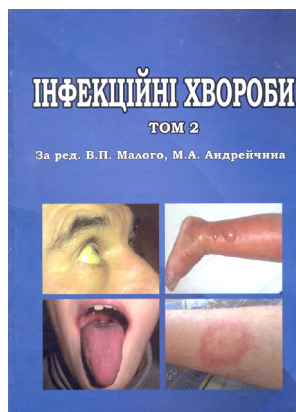
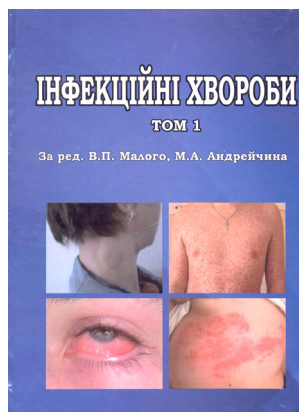
Zamazii T.M. – PhD (Medicine), Associate Professor of D.P. Hrynirov Microbiology, Virology and Immunology Department, Kharkiv National Medical University; e-mail: karamell6995@ukr.net. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7265-2070>.

Novikova I.V. – Head of a Multidisciplinary Clinical Diagnostic Laboratory, Municipal Non-profit Enterprise of the Kharkiv Regional Council “Regional Clinical Hospital”, Kharkiv; e-mail: mkdl12@ukr.net

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 11.09.2020 р.

**НОВИЙ ПІДРУЧНИК!**

**Інфекційні хвороби** : підручник : у 2 т. / за ред. В. П. Малого, М. А. Андрейчина. – Львів : Магнолія 2006, 2018. – Т. 1. – 652 с.; Т. 2. – 726 с.

У підручнику наведена ґрунтовна інформація, необхідна лікарю для безперервної медичної післядипломної освіти. Висвітлені найважливіші нозологічні форми, які трапляються в Україні та за її межами, у тому числі діагностика, методи лікування й профілактика.

Видання містить сучасну інформацію про надання медичної допомоги інфекційним хворим в Україні, організацію інфекційної служби в умовах реформування медичної галузі, а також про основні напрямки боротьби з інфекційними хворобами. У підготовці цього видання брали участь провідні фахівці.

Підручник призначений для лікарів-інтернів і лікарів – слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти МОЗ України, а також буде корисний для студентів медичних університетів і науковців.

З питань придбання підручника звертайтеся до видавця: ПП «Магнолія 2006»; а/с 431, м. Львів-53, 79053, тел./факс 240-54-84; 245-63-70. E-mail: [magnol@lviv.farlep.net](mailto:magnol@lviv.farlep.net)

А.В. Бережна, С.Д. Новіков, Т.О. Чумаченко

## ОЦІНКА РІВНЯ ЗНАНЬ, ПРИХИЛЬНОСТІ ТА ПРАКТИКИ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ ЩОДО РОБОТИ ІЗ СУДИННИМИ КАТЕТЕРАМИ ТА ЗАПОБІГАННЯ ІНФЕКЦІЙНИМ УСКЛАДНЕННЯМ КАТЕТЕРИЗАЦІЇ СУДИН

Харківський національний медичний університет

**Мета роботи** – вивчити рівень знань, прихильності та практики медичних працівників (МП) щодо роботи із судинними катетерами (СК) та запобігання інфекційним ускладненням процедури катетеризації.

**Пацієнти і методи.** Проведено поперечне епідеміологічне дослідження серед 123 МП закладів охорони здоров'я України протягом вересня-листопада 2019 р. та січня 2020 р. з використанням авторського опитувальника. Опитувальник складався з трьох блоків і містив 48 питань. Статистична обробка даних проводилась з використанням методів описової статистики за допомогою програм Microsoft Excel 2007 та Epi Info™ for Windows version 7.2. Аналіз номінативних величин проводився з використанням критерію Пірсона  $\chi^2$ . Достовірно значущими вважались відмінності при  $P < 0,05$ .

**Результати досліджень та їх обговорення.** Більшість респондентів (78,3 %) вказала на необхідність отримувати більше інформації про можливі ускладнення катетеризації судин, а 79,3 % опитаних потребують додаткової інформації щодо інфекційного контролю та профілактики інфекцій, пов'язаних з катетеризацією судин. Виявлено статистично достовірний зв'язок між потребою отримувати додаткову інформацію про ускладнення катетеризації судин і посадою, яку займає респондент (молодший спеціаліст з медичною освітою):  $\chi^2=7,9758$ ,  $p=0,004741$ .

Виявлено недостатню обізнаність МП щодо груп і факторів ризику інфекційних ускладнень катетеризації судин. Майже третина опитаних (31,1 %) вважала, що медичний персонал має незначний вплив на рівень інфекційних ускладнень катетеризації судин. В середньому тільки 33,4 % респондентів знали, що рутинну заміну центральних венозних катетерів (ЦВК), периферично імплантованих ЦВК і катетерів для гемодіалізу для профілактики катетер-асоційованих інфекцій кровоплину застосовувати не доцільно. 99,2 % МП вважали, що перед будь-якою маніпуляцією

із СК та після неї необхідно обов'язково проводити гігієнічну обробку рук із застосуванням води з милом та спиртового антисептика. У рутинній практиці завжди користувались рукавичками під час маніпуляцій із СК 97,5 % респондентів. 11,6 % МП допускає, що використання рукавичок може замінити гігієнічну обробку рук при роботі із СК.

Встановлено, що найчастіше МП нехтували використанням рукавичок при роботі із СК через недостатню забезпеченість рукавичками (29,7 %). Четверть респондентів (25,0 %) замінювала рукавички процедурою гігієнічної обробки рук. Через виникнення алергічних реакцій або контактного дерматиту в результаті застосування рукавичок від їх використання відмовлялось 20,3 % опитаних.

**Висновки.** Виявлено недостатній рівень знань, прихильності та практики МП з питань епідеміології, інфекційного контролю та профілактики інфекційних ускладнень катетеризації судин.

**Ключові слова:** поперечне дослідження, катетер-асоційовані інфекції кровоплину, інфекційний контроль, гігієна рук.

За даними Європейського центру з контролю та профілактики захворювань (ECDC), у 2017 р. інфекції кровоплину займали друге місце у структурі захворюваності пацієнтів відділень інтенсивної терапії Європейського регіону на інфекції, що пов'язані з наданням медичної допомоги (ІПНМД). Більш ніж третина зареєстрованих інфекцій кровоплину (37 %) були пов'язані з використанням судинних катетерів (СК) [1]. Оскільки катетеризація судин широко застосовується в медичній практиці для вирішення цілої низки діагностичних і лікувальних завдань, питання професійної підготовки медичних працівників щодо правил роботи із СК та профілактики інфекційних ускладнень є вкрай актуальними. Дослідження зарубіжних авторів показали, що частина МП мала недостатній та низький рівень знань про кате-

тер-асоційовані інфекції кровоплину (КАІК), а відсоток неправильних відповідей коливався від 27,1 до 96 [2-4]. Оскільки в Україні проблема ІПНМД і, зокрема, інфекційних ускладнень катетеризації судин (в тому числі КАІК) досі не отримала належної уваги, метою роботи стало вивчення рівня знань, прихильності та практики МП щодо роботи із СК та запобігання інфекційним ускладненням процедури катетеризації.

### Пацієнти і методи

Проведено поперечне епідеміологічне дослідження серед 123 МП закладів охорони здоров'я України протягом вересня-листопада 2019 р. та січня 2020 р. з використанням авторського опитувальника «Використання внутрішньосудинних катетерів у клінічній практиці» [5].

При виборі учасників опитування перевага надавалася тим МП, які в ході своєї практичної діяльності часто працюють із СК (беруть безпосередню участь у процедурі катетеризації або у догляді за вказаними девайсами).

Участь в опитуванні була анонімною, добровільною та безоплатною. З метою дотримання принципів біоетики та біобезпеки всім потенційним респондентам попередньо було надано Інформаційний лист учасника опитування, в якому повідомлялось, що інформація про їх участь у дослідженні залишається суворо конфіденційною, а узагальнені результати опитування можуть бути опубліковані, обговорюватись дослідниками, а також представниками уповноважених державних структур із збереженням конфіденційності особистих даних респондентів. Усі респонденти, які погодилися взяти участь у дослідженні, попередньо підписали Інформовану згоду на участь в опитуванні.

Опитувальник для дослідження розроблено з використанням інформаційного матеріалу керівництв Центрів з контролю та профілактики захворювань у Сполучених Штатах Америки (CDC), Американської асоціації анестезіологів (ASA) та Міжнародної асоціації інфекційних хвороб (ISID) щодо питань забезпечення судинного доступу і профілактики КАІК, та наказу Міністерства охорони здоров'я України від 21.09.2010 р. № 798 «Про затвердження методичних рекомендацій «Хірургічна та гігієнічна обробка рук медичного персоналу»». Опитувальник складався з трьох блоків і загалом містив 48 питань (42 основних і 6 додаткових).

Перший блок включав загальні питання, пов'язані з визначенням соціально-демографічних (вік, стать) і професійних характеристик респондентів (посада, стаж роботи, кваліфікаційна категорія, відділення, де працює МП, та деякі аспекти практичної діяльності).

У другому блоці МП мали:

– дати самооцінку власним знанням і визначити необхідність в отриманні додаткової інформації про можливі ускладнення, спричинені катетеризацією судин, інфекційний контроль та профілактику КАІК;

– вказати джерела інформації про КАІК;  
– визначити провідні групи та фактори ризику інфекцій, пов'язаних з катетеризацією судин;  
– оцінити вплив медичного персоналу на виникнення інфекційних ускладнень, пов'язаних з катетеризацією судин.

Для перевірки рівня знань щодо питань постановки та догляду за СК, а також профілактики інфекційних ускладнень катетеризації судин, респондентам було запропоновано погодитись або спростувати ряд тверджень. Питання містили 5 можливих варіантів відповідей: «Цілком згоден», «Згоден», «Важко відповісти», «Не згоден», «Цілком не згоден».

Третій блок включав питання для визначення знань, прихильності та практики виконання обробки рук і використання медичних рукавичок у процесі своєї практичної діяльності та при роботі із СК.

Статистична обробка даних проводилася з використанням методів описової статистики за допомогою програм Microsoft Excel 2007 та Epi Info™ for Windows version 7.2. Аналіз номінативних величин проводився з використанням критерію Пірсона  $\chi^2$ . Достовірно значущими вважалися відмінності при  $P < 0,05$ .

### Результати досліджень та їх обговорення

До дослідження було залучено МП (24 чоловіків та 99 жінок) у віці від 19 до 70 років. Більшість опитаних – це молодші спеціалісти з медичною освітою (97 сестер медичних, 1 фельдшер-лаборант та 1 рентген-лаборант). Майже половина респондентів ( $n=60$  – 48,8 %) мала вищу кваліфікаційну категорію. Стаж роботи респондентів у медицині коливався від 4 міс. до 50 років. У таблиці 1 представлено детальну інформацію про соціально-демографічні та професійні характеристики опитаних.

Зі 105 респондентів, які підтвердили, що їх практична діяльність часто пов'язана із СК, 104 особи вказали тип катетера, з яким вони переважно працюють. Виявилось, що половина МП ( $n=52$  – 50,0 %) зазвичай працює з периферичними венозними катетерами типу «венфлон» або «метелик». Трохи менше респондентів ( $n=50$  – 48,1 %) вказало, що їх професійна діяльність пов'язана однаковою мірою як з периферичними венозними катетерами, так і з центральними венозними катетерами (ЦВК). Тільки 2 особи (1,9 %) вказали, що здебільшого працюють з ЦВК.

Між тим, лише 65,0 % ( $n=67$ ) респондентів з числа тих, хто часто працює із СК та дав відповідь на зазначене питання ( $n_{\text{валідне}}=103$ ), за час своєї професійної діяльності коли-небудь проходили курси, тренінги або заняття, на яких їм роз'яснювали показання до катетеризації судин та навчали належній техніці виконання

Соціально-демографічні та професійні характеристики респондентів

Стать (n=123)	чоловіча	24 (19,5 %)
	жіноча	99 (80,5 %)
Вік у роках (n=118)	середнє стандартне відхилення	37,8±13,3
	медіана	37,0
	мода	22
Посада (n=123)	лікар	24 (19,5 %)
	молодший спеціаліст з медичною освітою	99 (80,5 %)
Кваліфікаційна категорія (n=123)	вища	60 (48,8 %)
	перша	10 (8,1 %)
	друга	17 (13,8 %)
	без категорії	36 (29,3 %)
Стаж роботи в медицині у роках (n=123)	середнє стандартне відхилення	17,5±12,6
	медіана	17,0
	мода	2
Профіль відділення, в якому працював респондент (n=123)	реанімація, інтенсивна терапія	46 (37,4 %)
	хірургічний профіль	61 (49,6 %)
	терапевтичний профіль	15 (12,2 %)
	діагностичний профіль	1 (0,8 %)
Часта робота з внутрішньосудинними катетерами в практичній діяльності (n=123)	так	105 (85,4 %)
Навчання щодо питань катетеризації судин (n=121)	так	71 (58,7 %)
Випадки у практичній діяльності, пов'язані з інфекційними ускладненнями, які викликані катетеризацією судин (n=123)	так	96 (78,0 %)

процедур з установки і догляду за СК. Частка МП, які проходили подібне навчання протягом останнього року, була ще менше та складала 31,1 % (n=32).

Значна частина опитаних (n=96 – 78,0 %) вказала, що за час своєї роботи стикалася з пацієнтами з інфекційними ускладненнями, спричиненими катетеризацією судин. Причому в основному це були локальні форми інфекції (n=87 – 90,6 %). У 6,3 % випадків (n=6) МП вказали, що у практиці бачать локальні та генералізовані форми з однаковою частотою; інші 3,1 % респондентів (n=3) вказали винятково на генералізовану інфекцію.

У цілому, незважаючи на те, що більшість учасників опитування бачила пацієнтів з інфекційними ускладненнями катетеризації судин, це здебільшого (у 68,9 % випадків) траплялося рідко.

Аналіз питань другого блоку показав, що значна частина респондентів (n=94 з n<sub>валідне</sub>=120 – 78,3 %) вказала на необхідність отримувати більше інформації про

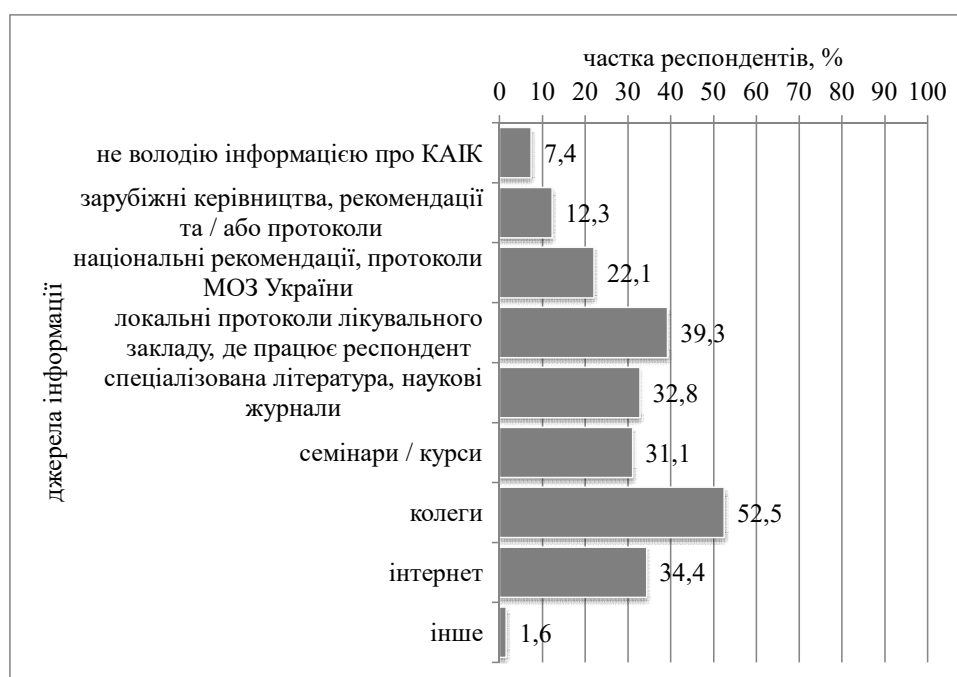
можливі ускладнення, спричинені катетеризацією судин. Крім того, 79,3 % опитаних (n=96 з n<sub>валідне</sub>=121) відчували потребу в додатковій інформації з питань інфекційного контролю та профілактики інфекцій, пов'язаних з катетеризацією судин. Виявлено статистично достовірний зв'язок між потребою отримувати додаткову інформацію про ускладнення катетеризації судин і посадою, яку займає респондент (молодший спеціаліст з медичною освітою):  $\chi^2=7,9758$ , p=0,004741.

У ході дослідження було з'ясовано, що для більшості опитаних МП (n=64 – 52,5 %) основним джерелом інформації про КАІК є їх колеги. Третина респондентів (n=48 – 39,3 %) користується локальними протоколами лікувального закладу, в якому працює. Майже чверть опитаних (n=27 – 22,1 %) посилалась на національні рекомендації та протоколи МОЗ України, хоча подібні документи досі не розроблено та не впроваджено у медичну діяльність на державному рівні. Звісно, наразі є нормативно-правові документи (наприклад, накази

МОЗ України від 10.05.2007 р. № 234, від 04.04.2008 р. № 181, від 04.04.2012 р. № 236), що регламентують питання внутрішньолікарняних інфекцій, зокрема післяопераційних інфекцій в галузі хірургічного втручання, але інформації у них недостатньо й вона потребує змін і доповнень. Дев'ять респондентів (7,4 %) зазначило, що не володіє інформацією про КАІК. На малюнку 1 графічно представлено детальний аналіз джерел інформації про КАІК для респондентів.

Для оцінки рівня інформованості респондентів про категорії пацієнтів, які мають високий ризик виникнення інфекційних ускладнень, пов'язаних з катетеризацією

судин, МП було запропоновано обрати одну або декілька відповідей із зазначеного списку: «пацієнти відділень реанімації та інтенсивної терапії», «пацієнти неврологічних відділень», «пацієнтки пологових відділень», «пацієнти опікових відділень», «пацієнти відділень онкогематології», «пацієнти, які отримують гемодіаліз», «пацієнти інфекційних відділень», «пацієнти терапевтичних відділень», усі вищезазначені категорії», «жодна з вищезазначених категорій». Останні два варіанти відповідей було включено навмисно, щоб заплутати тих респондентів, які не володіють цією інформацією або невпевнені у своїх знаннях.

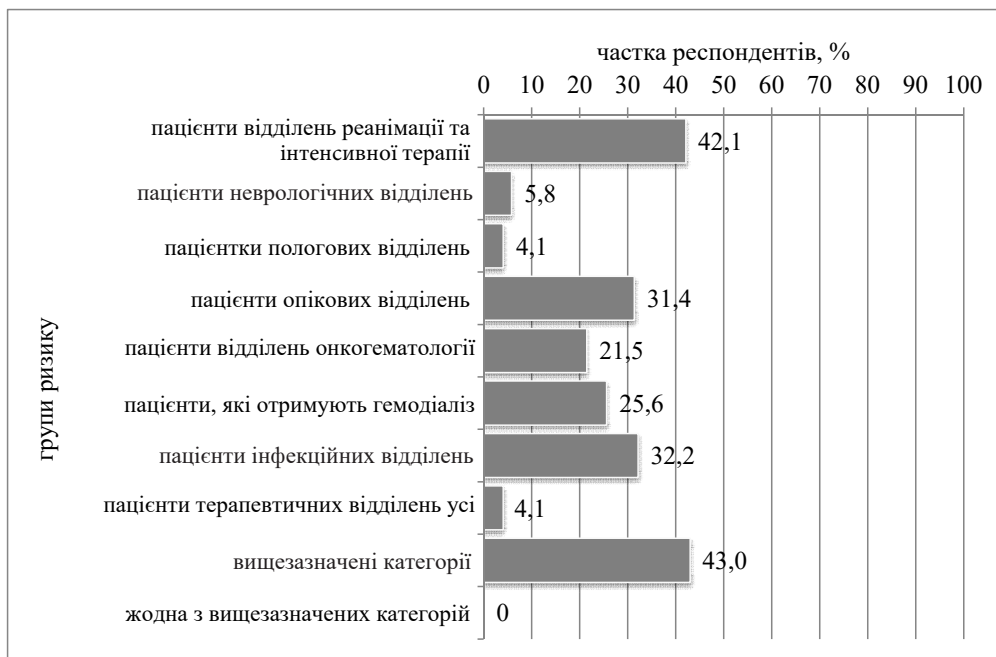


Мал. 1. Джерела інформації про КАІК для респондентів (n=122).

При аналізі даних встановлено, що МП мають недостатній рівень знань про групи ризику виникнення інфекцій, пов'язаних з катетеризацією судин. Значна частина опитаних (n=52 – 43,0 %) обрала всі категорії пацієнтів, що неправильно. Майже стільки ж респондентів (n=51 – 42,1 %) віднесло до групи ризику інфекційних ускладнень катетеризації судин пацієнтів відділень реанімації та інтенсивної терапії. Далі за частотою обраних відповідей слідує інфекційні хворі; пацієнти опікових відділень; особи, які отримують гемодіаліз; онкогематологічні хворі; неврологічні хворі; особи, які перебувають на лікуванні в терапевтичних відділеннях, та пацієнтки пологових відділень (мал. 2).

Для визначення рівня обізнаності МП про чинники ризику виникнення інфекційних ускладнень катетериза-

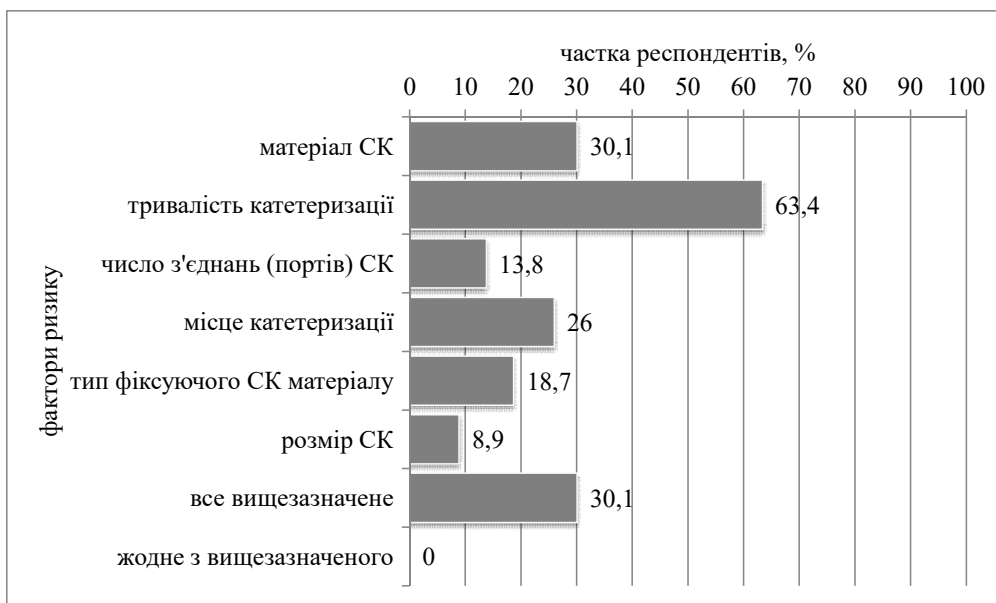
ції судин можливі фактори було згруповано у три категорії: 1) фактори ризику, пов'язані із СК (матеріал СК, тривалість катетеризації, число з'єднань/портів СК, анатомічна ділянка катетеризації, тип фіксуючого матеріалу, розмір СК); 2) фактори ризику, пов'язані з особливостями лікувального процесу (застосування парентерального харчування у пацієнта, недостатня кваліфікація медичного персоналу, тривалість госпіталізації до початку катетеризації, порушення правил асептики при постановці та догляду за СК, часті медичні маніпуляції із СК) та 3) фактори ризику, пов'язані з характеристиками пацієнтів і станом їх здоров'я (вік, стать, тяжкість стану, ожиріння, цукровий діабет, наявність вогнищ хронічної інфекції, імунодефіцит).



Мал. 2. Розподіл відповідей респондентів (n=121) щодо груп ризику інфекційних ускладнень, пов'язаних з катетеризацією судин.

При аналізі відповідей респондентів щодо факторів ризику, пов'язаних із СК, встановлено, що значна частина опитаних (n=78 – 63,4 %) здебільшого пов'язує вірогідність виникнення інфекційних ускладнень з тривалістю катетеризації. Майже вдвічі менше респондентів (n=37 – 30,1 %) вважало, що матеріал, з якого ви-

готовлено СК, впливає на частоту виникнення інфекційних ускладнень катетеризації. Така ж кількість респондентів (n=37 – 30,1 %) обрала всі зазначені в переліку потенційні фактори ризику. Наочний розподіл відповідей респондентів щодо інших ймовірних факторів ризику представлено на малюнку 3.

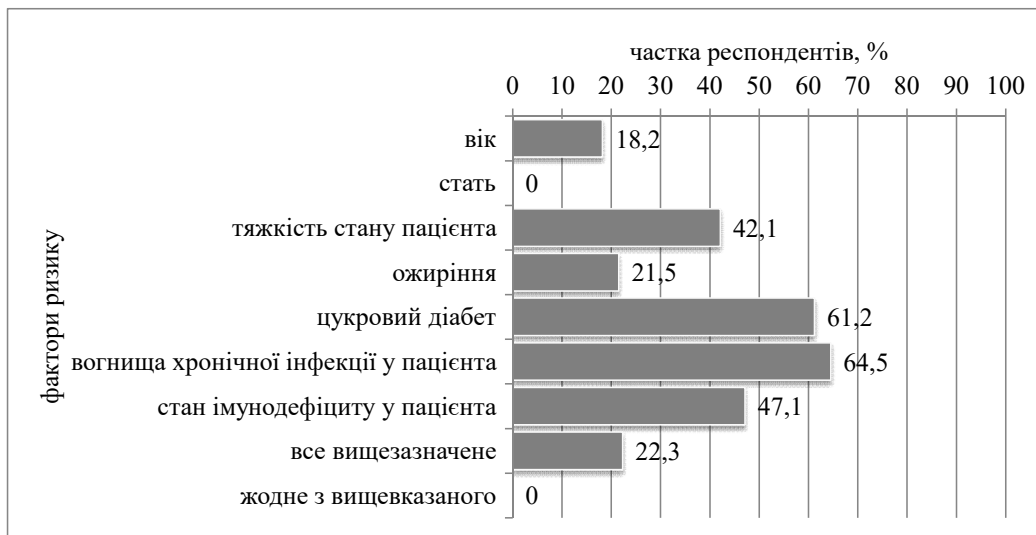


Мал. 3. Розподіл відповідей МП (n=123) щодо факторів ризику інфекційних ускладнень катетеризації судин, пов'язаних із СК.

При аналізі відповідей респондентів (n=122) щодо факторів ризику інфекційних ускладнень катетеризації судин, пов'язаних з особливостями лікувального процесу, встановлено, що більшість МП (n=107 – 87,7 %) розуміє необхідність у дотриманні правил асептики при постановці та догляді за СК для запобігання інфікуванню. При цьому тільки половина респондентів погодилась, що недостатня кваліфікація медичного персоналу (n=62 – 50,8 %) та часті медичні маніпуляції із СК (n=58 – 47,5 %) можуть стати причиною виникнення інфекційних ускладнень процедури катетеризації. Незначна кількість опитаних пов'язують ризик виникнення інфекційних ускладнень із тривалістю перебування пацієнта

в стаціонарі, яке передувало процедурі катетеризації (n=15 – 12,3 %), та застосуванням парентерального харчування (n=5 – 4,1 %).

До факторів ризику інфекційних ускладнень катетеризації судин, пов'язаних із демографічними характеристиками пацієнтів і станом їх здоров'я, майже дві третини респондентів віднесли наявність вогнищ хронічної інфекції в організмі пацієнта (n=78 – 64,5 %) та цукровий діабет (n=74 – 61,2 %). Менше ніж чверть МП (n=22 – 18,2 %) вказали, що новонароджені та люди похилого віку мають вищий ризик виникнення таких ускладнень порівняно з іншими віковими групами пацієнтів. Детальна інформація представлена на малюнку 4.



Мал. 4. Розподіл відповідей МП (n=121) щодо факторів ризику інфекційних ускладнень катетеризації судин, пов'язаних з демографічними характеристиками пацієнтів і станом їх здоров'я.

Респондентам було запропоновано оцінити за 10-бальною шкалою роль МП у виникненні інфекцій, пов'язаних з катетеризацією судин. Оцінка в 1 бал означала, що медичний персонал майже не впливає на рівень інфекційних ускладнень катетеризації судин, а оцінка в 10 балів, навпаки, свідчила про суттєвий вплив медиків на частоту виникнення таких ускладнень. Для спрощення аналізу отримані дані було проранжовано: результат в 1-2 бали оцінено як дуже низький вплив; 3-4 бали – низький вплив; 5-6 балів – помірний вплив; 7-8 балів – високий вплив; 9-10 балів – дуже високий вплив. Зі 122 осіб, які дали відповідь, четверта частина зазначила (n=30 – 24,6 %), що медичний персонал має помірний вплив на рівень інфекційних ускладнень катетеризації судин. Дещо менше респондентів (n=28 – 23,0 % та n=26 – 21,3 %) вказали відповідно про високий та дуже високий вплив МП на виникнення інфекцій, пов'язаних з катетеризацією судин. Між тим, 17,2 %

(n=21) та 13,9 % (n=17) респондентів вважали, що МП мають відповідно низький та дуже низький вплив на рівень інфекційних ускладнень катетеризації судин. Зауважимо, що 89,5 % респондентів з числа тих, хто дав оцінку в 1-4 бали, у процесі своєї практичної діяльності часто працюють із СК. Тобто майже третина (n=38 – 31,1 %) всіх опитаних неправильно оцінює власну роль у патогенезі КАІК, коли недостатня кваліфікація медичного персоналу, часті медичні маніпуляції із СК, порушення правил асептики при постановці та догляді за СК, призводять до мікробної колонізації СК, що, своєю чергою, може стати причиною виникнення як локальних, так і генералізованих форм інфекції. Така недооцінка ролі медичного персоналу у розвитку інфекційних ускладнень катетеризації судин, вірогідно, є результатом недостатнього рівня знань респондентів з питань використання та догляду за СК, про що безперечно свідчать їх наступні відповіді на теоретичні запитання.



## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

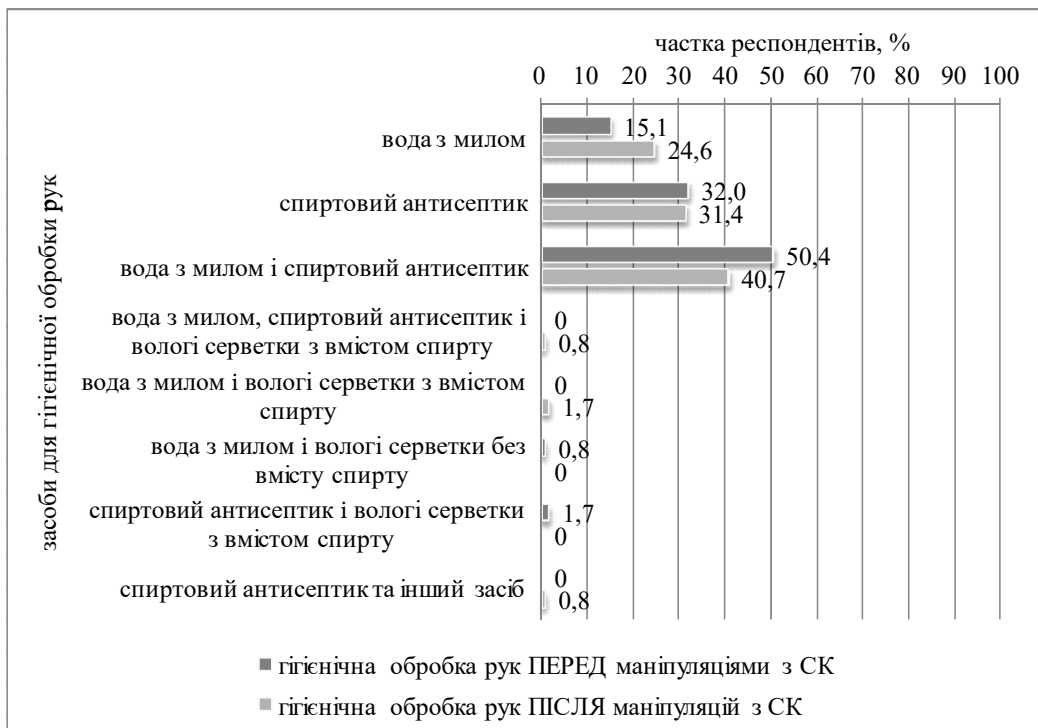
Переважна частина респондентів знала, що при постановці СК та догляді за ним необхідно дотримуватися правил асептики ( $n=119$  – 96,7 %), а пов'язку, яка фіксує катетер, необхідно замінити, якщо вона забруднилась ( $n=117$  – 95,1 %), ослабла ( $n=114$  – 92,7 %) або стала вологою ( $n=112$  – 91,1 %). Між тим, 72,1 % опитаних ( $n=88$  з  $n_{\text{валідне}}=122$ ) не володіли правильною інформацією щодо термінів заміни прозорих пов'язок для фіксації короткострокових ЦВК. Тільки половина респондентів ( $n=67$  з  $n_{\text{валідне}}=121$  – 55,4 %) погодилась, що для обробки шкіри перед введенням ЦВК, периферичного артеріального катетера та під час заміни пов'язки доцільно використовувати спиртовий розчин хлоргексидину у концентрації більш ніж 0,5 %.

Більшість медиків знала ( $n=112$  – 91,1 %), що будь-який СК необхідно негайно видалити, як тільки потреба в ньому відпала, проте інші питання стосовно строків видалення та заміни СК викликали труднощі у респондентів. Так, 17,9 % респондентів ( $n=22$ ) допускали, що щоденна заміна периферичних СК дозволить знизити ризик розвитку інфекційних ускладнень катетеризації судин у дорослих пацієнтів. Інші 21,1 % МП ( $n=26$ ) зазначили, що їм важко відповісти на вказане питання. Частка опитаних, які знали що рутинна заміна ЦВК та катетерів для гемодіалізу не є ефективним заходом запобігання КАІК, склала 38,2 % ( $n=47$ ) та 21,1 % ( $n=26$ )

відповідно. Дещо більше респондентів ( $n=50$  з  $n_{\text{валідне}}=122$  – 41,0 %) знали, що регулярну заміну периферично імплантованих ЦВК недоцільно застосовувати для запобігання КАІК. Дві третини опитаних МП ( $n=79$  з  $n_{\text{валідне}}=121$  – 65,3 %) не знали строків заміни приладдя для інфузії у пацієнтів, яким не проводять вливання крові, її компонентів і жирових емульсій.

На недостатню обізнаність деяких респондентів з питань використання антибактерійних препаратів для профілактики інфекційних ускладнень катетеризації судин вказує те, що тільки дві третини опитаних ( $n=78$  – 63,4 %) знало про відсутність потреби у проведенні рутинної системної антибіотикопрофілактики перед введенням ЦВК з метою запобігання колонізації катетера мікроорганізмами та/або розвитку КАІК.

При аналізі питань третього блоку встановлено, що 99,2 % МП ( $n=122$ ) вважали, що перед будь-якою маніпуляцією із СК необхідно обов'язково проводити гігієнічну обробку рук. Один респондент зазначив (0,8 %), що в екстрених випадках, коли важлива кожна секунда, цією процедурою можна нехтувати. Частка МП, які погодились з необхідністю проведення гігієнічної обробки рук після маніпуляцій із СК, також склала 99,2 % ( $n=121$  з  $n_{\text{валідне}}=122$ ), однак один опитаний (0,8 %) вважав, що в цьому випадку проводити гігієнічну обробку рук недоцільно. Більшість респондентів вважала, що для гігіє-



Мал. 5. Розподіл відповідей респондентів щодо засобів, які необхідно використовувати при гігієнічній обробці рук перед ( $n=119$ ) та після ( $n=118$ ) маніпуляцій із СК.

нічної обробки рук при роботі із СК необхідно застосовувати воду з милом та спиртовий антисептик. Розгорнутий аналіз відповідей представлено на малюнку 5.

Всі респонденти ( $n_{\text{валідне}}=121 - 100,0\%$ ) погодились, що при маніпуляціях із СК є необхідність у використанні рукавичок. Більшість МП ( $n=119$  з  $n_{\text{валідне}}=121 - 97,5\%$ ) підтвердила, що у рутинній практиці завжди користується рукавичками під час маніпуляцій із СК. Здебільшого, це нестерильні чисті ( $n=53$  зі  $121 - 43,8\%$ ) та стерильні ( $n=44$  зі  $121 - 36,4,8\%$ ) рукавички. Інші респонденти вказали, що користуються і стерильними, і нестерильними чистими рукавичками ( $n=13$  зі  $121 - 10,7\%$ ), нестерильними рукавичками, що повторно використовуються після обробки антисептиком ( $n=6$  зі  $121 - 5,0\%$ ), а також нестерильними чистими та нестерильними рукавичками, що повторно використовуються після обробки антисептиком ( $n=5$  зі  $121 - 4,1\%$ ). Гігієнічну обробку рук спиртовим антисептиком перед використанням рукавичок завжди виконує тільки  $88,1\%$  опитаних ( $n=104$  з  $n_{\text{валідне}}=118$ ), в деяких випадках –  $3,4\%$  опитаних ( $n=4$  зі  $118$ ). Деяка кількість МП ( $n=14$  з  $n_{\text{валідне}}=121 - 11,6\%$ ) допускає, що використання рукавичок може замінити гігієнічну обробку рук при роботі із СК.

При уточненні, в яких конкретно випадках при роботі із СК респонденти використовують рукавички, встановлено, що більшість опитаних ( $n=104$  з  $n_{\text{валідне}}=121 - 86,0\%$ ) використовує рукавички при будь-якій маніпуляції із СК. Частка МП, які користуються рукавичками при постановці периферичного СК, склала  $12,4\%$  ( $n=15$  зі  $121$ ), при проведенні інфузій –  $9,9\%$  ( $n=12$  зі  $121$ ), при видаленні СК –  $9,1\%$  ( $n=11$  зі  $121$ ), при промиванні СК –  $3,3\%$  ( $n=4$  зі  $121$ ), при зміні пов'язки, що фіксує СК –  $1,7\%$  ( $n=2$  зі  $121$ ).

Незважаючи на те, що  $97,5\%$  респондентів вказали, що завжди користуються рукавичками при роботі із СК, при аналізі їх подальших відповідей встановлено ряд причин, які перешкоджають постійному застосуванню рукавичок у практичній діяльності. Це недостатня забезпеченість медичного персоналу рукавичками ( $n=19$  з  $n_{\text{валідне}}=64 - 29,7\%$ ), заміна рукавичок процедурою гігієнічної обробки рук ( $n=16$  зі  $64 - 25,0\%$ ), виникнення

алергічних реакцій та/або контактного дерматиту в результаті застосування рукавичок ( $n=13$  зі  $64 - 20,3\%$ ), а також брак часу ( $n=12$  зі  $64 - 18,8\%$ ). Три респонденти ( $3,7\%$ ) вказали, що рукавички заважають проведенню медичних маніпуляцій, а ще один МП ( $1,6\%$ ) вказав, що вважає використання рукавичок при маніпуляціях із СК недоцільним. Між тим,  $26,6\%$  опитаних ( $n=17$  зі  $64$ ) ще раз наголосили, що завжди використовують рукавички при роботі із СК.

Учасникам опитування було запропоновано обрати засіб для фіксації СК, якому, на їх думку, необхідно віддавати перевагу та вказати, який спосіб фіксації СК здебільшого вони змушені використовувати на практиці. Виявилось, що незважаючи на те, що більшість медиків віддає перевагу прозорій напівпроникній пов'язці ( $n=55$  з  $n_{\text{валідне}}=122 - 45,1\%$ ), вони змушені фіксувати СК лейкопластиром непрозорим ( $n=60$  зі  $122 - 49,2\%$ ), який може перешкоджати проведенню ефективного моніторингу за станом місця катетеризації.

#### Висновки

Виявлено недостатній рівень знань, прихильності та практики МП з питань епідеміології, інфекційного контролю та профілактики інфекційних ускладнень катетеризації судин. Це вірогідно пов'язано з відсутністю нормативного підґрунтя для епідеміологічного нагляду та профілактики інфекційних ускладнень процедури катетеризації, зокрема КАІК. Проте, навіть при наявності наказів з питань внутрішньолікарняних інфекцій та обробки рук, відповіді респондентів вказують на недоліки у професійній підготовці та прогалини в знаннях. Для підвищення рівня знань МП щодо питань роботи із СК та профілактики інфекційних ускладнень процедури катетеризації судин, в закладах охорони здоров'я необхідно розробляти та впроваджувати програми з інфекційного контролю, які будуть включати регулярні тренінги для медичного персоналу, розробку та оновлення локальних протоколів, алгоритмів і стандартних операційних процедур. Крім того, необхідно забезпечити персонал достатньою кількістю засобів індивідуального захисту та антисептичних засобів.

## Література

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units – Annual epidemiological report for 2017 / ECDC. – Stockholm, 2019. – P. 1. URL : [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER\\_for\\_2017-HAI.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-HAI.pdf) (date of the application: 12.07.2020).
2. Health care workers' knowledge and practices regarding the prevention of central venous catheter-related infection / S. Alkubati, N. Ahmed, O. Mohamed [et al.] // *American Journal of Infection Control*. – 2015. – Vol. 43 (1). – P. 26-30. DOI: 10.1016/j.ajic.2014.09.021.
3. The reduction of risk in central line-associated bloodstream infections: Knowledge, attitudes, and evidence-based practices in

health care workers / A. Bianco, P. Coscarelli, C. Nobile [et al.] // *American Journal of Infection Control*. – 2013. – Vol. 41 (2). – P. 107-112. DOI: 10.1016/j.ajic.2012.02.038.

4. Kurian R. N. A study to assess the knowledge of staff nurses regarding central line associated blood stream infection (CLABSI) with a view to develop information-booklet on prevention of CLABSI in a selected hospital of Delhi / R. N. Kurian, N. John // *International Journal of Nursing and Midwifery Research*. – 2016. – Vol. 3 (2&3). – P. 17-20.

5. «Опитувальник «Використання внутрішньосудинних катетерів у клінічній практиці» / Чумаченко Т.О., Бережна А.В. // Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 84621 від 21.01.2019.

## References

1. European Centre for Disease Prevention and Control. (2019). Healthcare-associated infections in intensive care units. *Annual Epidemiological Report for 2017*. Stockholm. Retrieved from: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER\\_for\\_2017-HAI.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-HAI.pdf).
2. Alkubati, S., Ahmed, N., Mohamed, O., Fayed, A., & Asfour, H. (2015). Health care workers' knowledge and practices regarding the prevention of central venous catheter-related infection. *American Journal of Infection Control*, 43 (1), 26-30. DOI: 10.1016/j.ajic.2014.09.021.
3. Bianco, A., Coscarelli, P., Nobile, C., Pileggi, C., & Pavia, M. (2013). The reduction of risk in central line-associated bloodstream

infections: Knowledge, attitudes, and evidence-based practices in health care workers. *American Journal of Infection Control*, 41 (2), 107-112. DOI: 10.1016/j.ajic.2012.02.038.

4. Kurian, R.N., & John, N. (2016). A study to assess the knowledge of staff nurses regarding central line associated blood stream infection (CLABSI) with a view to develop information-booklet on prevention of CLABSI in a selected hospital of Delhi. *International Journal of Nursing and Midwifery Research*, 3 (2&3), 17-20.

5. Chumachenko, T., Berezhna, A. (2019). Copyright certificate. Ukraine. Questionnaire «Using of intravascular catheters in clinical practice». 84621 [in Ukrainian].

## EVALUATION OF THE LEVEL OF KNOWLEDGE, ATTITUDES AND PRACTICE OF HEALTHCARE WORKERS REGARDING WORK WITH VASCULAR CATHETERS AND THE PREVENTION OF INFECTIOUS COMPLICATIONS OF VASCULAR CATHETERIZATION

A.V. Berezhna, S.D. Novikov, T.O. Chumachenko  
Kharkiv National Medical University

**SUMMARY.** The aim of the study was to evaluate the knowledge, attitudes and practice (KAP) of healthcare workers (HCW) regarding vascular catheterization (VC) and the prevention of infectious VC complications.

**Materials and methods.** A cross-sectional study was conducted among 123 HCW of healthcare settings in Ukraine in September–November 2019 and January 2020 using the author's questionnaire. The questionnaire contained three blocks and 48 questions. Microsoft Excel

2007 and Epi Info Epi Info™ for Windows version 7.2 were used for statistical analysis of the data. The significance level for  $\chi^2$ -test was set at  $P < 0.05$ .

**Results and discussion.** The most of respondents (78.3 %) noted the need for more facts about possible VC complications, and 79.3 % of them required for additional data on infection control and prevention (ICP) of catheter-associated infections. A statistically significant association between the need to obtain extra information about the VC complications and the respondents' position was established:  $\chi^2=7.9758$ ,  $p=0.004741$ .

Insufficient knowledge of risk groups and factors were identified in HCW. 31.1 % of them believed that HCW had small impact on infectious VC complications occurrences. 33.4 % of HCW knew about inexpediency of routine replacement of central venous catheters (CVCs), peripheral inserted CVCs, and hemodialysis catheters.

99.2 % of HCW considered that before and after any VC it is necessary to perform hand hygiene (HH) using a soap and water or alcohol based hand rubs. In routine practice, 97.5 % of HCW always used gloves with VC. 11.6 % of HCW considered that gloving can replace HH with VC.

HCW neglected the use of gloves with VC because insufficient gloves provision (29.7 %). The quarter of respondents (25.0 %) replaced gloves with HH. Due to allergic reactions or contact dermatitis as a result of the gloves usage, 20.3 % of HCW refused to use its.

**Conclusions.** An insufficient level of KAP of HCW on epidemiology, ICP of infectious VC complications was determined.

**Key words:** cross-sectional study; catheter-related bloodstream infections; infection control; hand hygiene.

#### Відомості про авторів:

Бережна Антоніна Валентинівна – аспірант кафедри епідеміології Харківського національного медичного університету; e-mail: a.v.berezhna@gmail.com

Новіков Станіслав Дмитрович – студент Харківського національного медичного університету; e-mail: nsd.071098@gmail.com

Чумаченко Тетяна Олександрівна – д. мед. н., професор, завідувач кафедри епідеміології Харківського національного медичного університету; e-mail: tatalchum@gmail.com

#### Information about the authors:

Berezhna A. V. – PhD student of the Department of Epidemiology, Kharkiv National Medical University; e-mail: a.v.berezhna@gmail.com

Novikov S. D. – student, Kharkiv National Medical University e-mail: e-mail: nsd.071098@gmail.com

Chumachenko T. O. – MD, Professor, Head of the Department of Epidemiology, Kharkiv National Medical University; e-mail: tatalchum@gmail.com

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 1.09.2020 р.

N.A. Yarmuhamedova, K.S. Djuraeva, U.X. Samibaeva, Z.D. Bahrieva, D.A. Shodieva

## CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF NEUROBRUCellosIS ACCORDING TO THE INFORMATION OF SAMARKAND MUNICIPAL INFECTIOUS DISEASES HOSPITAL

Samarkand State Medical Institute

*Brucellosis is a particularly dangerous and socially significant infection that causes considerable economic damage and leads to a high level of patients' disability (Vershilova P. A., 1961, Beklemishev N. D., 1965).*

*Brucellosis is a global problem for medical and veterinary health services (Corbel M. J., 1997, Boschiroli M. L., 2001).*

*According to the information of WHO Joint Expert Committee on Brucellosis (1986), this disease is registered among animals in 155 countries around the world.*

*Mostly Brucellosis is spread in the Mediterranean countries, Asia Minor, South and South-East Asia, Africa, Central and South America (Sauret I. M. E., 2002; Ergonul O. E. A., 2004; Karabay O. E. A., 2004; Getinkaua Z. E. A., 2005; Alim A., Tomul Z. D., 2005; Onishchenko G. G., 2005)*

*These indices are ten times higher in countries of Central Asia. The registered cases of this disease here are compounded 116 cases per 1 million people in Kazakhstan and 362 in Kyrgyzstan. In Uzbekistan, there are 18 cases per 1 million people. In the Russian Federation there are 4.1 cases per 1 million people, Greece – 21 cases, Germany and the United Kingdom – 0.3 cases.*

**Key words:** neurobrucellosis; neuritis; plexitis.

Chronic brucellosis is rather widespread infectious autoimmune disease. Nowadays the problem of brucellosis is considered as quite actual for the countries with the developed cattle-breeding sector in the agriculture. 80 % of cases the acute brucellosis become chronic and 35 % of the patients become disable. Mostly there fall ill with this disease young employable people, that cause damage to social and economic sphere and in its turn it presents another actual aspect of this problem. On the basis of pathogenesis of the chronic brucellosis underlie intracellular parasitizing of brucellas with anti-lysozyme activity.

Analyzing literature information of Russian scientists about the chronic brucellosis for the last 20 years, we haven't found any reference – about neurobrucellosis.

Neurobrucellosis – zoonotic infection disease caused by gram-negative bacterium of Brucella family and characterized by affection of all areas of nervous system: central, peripheral and vegetative.

Actuality of the problem of neurobrucellosis is defined with such peculiarities as clinical presentation changes of the modern brucellosis, differing from the uncertainty of symptoms. All this requires the searching of modern methods of investigation which let diagnose neurobrucellosis promptly and spend appropriate therapy, which considerably will improve the patient's life quality and let continue their workability.

Based on different scientists' opinions, Neurobrucellosis is observed in 5–10 % patients (Yetkin M. A., 2006) and it is considered as rare, but serious complication of this infection. According to classification neurobrucellosis is divided into areas which it can affect: CNS lesion (meningitis, encephalitis, myelitis, vasculitis of cerebrum vessels, vertebral and basilar insufficiency, hypertensial, diencephalic hypothalamic syndromes and etc.), PNS (neuritis, radiculitis, plexitis, solar plexitis, radicular syndrome and etc.), ANS (vasoneurosis, atmospheric sensitivity, microcirculation disturbance, intestine atony and etc.) and psychobrucellosis (asthenoneurotic syndrome, depressive syndrome, hallucinosis and etc.)

Clinical picture may remind acute meningitis, encephalomeningitis, and in some cases – paresis or dysfunction of cerebral nerve. Damage of big peripheral nerve tube may cause a strong neuralgia.

Objective of investigation: to give characteristic of clinical and epidemiological manifestations of patients with chronic brucellosis with nerve system lesion.

### Materials and methods

It was conducted retrospective analyses of epidemiological situation on the brucellosis in Samarkand region on the basis of official statistical information of incidence of brucellosis in Samarkand city for the period from 2008 to 2018 years.

From patients with diagnosis of chronic brucellosis which had been hospitalized in RCIH (Regional Clinical Infection Hospital) for the period from January of 2018 to February 2018 year, there were selected 54 patients with nerve system lesion. To diagnose brucellosis there was used the clinical classification by K. Djalilov (1987).

For verifying brucellosis there was used Write's tests (as positive there was accounted titre 1:150) and Hedelson's (positive and distinctly positive result).

Clinical examination of patients included thorough collection of anamnesis, including epidemiological.

Examination included complete blood count with leucoformula, bacteriological blood inoculation, in case of need there was conducted CT and neuropathologist's consultation.

### Examination Results

During analyzing perennial dynamics (from 2008 to 2018) of patients' incidence there was determined that the highest level of incidence was observed in Nurabad,

Khushrabad and Bulungur districts. Present comparative analysis of examined patients with brucellosis has shown evident tendency to increasing of brucellosis incidence in the territory of such districts as Nurabad, Khushrabad, Bulungur, Urgut and Pastedargom.

During investigation of the absolute rate of incidence in Samarkand region for all period there was revealed that the peak of incidence fell in 2018 year, what corresponds to 13.8 % of cases, besides the lowest rate 5.5 % was observed in 2008. Thus it was revealed that from 2009 there had been observed an increase of brucellosis incidence (in 2009 – 6.9 %), then a certain fall of this rate to 6.6 % of cases (2010) and then again considerable increase to 13.8 % of cases in 2018 (Fig. 1).

Among the infection ways there dominates contact one (48.2 %), alimentary way of contagion is composed 33.7 %, and in 18.1 % of patients the infection way hasn't been identified.

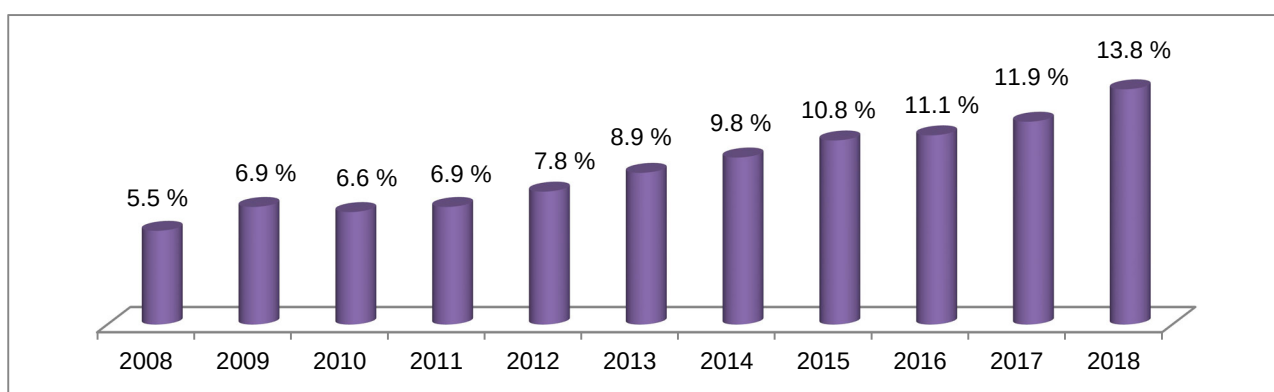


Figure 1. Dynamics of Brucellosis incidence in Samarkand region for the period from 2008 to 2018.

It was revealed that increase of the brucellosis incidence begins from May, and decrease of the disease is observed from July, that is most probably connects with biological cycles of animals (lambing time, division) and spending principal agricultural works.

An age characteristic of patients with chronic form of brucellosis is presented in the Figure 2. Analysis of age structure of patients has shown predominant visit of employable people to doctor: till 14 years – 4 %, 14–17 years – 7.7 %, 20–25 years – 17.7 %, 25–35 years – 21.2 %, 35–40 years – 22.3 %, 40–50 years – 11.3 %, older 50 years – 10.1 %.

Majority of patients was males – 58.3 %, another part of patients were females – 41.7 % (Fig. 3).

Organs lesion of the patients with chronic brucellosis form was registered with different frequency, so the changes

of the cardiovascular system is 24 % of cases; locomotive system is observed in 60.2 % of cases, nerve system 13.2 %, urogenital system in 3.6 % cases. In some cases there are observed combined lesion of the organs and system.

Taking into consideration patients' complaints, clinical manifestations of nerve system lesion variate in considerable range from 2 % to 95 % and can be accompanied with such syndromes as CNS injury (meningitis, encephalitis) PNS (neuritis, radiculitis), ANS (vegetative vascular dystonia) and psychobrucellosis (asthenoneurotic syndrome, depressive syndrome, hallucinosis and etc.) (Table 1). Grave injury of nerve system is observed in 2–8 % cases (Zavalishin I. A.).

3.7 % of patients suffered from Meningitis of brucellosis etiology.

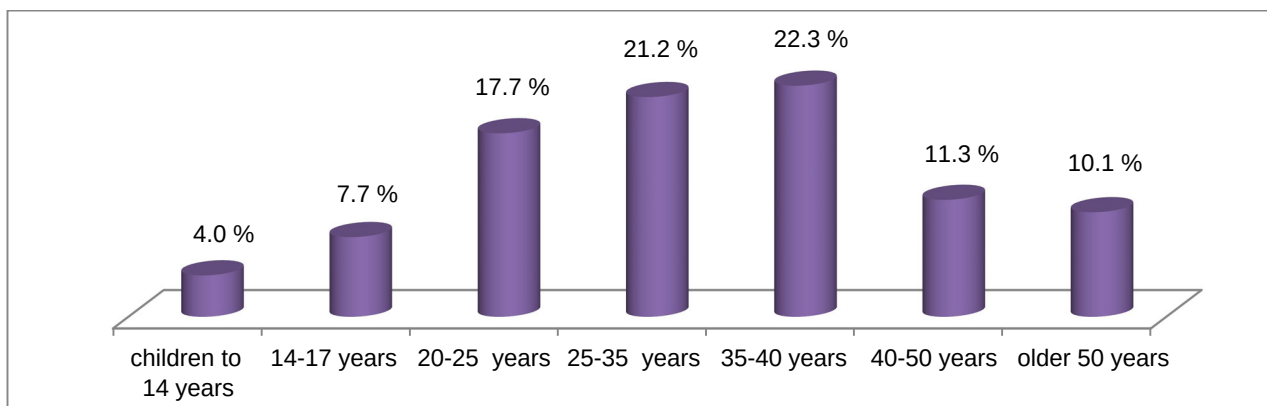


Figure 2. Age patients' distribution.

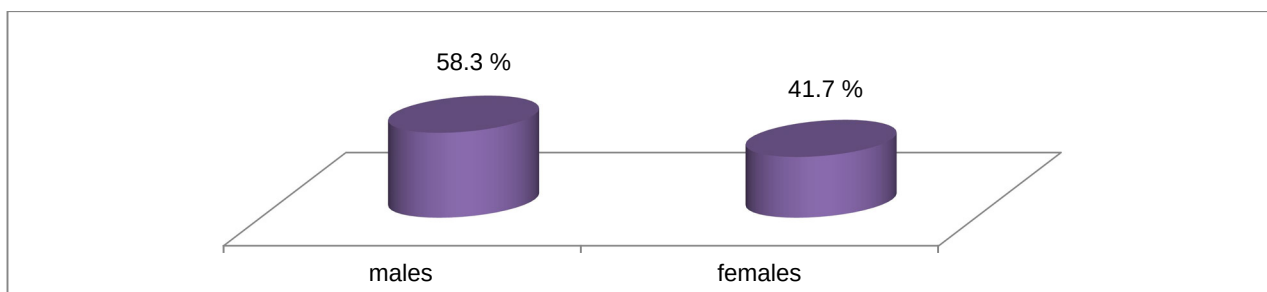


Figure 3. Gender patients' distribution.

Table 1

The main clinical manifestations in patients with neurobrucellosis

№	Clinical sign	Absolute	%
1	Meningitis	2	3.7
2	Encephalitis	1	1.8
3	Radiculitis	41	75.9
4	Polyradiculitis	11	20.3
5	Neuritis of facial nerve	23	42.5
6	Neuritis of vestibular-cochlear nerve	19	35.0
7	Neuritis of optic nerve	7	12.9
8	Malfunction of vegetative nerve system	51	94.4
9	Functional disorders of nerve system	28	51.8
10	Psychosis	6	11.1

Clinical syndrome of brucellosis meningitis: muscular rigidity of occiput, Kernig and Brudzinskiy's symptoms, painful point on the face, head and neck, essentially through vessels, sometimes it is observed cranial nerves lesion (in the first place facial and auditory). In cerebral liquid there

was found pleocytosis, albumen increase, xanthochromia, not rarely it is observed decrease of blood sugar and chloride content, but substance of potassium, calcium, and inorganic phosphor usually increase.

Both early and late forms of brucellosis encephalitis are characterized by indispensable involvement of brain layers and characterized by cranial nerves, often there are involved auditory, facial and optic nerves, but it is described also concurrent defeat of oculomotor, with trigeminal, wandering and sublingual nerves. All forms of Brucellosis lesion of central nervous system is accompanied with polymorphism what confirms diffusivity of pathologic process. Meningo-encephalitis clinically is manifested by paresis of extremities of spastic type and sensory abnormality of referred character. Meningo-encephalitis was detected in 1.8 % of patients.

Clinical presentation of Brucellosis radiculitis was detected in 75.9 % of patients and characterized by acute and badly localized pains in lumbosacral area which last for hours, days, or weeks.

Mostly pains are progressing gradually, increasing by degrees and almost all pains involve area of lumbosacral roots. It's very often observed allergic syndrome, with painful points. Usually objective sensory abnormalities aren't acute,

typical extended pain, in spite of their high intensity, they often haven't exact localization: patients try to find painful place themselves, but it doesn't turn out well, usually the patients tell that "it aches all extremity". It is characterized by volatility of pains.

Poliradiculitis was observed in 20.3 % patients; it wasn't always symmetrical and it didn't always involve all extremities. Polyradiculitis was preceded by rich vegetative symptomatology: cyanosis, fall of temperature, strength of hyperhidrosis of distal parts of limbs, sometimes was observed hydrops, arthropaty, which combined with lesion of vertebral, extremities' joints and etc.

Clinical symptomatology of neuritis of facial nerve in all examined patients is characterized by presence of smoothing of nasolabial fold, with drooping of eyelid and corner of the mouth, sensation of weak burning, tingling, weakness of facial muscles, disorder of taste, excessive saliva production. This symptom was observed in 42.5 % of cases.

Neuritis of vestibulocochlear nerve is often met (35 %) in patients with neurobrucellosis and was characterized by hearing loss, usually bilateral. Loss of hearing mostly is the only manifestation of chronic brucellosis after acute form.

According to different informative sources in half of patients with chronic brucellosis hearing loss is observed. So that neuritis of vestibulocochlear nerve – important diagnostic sign of chronic brucellosis.

Principal manifestation of optic nerve lesion – loss of vision (partial or total), or sudden appearance of erased or blurring vision, besides patients feel painful sense in defected eye (colors are seemed blurring in comparison with another eye). In many cases it only affects one eye, and patients may not aware about losing the colored vision, until the doctor asks them to close or cover healthy eye. According to informative sources describing brucellosis neuritis, it is proved that 92 % of patients feel the pain in the eye, which in a fact preceded visual lost of this eye in 39.5 % of cases.

Neuritis of optic nerve mostly affects young people at the age from 18 to 45 years, on an average females and there was registered 12.9 % of patients.

Lesion of vegetative nervous system is observed almost in all patients with brucellosis (94.4 %) and manifested acute

sweat or skin dryness, its peeling, atrophy, acrocyanosis, hair shedding, fragility of nails, pressure drop, weight loss, emaciation, osteoporosis, fibrosis of muscles and elasticity diminution.

During brucellosis it is rather often may observe functional disorders of nerve system and it was detected in 51.8 % of patients. Functional disorders of nerve system are met mainly in the initial stage of the disease and it is manifested in form of emotional instability, irritability, distraction, anorexia, insomnia with headache, asthenia, sluggishness, memory loss, apathy.

During brucellosis psychosis are described by many scientists. Mental disorder can be appeared in different phase of disease. In the present group of examined patients the psychosis were manifested in form of visual and ear hallucinations, delirium, euphoria, psychomotor stimulation and it was diagnosed in 11.1 % patients.

### Conclusions

1. Taking into consideration existence of epizootic nidus of brucellosis neat cattle and small cattle, epidemic situation in Samarkand region is unstable. It is typical alternation of periods of disease increasing with peak in 2009, and decreasing to minimum in 2010. From 2011 in the region there was observed gradual increase of brucellosis disease, which has been continuing to actual time.

2. Nerve system lesion can be manifested in different stages of disease and be the first clinical manifestation of brucellosis. Clinical presentation of brucellosis is characterized by multiformity of symptoms and remitting disease course. Mainly there fall ill people connecting with livestock farming, and people who don't use pasteurized milk, so that it is necessary to treat more careful to patients with neurologic manifestation, who live or have come from precinctive location on brucellosis, not to avoid missing diagnose: neurobrucellosis. Taking into account variety of clinical form, mechanisms, lying on basis those or other manifestations of neurobrucellosis, making up plan of treatment of the patient it is necessary to take into consideration the disease form, process stage, totality and character of nidus lesion, existence of concomitant pathology, allergy anamnesis, patient age – that is therapy must be severely differential, which would rise patient's life quality.



## Literature

1. Earhart K. Risk factors for brucellosis in Samarqand Region, Uzbekistan / K. Earhart // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2009. – Vol. 13, N 6. – P. 749-753.
2. Желудков М.М. Состояние эпидемиологической ситуации по бруцеллезу в России / М.М. Желудков, А.Е. Цирельсон, О.С. Ходарцев // *Материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (Москва, 28-30 марта 2011 г.)*. Инфекционные болезни. – 2011. – Т 9, приложение № 1. – С. 129.
3. Абуова Г.Н. Состояние заболеваемости зоонозными инфекциями в Южно-Казахстанской области на современном этапе / Г.Н. Абуова, М.О. Карымсакова, Г.К. Насырова // *Центрально-Азиатский научно-практический журнал по общественному здравоохранению*. – 2011. – № 4. – С. 36-40.
4. Акказиева Б.А. Страновое исследование по Таджикистану: Системы здравоохранения в отслеживании НИЗ. Характерные

особенности системы здравоохранения в области НИЗ / Б.А. Акказиева // *ВОЗ*. – Душанбе, 2013. – С. 53.

5. Трудный пациент: энцефаломиелит бруцеллезной этиологии / Г.Н. Абуова, Ф.А. Бердалиева, Т.А. Кусеинов и др. // *Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, ГИБ, ШГССМП, г. Шымкент, Казахстан*. – 2014.
6. Холмуратов У.К. Клинико-эпидемиологические аспекты течения бруцеллёза за последние годы по Самаркандской области / У.К. Холмуратов, Ш.А. Рустамова, Н.А. Ярмухамедова // *Вопросы науки и образования*. – 2019. – 33(83).
7. Ярмухамедова Н.А. Функциональные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у больных с хроническими формами бруцеллёза / Н.А. Ярмухамедова, Н.С. Якубова, О.С. Тиркашев и др. // *Достижения науки и образования*. – 2020. – № 4(58).

## References

1. Earhart, K. (2009). Risk factors for brucellosis in Samarqand Region, Uzbekistan. *International Journal of Infectious Diseases*, 6 (13), 749-753.
2. Zheludkov, M.M., Tsyrelson, A.E., & Khodartsev, O.S. (2011). State of epidemiology situation of brucellosis in Russia. *Materials of III of Annual All-russian Congress on infectious diseases (Moscow, March, 28-30, 2011)*. *Infectious Diseases*, 1 (9), 129 [in Russian].
3. Abuova, H.N., Karymsakova, M.O., Nasyrova, H.K. (2011). State of morbidity zoonotic infections in the South-Kazakhstan area on the modern stage. *Centrally Asian Scientifically Practical Magazine on a Community Health Care*, 4, 36-40 [in Russian].
4. Akkazyeva, B.A. (2013). Research on Tajikistan: Systems of health protection in watching NIZ. Characteristic features of the system of health protection in area of NIZ. *WHO, Dushanbe* [in Russian].

5. Abuova, H.N., Berdaliyeva, F.A., Kuseunov, T.A., Muminov, A.K., Yavrov, M.Yu., & Onishchenko, E.M. (2014). Difficult patient: encephalomyelitis of brucellosis etiology. *South-Kazakhstan State Pharmaceutical Academy, Shymkent, Kazakhstan* [in Russian].
6. Kholmuratov, U.K., Rustamova, Sh.A., & Yarmukhammedova, N.A. (2019). Clinical and epidemiology aspects of brucellosis flow in the last few years on the Samarkand region. *Questions of Science and Education*, 33(83) [in Russian].
7. Yarmukhamedova, N.A., Yakubova, N.S., Tirkashev, O.S., Uzakova, G.Z., & Achilova, M.M. (2020). Functional changes from the side of the cardiovascular system for patients with the chronic forms of brucellosis. *Achievements of Science and Education*, 4 (58) [in Russian].

## КЛІНІЧНІ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ НЕЙРОБРУЦЕЛЬОЗУ ЗА ДАНИМИ САМАРКАНДСЬКОЇ МУНІЦИПАЛЬНОЇ ІНФЕКЦІЙНОЇ ЛІКАРНІ

Н.А. Ярмухамедова, К.С. Джураєва, У.К. Самібаєва, З.Д. Бахрієва, Д.А. Шодієва

Самаркандський державний медичний Інститут

**РЕЗЮМЕ.** Бруцельоз є особливо небезпечною і соціально значущою інфекцією, яка завдає значного економічного збитку і призводить до високого рівня нездатності пацієнтів. Бруцельоз – загальна проблема для медицини і ветеринарії.

Згідно з інформацією міжвідомчої експертної комісії з бруцельозу ВООЗ (1986), ця хвороба реєструється серед тварин у 155 країнах.

Здебільшого бруцельоз розповсюджений у Середземномор'ї, Малій Азії, Південній і Південно-Східній Азії, Африці, Центральній і Південній Америці. Рівень захворюваності в десятки разів вищий у країнах Центральної Азії і становить зокрема 116 випадків на 1 млн населення в Казахстані, 362 – у Киргизстані, 18 – в Узбекистані, 4,1 – у Російській Федерації, 21 – у Греції, 0,3 – у Німеччині та Великобританії.

**Ключові слова:** нейробруцельоз, неврит, плексит.

**Відомості про авторів:**

Ярмухамедова Наргіза Анварівна – канд. мед. наук, завідувач кафедри інфекційних хвороб, епідеміології і дерматовенерології, Самаркандський державний медичний інститут, м. Самарканд, Республіка Узбекистан; e-mail: Yarmuhamedova692@scientifictext.ru

Джураєва Камола Станіславівна – асистент кафедри інфекційних хвороб, епідеміології і дерматовенерології, Самаркандський державний медичний інститут, м. Самарканд, Республіка Узбекистан;

Самібаєва Уміда Хуршидівна – асистент кафедри інфекційних хвороб, епідеміології і дерматовенерології, Самаркандський державний медичний інститут, м. Самарканд, Республіка Узбекистан;

Бахрієва Зебунісо Джалоліддінівна – асистент кафедри інфекційних хвороб, епідеміології і дерматовенерології, Самаркандський державний медичний інститут, м. Самарканд, Республіка Узбекистан;

Шодієва Ділафруз Абдужалолівна – асистент кафедри інфекційних хвороб, епідеміології і дерматовенерології, Самаркандський державний медичний інститут, м. Самарканд, Республіка Узбекистан.

**Information about the authors:**

Yarmuhamedova Nargiza Anvarovna – PhD, Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology, Samarkand State Medical Institute, Samarkand, Republic of Uzbekistan; e-mail: Yarmuhamedova692@scientifictext.ru

Djuraeva Kamola Stanislavovna – Assistant of Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology, Samarkand State Medical Institute, Samarkand, Republic of Uzbekistan;

Samibaeva Umeda Hurshidovna – Assistant of Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology, Samarkand State Medical Institute, Samarkand, Republic of Uzbekistan;

Bahrieva Zebuniso Dzhahaloliddinovna – Assistant of Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology, Samarkand State Medical Institute, Samarkand, Republic of Uzbekistan;

Shodieva Dilafruz Abduzhalolovna – Assistant of Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology, Samarkand State Medical Institute, Samarkand, Republic of Uzbekistan.

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 10.09.2020 р.

М.Д. Чемич, А.О. Горбачевський

## КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ, АСОЦІЙОВАНОГО З ВІРУСАМИ ГЕПАТИТІВ

Сумський державний університет

*НСV-інфекція є однією з основних причин хронічних захворювань печінки у всьому світі, цироз – небезпечне ускладнення хронічних захворювань печінки, підсумовує ряд прогресуючих етапів. На початку захворювання хвороба перебігає латентно і проявляється неспецифічними ознаками, аж до маніфестації значних порушень функцій печінки.*

*Мета роботи – дослідити клініко-лабораторні особливості цирозу печінки, асоційованого з вірусами гепатитів.*

**Матеріали і методи.** Проаналізовано медичні карти стаціонарних хворих та обстежено 107 пацієнтів віком ( $47,1 \pm 12,1$ ) року, які отримували лікування у КНП СОР «Медичний клінічний центр інфекційних хвороб та дерматології імені З. Красовицького» та Сумській обласній клінічній лікарні у 2015-2019 рр. Хворі були поділені на 2 групи – цироз, асоційований з вірусами гепатитів (I-а) та цироз невірусного походження (II-а). Клінічні дані та біохімічні показники крові зіставляли з групою порівняння, яку склали 70 здорових осіб віком ( $45,6 \pm 2,1$ ) року. Дані дослідження були опрацьовані методом варіаційної статистики.

**Результати.** При вірусному цирозі переважають мешканці міста, чоловіки середнього віку з надмірною масою тіла. Незважаючи на переважання мінімальної активності цирозу класу А і В (за Чайлд-П'ю), неінвазивні тести вказували на більшу кількість пацієнтів зі значнішим фіброзом при цій недозі. Найчастіше ймовірним шляхом зараження є медичні маніпуляції і вживання ін'єкційних наркотиків. При цьому домінують астено-вегетативний синдром, тяжкість у правому підребер'ї, субіктеричність склер, спленомегалія, енцефалопатія, серед супутніх захворювань – холецистит, метаболічна кардіоміопатія. Недуга супроводжується тромбocyтопенією, прискоренням ШОЕ, білірубінемією та трансфераземією, збільшенням ехогенності печінки і розширенням розміру селезінкової вени.

**Висновок.** Цироз, асоційований з вірусами гепатитів має тяжчий перебіг, яскраву клініко-лабораторну

*симптоматику з переважанням фіброзоутворення, потребує комплексного обстеження та постійного спостереження.*

**Ключові слова:** НСV-інфекція, цироз, фібротест, УЗД печінки.

Цироз – це дифузний процес, який характеризується заміщенням паренхіми печінки аномально організованими вузлами сполучної тканини, розділеними фіброзними перегородками. Найпоширенішими причинами цирозу є вірус гепатиту С (НСV) та надмірне вживання алкоголю, але останнім часом значну роль у розвитку цього стану відіграють неалкогольні жирові захворювання печінки. Хвороба надзвичайно неоднорідна та динамічна і може бути диференційована на різні стадії, кожна з яких має певні унікальні характеристики [1]. У світі інфіковано НСV близько 150 млн людей. Це одна з головних причин захворюваності та смертності, пов'язаних з ураженням печінки та розвитком фіброзу, цирозу, ускладнень від невчасно виявлених і пролікованих випадків [2]. НСV може викликати як гостре, так і хронічне ураження. Нові випадки інфікування НСV зазвичай перебігають безсимптомно, іноді розвивається гострий гепатит, який частіше має латентний перебіг. Близько у 30 % інфікованих вірус зникає спонтанно без будь-якого лікування протягом шести місяців після зараження, у решти 70 % розвивається хронічна НСV-інфекція. У цих пацієнтів ризик розвитку цирозу печінки протягом наступних 20 років становить 15-30 %.

Україна належить до країн із середньою поширеністю гепатитів. Однак, за результатами моніторингу груп ризику щодо інфікування НСV, захворюваність серед них значно перевищує середньосвітові показники та сягає 40-60 %. Щорічно у країні реєструється 11-14 тис. нових випадків вірусних гепатитів. За офіційними даними Центру громадського здоров'я, на початок 2020 р. в Україні зареєстровано 7 179 нових випадків НСV інфекції, 87 269 людей перебувають під медичним наглядом, протягом 2019 р. проліковано 7 302 пацієнти.

Цироз печінки, пов'язаний з гепатитом С (ГС), є наслідком тривалого пошкодження печінки вірусом. Одним з найважливіших факторів для лікування фіброзу печінки є усунення основної причини хронічного пошкодження печінки. Таким чином, елімінація HCV є кардинальною умовою для регресу цирозу печінки [3]. Методи лікування, засновані на використанні протівірусних препаратів прямої дії, запровадили нову еру в лікуванні ГС. Вони дозволяють викоринити вірус майже без побічних ефектів у більшості хворих на цироз, тим самим досягнувши зменшення ризику розвитку гепатоцелюлярної карциноми, декомпенсації печінки та смертності [2].

Разом з тим, на сьогодні немає чітких клінічних та епідеміологічних даних, які б дозволили здійснювати диференційну діагностику вірусного походження цирозу печінки.

Враховуючи актуальність проблеми, поставлено за мету дослідити клініко-лабораторні особливості цирозу печінки, асоційованого з вірусами гепатитів.

### Пацієнти і методи

Проаналізовано медичні карти стаціонарних хворих та обстежено 107 пацієнтів віком (47,1±12,1) року, які отримували лікування у КНП СОР «Медичний клінічний центр інфекційних хвороб та дерматології імені З. Красовицького» та Сумській обласній клінічній лікарні у 2015-2019 рр. Клінічні дані та біохімічні показники крові зіставляли з групою порівняння, яку склали 70 практично здорових осіб віком (45,6±2,1) року. Пацієнтам проведено клінічний аналіз крові (Elite 3, CobasMicros), біохімічний аналіз крові (ChemWell, COBASEMira). Для розрахунку тесту APRI використовували кількість тромбоцитів та рівень аспартатамінотрансферази (АСТ), при значенні показника більше 1,0 вважали, що ймовірність значного фіброзу велика. Щоб розрахувати FIB-4, використовували такі показники: АСТ, АЛТ, кількість тромбоцитів, а також вказували вік хворого. При значенні менше 1,45 ймовірність значного фіброзу мала (90 %), при показнику 3,25 – велика.

Результати досліджень були опрацьовані методом варіаційної статистики (критерій Манна-Уїтні та  $\chi^2$  з використанням комп'ютерних програм Microsoft Office Excel і IBM SPSS Statistic 23.

### Результати досліджень та їх обговорення

Усі хворі були поділені на дві групи: у 1-у увійшло 57 пацієнтів з цирозом печінки, асоційованим з вірусами гепатитів віком (44,3±1,36) року; середній показник індексу маси тіла (ІМТ) склав (25,5±0,5), переважали чоловіки (63,2 %). 2-у групу склали 50 пацієнтів з цирозом печінки невірусного походження, тут також пере-

важали чоловіки (64,0 %) віком (50,4±1,9) року, середній показник ІМТ склав (27,1±0,82).

Серед обстежених 1-ї групи переважав цироз, обумовлений HCV (84,2 %), вірусом гепатиту В; коінфекція вірусів В+D і В+С обумовлювали цироз більше ніж у 5 разів рідше (відповідно 8,8, 5,3 і 1,7 %). У цій групі переважали мешканці міста (70,2 %). Ймовірними шляхами зараження, на які вказували хворі, були медичні маніпуляції (18,5 %); лікування у стоматолога (11,1 %); донорство і вживання ін'єкційних наркотиків (по 7,4 %); переливання крові або її складників (5,5 %); професійна діяльність (медичні працівники – 1,8 %); невстановлений шлях – у 48,3 % обстежених.

В осіб цієї групи переважала мінімальна активність (64,9 %), у 3,4 разу рідше – помірної (19,3 %), у 4,1 разу – виражена (15,8 %). Декомпенсований цироз (за класифікацією Чайлд-П'ю) зареєстрований у 3,6 % осіб, субкомпенсований – у 35,0 %, компенсований – у 61,4 %. Згідно з тестом APRI, 7,0 % пацієнтів не мали фіброзу печінки, у 19,3 % підтверджено фіброз, 73,7 % отримали сумнівний результат. Визначенням фіброзу за допомогою показника FIB-4 було отримано значення, що вказують на відсутність цирозу у 5,3 % обстежених, у 66,7 % – високу ймовірність цирозу, у 28,0 % – сумнівну вірогідність.

У 2-й групі також переважали мешканці міста (62,0 %), ймовірний шлях зараження відсутній, переважала печінково-клітинна недостатність II ступеня (66,0 %), I ступінь її діагностовано у 2,4 разу рідше (28,0 %). За допомогою іншого тесту FIB-4 у 60,0 % була сумнівна вірогідність ураження, висока ймовірність цирозу та відсутність фіброзу встановлено рівномірно по 20,0 %.

У 1-й групі астено-вегетативний синдром виявлений у 1,4 разу частіше, ніж у 2-й групі, тяжкість у правому підребер'ї та асцит у 1,2 і 1,1 разу відповідно, що вказує на тяжчий перебіг захворювання (табл. 1). При об'єктивному обстеженні переважали спленомегалія і субіктеричність склер відповідно в 1,3 і 3,0 разу частіше.

Енцефалопатію реєстрували у 4 рази частіше, ніж у 2-й групі, холецистит – в 1,4. У кожного третього пацієнта 1-ї групи діагностовано метаболічну кардіоміопатію. Гастроезофагеальну рефлюксну хворобу (20 %) виявлено серед обстежених 2-ї групи.

У 1-й групі встановлено збільшення рівня моноцитів у 1,4 разу, ШОЕ – у 2 рази; зменшення вмісту тромбоцитів у 2 рази нижче відносно групи порівняння; зменшення еритроцитів в 1,1 разу (табл. 2), що свідчить про агресивний вплив вірусу гепатиту на кровотворну систему організму.

Таблиця 1

Особливості клінічних ознак у хворих на цироз, залежно від етіології

Показник	Група, %		P
	1-а (n=57)	2-а (n=50)	
<b>Синдром</b>			
астено-вегетативний	93,0	66,0	0,001*
диспептичний	19,3	22,0	0,730
тяжкість у правому підребер'ї	71,9	60,0	0,270
асцит	24,5	22,0	0,198
<b>Об'єктивні зміни</b>			
гепатомегалія	78,9	86,0	0,656
спленомегалія	47,4	38,0	0,329
субіктеричність склер	42,1	14,0	0,000*
<b>Супутня патологія</b>			
холецистит	31,6	22,0	0,266
енцефалопатія	15,8	4,0	0,000*
цукровий діабет	7,0	8,0	0,847

Примітка. \* – достовірна різниця показника відносно 1-ї групи ( $p < 0,05$ , розраховано за критерієм  $\chi^2$ ).

Таблиця 2

Особливості змін лабораторних показників у хворих на цироз, залежно від етіології

Показник	Група, Ме (Q1-Q3)		
	порівняння (n=60)	1-а (n=57)	2-а (n=50)
Еритроцити, Т/л	4,3 (4,2-4,6)	3,8 (3,4-4,5) $p_2=0,000^*$	3,2 (3,0-3,5) $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,000^*$
Гемоглобін, г/л	136,0 (128,3-140,0)	119,0 (108,0-137,0) $p_2=0,000^*$	116,0 (100,0-127,5) $p_1=0,091$ ; $p_2=0,000^*$
Тромбоцити, Г/л	212,0 (187,3-237,0)	103,0 (63,8-165,8) $p_2=0,000^*$	162,0 (139,5-198,0) $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,000^*$
Лейкоцити, Г/л	5,0 (4,2-5,5)	4,3 (2,8-6,2) $p_2=0,379$	4,7 (3,7-6,8) $p_1=0,534$ ; $p_2=0,400$
Моноцити, %	6,0 (5,0-8,0)	8,5 (5,3-11,0) $p_2=0,002^*$	9,0 (7,0-12,0) $p_1=0,188$ ; $p_2=0,000^*$
Лімфоцити, %	32,5 (29,0-38,8)	35,0 (22,8-42,8) $p_2=0,670$	24,5 (20,0-32,3) $p_1=0,002$ ; $p_2=0,000^*$
ШОЕ, мм/год	9,0 (6,0-12,0)	18,0 (7,5-27,0) $p_2=0,000^*$	11,0 (6,0-24,5) $p_1=0,191$ ; $p_2=0,047^*$

Примітки (тут і далі): \* – достовірна різниця показника ( $p < 0,05$ , розраховано за критерієм Манна-Уїтні),  $p_1$  – відносно 1-ї групи;  $p_2$  – відносно контрольної.

У 2-й групі середній показник тромбоцитів був менше у 1,3 разу відповідно до групи порівняння, але більше, ніж в 1,6 разу, ніж у 1-й групі. Гемоглобін мав найменші показники серед досліджуваних груп, що вказує на ризик виникнення анемії або прихованої крововтрати. ШОЕ була в 1,6 разу меншою, ніж у 1-й групі але у 1,2 разу вище від групи порівняння. Відповідно до практично здорових осіб кількість лейкоцитів і моноцитів збільшилась в 1,1 і 1,5 разу, що може свідчити про наявність запального процесу (табл. 2).

При аналізі змін біохімічних показників крові: у 1-й групі в 1,1 разу був збільшений вміст загального білка, загального білірубину – у 2,8 разу відносно групи порівняння та у 3,6 разу відносно 2-ї групи; показник АЛТ був вище у 5 разів, ніж у групі порівняння та у 2,5 разу від-

носно до 2-ї, що вказує на значніше ураження гепатоцитів (табл. 3). У 2-й групі активність АСТ у 2 разу перевищувала значення відповідно до групи порівняння та у 4 разу проти 1-ї групи. Зниження рівня креатиніну у 1,4 разу зафіксовано у 2-й групі, у 1-й показник був в 1,1 разу вище.

При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини у 1-й групі: підвищення ехогенності печінки реєстрували в 1,5 рази частіше; ущільнення стінки жовчного міхура та розширення селезінкової вени – в 4,7 і 1,3 разу частіше, ніж у 2-й групі (табл. 4); ознаки портальної гіпертензії та збільшення розмірів портальної вени в 1,3 і 2,2 разу частіше реєстрували в останній, що дає змогу припустити про значніші деструктивні зміни печінки у респондентів 2-ї групи.

Таблиця 3

Особливості змін у біохімічному аналізі крові хворих на цироз, залежно від етіології

Показник	Група, Ме (Q1-Q3)		
	порівняння (n=70)	1-а (n=57)	2-а (n=50)
Загальний білок, г/л	71,0 (67,8-73,9)	77,0 (69,5-79,9) $p_2=0,001^*$	68,2 (62,2-74,1) $p_1=0,000^*$ ; $p_2=0,115$
Загальний білірубін, мкмоль/л	14,4 (12,4-17,9)	25,0 (17,5-48,0) $p_2=0,000^*$	19,85 (13,8-47,8) $p_1=0,191$ ; $p_2=0,047^*$
АЛТ, Од/л	22,7 (18,6-28,3)	60,0 (36,0-99,5) $p_2=0,000^*$	40 (28,8-80,8) $p_1=0,011^*$ ; $p_2=0,000^*$
АСТ, Од/л	24,4 (21,2-29,6)	66,0 (47,5-127,0) $p_2=0,000^*$	48,0 (27,8-90,3) $p_1=0,005^*$ ; $p_2=0,000^*$
Креатинін, мкмоль/л	87,8 (77,2-101,9)	66,5 (57,5-81,3) $p_2=0,000^*$	56,0 (46,8-70,5) $p_1=0,030^*$ ; $p_2=0,000^*$
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,6-5,7)	5,23 (4,80-6,0) $p_2=0,747$	4,9 (4,3-5,9) $p_1=0,172$ ; $p_2=0,163$

Таблиця 4

Особливості змін при ультразвуковому дослідженні у хворих на цироз, залежно від етіології

Показник	Група		P
	1-а (n=57)	2-а (n=50)	
Збільшення розмірів печінки, %	54,7	54,0	0,968
Підвищення ехогенності, %	78,9	54,0	0,006*
Збільшення розмірів портальної вени, %	31,6	70,0	0,001*
Ущільнення судин, %	40,4	44,0	0,843
Ущільнення стінки жовчного міхура, %	56,1	12,0	0,000*
Збільшення розмірів селезінки, %	57,9	44,0	0,151
Розширення селезінкової вени, %	77,2	72,0	0,125
Ознаки портальної гіпертензії, %	66,6	88,0	0,009*

Примітка. \* – достовірні різниця показника відносно 1-ї групи ( $p < 0,05$ , розраховано за критерієм  $\chi^2$ ).

Як відомо, HCV-інфекція є однією з основних причин хронічних захворювань печінки у всьому світі, цироз – кінцева стадія кожного хронічного захворювання печінки. На початку захворювання хвороба перебігає латентно і проявляється астено-вегетативним або диспептичним синдромом, пацієнти не відзначають патогномонічних ознак до маніфестації значних порушень функцій печінки [4]. У нашому дослідженні цироз печінки частіше реєстрували у чоловіків, незалежно від етіології (63,2-64,0 %). Це збігається з дослідженням, проведеним у 2018 р. у військовому госпіталі Мултан, і може бути пов'язано з тим, що чоловіки у два рази частіше помирають від хронічного захворювання печінки, а у жінок частіше виявляють HCV-інфекцію на ранніх етапах, саме з цієї причини знижується ризик декомпенсованого цирозу печінки порівняно з чоловіками [5]. Середній вік пацієнтів з цирозом у нашому дослідженні становив 47,1 року. Це можна порівняти з дослідженням, проведеним Siregar G.A., Gurning M., де середній вік становив 51,5 року [6]. Однак, згідно з іншим дослідженням, вік хворих становив 56,1 року. У кількох дослідженнях було показано, що старіння підвищує ризик фіброзу печінки при HCV-інфекції [5]. У цьому дослідженні спостерігався наступний розподіл респондентів (класифікація Чайлд-П'ю): 61,4 % пацієнтів були віднесені до класу А, 35,0 % – класу В, 3,6 % – класу С; це значно відрізняється від іншого дослідження, проведеного в лікарні Гани (західна Африка); частота класу А становила 8,2 %, В – 43,5 %, С – 48,3 %. Це може бути обумовлено етнічно-соціальними факторами та своєчасним діагностуванням патології [7]. За опублікованими результатами дослідження, проведеного у США у 2020 р., встановлений зв'язок печінкової енцефалопатії з негативними наслідками серед пацієнтів, які мають цироз печінки. У нашому дослідженні енцефалопатія була виявлена в 1-й групі значно частіше (у кожного 6-го пацієнта), ніж у 2-й [8]. У подібних пацієнтів Бразилії були значно поширені супутні захворювання серцево-

судинної системи (у 62,6 %). У нашому дослідженні переважав холецистит (22,0 – 31,6 %), серцево-судинні захворювання реєстрували рідше (15,8 %) [9]. Згідно з даними Mansour D., McPherson S., асцит внаслідок портальної гіпертензії є найпоширенішим ускладненням цирозу печінки. У 60 % пацієнтів з цирозом останній розвивається протягом 10 років після встановлення діагнозу, у нашому дослідженні у респондентів двох груп асцит розвивався значно рідше – у 22,0-24,5 % [10].

Враховуючи зазначене, можна зробити припущення, що цироз, асоційований з вірусами гепатитів, має тяжчий перебіг і потребує комплексного обстеження, динамічного спостереження та невідкладного лікування.

### Висновки

1. Незалежно від етіології цирозу, серед обстежених переважають мешканці міста (63,6 %), чоловіки (66,3 %) віком (50,4±1,9) року, з надмірною масою (27,1±0,82). Найчастіше ймовірним шляхом зараження при вірусному цирозі є медичні маніпуляції (5,5-18,5 %) і вживання ін'єкційних наркотиків (по 7,4 %). Незважаючи на переважання мінімальної активності і цирозу класу А і В (за Чайлд-П'ю) при вірусних гепатитах, неінвазивні тести вказують на більшу кількість пацієнтів з вираженим фіброзом у цій групі.

2. Астено-вегетативний синдром, тяжкість у правому підребер'ї, субіктеричність склер, спленомегалія, енцефалопатія домінують при цирозах, поєднаних з вірусами гепатитів, а серед супутніх захворювань – холецистит, метаболічна кардіоміопатія.

3. При цирозах, обумовлених вірусами гепатитів, спостерігається значне зниження кількості тромбоцитів та прискорення ШОЕ, підвищення вмісту загального білірубину, АЛТ при зниженні рівня креатиніну.

4. За даними ультразвукового дослідження, при вірусному ураженні печінки частіше спостерігається збільшення ехогенності печінки і розширення розміру селезінкової вени, ущільнення стінки жовчного міхура.

### Література

1. Hepatic cirrhosis / J. I. Fortea, I. G. Carrera, A. Puente, J. Crespo // *Medicine (Spain)*. – 2020. – Vol. 13 (6). – P. 297-307.
2. Conde I. Hepatitis C-related cirrhosis. Current status / I. Conde, C. Vinaixa, M. Berenguer // *Medicina Clinica*. – 2017. – Vol. 148 (2). – P. 78-85.
3. Liver remodeling on ct examination in patients with hcv compensated cirrhosis who achieved sustained virological response after direct-acting antivirals treatment / F. Mihai, A. Trifan, C. Stanciu [et al.] // *Medicina (Lithuania)*. – 2020. – Vol. 56 (4).

4. Ferenci P. Are all cirrhotic patients equal? / P. Ferenci // *Journal of Hepatology*. – 2020. – Vol. 72 (3). – P. 389-390. DOI:10.1016/j.jhep.2019.10.022.
5. Factors associated with renal dysfunction in hepatitis C-related cirrhosis and its correlation with child-pugh score / H. W. Bhatti, U. Tahir, N. A. Chaudhary [et al.] // *BMJ Open Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 6 (1). DOI:10.1136/bmjgast-2019-000286.
6. Siregar G. A. Renal dysfunction in liver cirrhosis and its correlation with Child-Pugh score and MELD score / G. A. Siregar, M. Gurning // *IOP Conf. Ser. Earth Environ.* – Sci2018.

7. Duah A. Oesophageal varices in patients with liver cirrhosis attending a major tertiary hospital in Ghana / A. Duah, K. N. Nkrumah, K. Tachi // *Pan African Medical Journal*. – 2018. – Vol. 31.

8. Outcomes after hepatic encephalopathy in population-based cohorts of patients with cirrhosis / E. B. Tapper, D. Aberasturi, Z. Zhao [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2020. – Vol. 51 (12). – P. 1397-1405. DOI:10.1111/apt.15749.

9. Strauss E. Chronic hepatitis C is still a problem for the public health care system in Brazil / E. Strauss // *Arquivos De Gastroenterologia*. – 2018. – Vol. 55 (4). – P. 321-323. DOI:10.1590/s0004-2803.201800000-90.

10. Mansour D. Management of decompensated cirrhosis / D. Mansour, S. McPherson // *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*. – 2018. – Vol. 18. – P. s60-s65. DOI:10.7861/clinmedicine.18-2-s60.

### References

1. Fortea, J.I., Carrera, I.G., Puente, A., & Crespo, J. (2020). Hepatic cirrhosis. *Medicine (Spain)*, 13 (6), 297-307.

2. Conde, I., Vinaixa, C., & Berenguer, M. (2017). Hepatitis C-related cirrhosis. Current status. *Medicina Clinica*, 148 (2), 78-85.

3. Mihai, F., Trifan A., Stanciu C., Singeap A.M., Cucuteanu, B., Ursulescu C.L., ... Cojocariu, C. (2020). Liver remodeling on ct examination in patients with hcv compensated cirrhosis who achieved sustained virological response after direct-acting antivirals treatment. *Medicina (Lithuania)*, 56 (4).

4. Ferenci, P. (2020). Are all cirrhotic patients equal? *Journal of Hepatology*, 72(3), 389-390. DOI:10.1016/j.jhep.2019.10.022.

5. Bhatti, H.W., Tahir, U., Chaudhary, N.A., Bhatti, S., Hafeez, M., & Rizvi, Z.A. (2019). Factors associated with renal dysfunction in hepatitis C-related cirrhosis and its correlation with child-pugh score. *BMJ Open Gastroenterology*, 6 (1) DOI:10.1136/bmjgast-2019-000286.

6. Siregar, G.A., & Gurning, M. (2018). Renal dysfunction in liver cirrhosis and its correlation with Child-Pugh score and MELD score. *IOP Conf. Ser. Earth Environ. Sci*.

7. Duah, A., Nkrumah, K.N., & Tachi, K. (2018). Oesophageal varices in patients with liver cirrhosis attending a major tertiary hospital in Ghana. *Pan African Medical Journal*, 31.

8. Tapper, E.B., Aberasturi, D., Zhao, Z., Hsu, C., & Parikh, N.D. (2020). Outcomes after hepatic encephalopathy in population-based cohorts of patients with cirrhosis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 51 (12), 1397-1405. DOI:10.1111/apt.15749.

9. Strauss, E. (2018). Chronic hepatitis C is still a problem for the public health care system in Brazil. *Arquivos De Gastroenterologia*, 55 (4), 321-323. DOI:10.1590/s0004-2803.201800000-90.

10. Mansour, D., & McPherson, S. (2018). Management of decompensated cirrhosis. *Clinical Medicine. Journal of the Royal College of Physicians of London*, 18, s60-s65. DOI:10.7861/clinmedicine.18-2-s60.

## CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF CIRRHOSIS OF THE LIVER ASSOCIATED WITH HEPATITIS VIRUSES

M.D. Chemych, A.O. Horbachevskyi  
Sumy State University

**SUMMARY.** HCV infection is one of the leading causes of chronic liver disease worldwide, cirrhosis is a dangerous complication of chronic liver disease, summarizing a number of progressive stages. Beginning of the disease is latent and manifests itself in nonspecific symptoms, up to the manifestation of significant liver dysfunction.

**The aim** of the work is to investigate the clinical and laboratory features of liver cirrhosis associated with hepatitis viruses.

**Materials and methods.** Inpatient medical records were analyzed and 107 patients aged (47.1±12.1) years who

were treated at the municipal non-commercial enterprise of Sumy Regional Council "Medical Clinical Center of Infectious Diseases and Dermatology named after Z. Y. Krasovyt'skyi" and Sumy Regional Clinical Hospital in 2015–2019 were examined. Patients were divided into 2 groups – cirrhosis associated with hepatitis viruses (I) and cirrhosis of non-viral origin (II). Clinical data and blood biochemical parameters were compared with a comparison group of 70 healthy individuals aged (45.6±2.1) years. These studies were processed by the method of variation statistics.

**Results.** The viral origin of cirrhosis is dominated by middle-aged, overweight male residents of the city. Despite the predominance of minimal activity and severity of class A and B cirrhosis (according to Child Pugh), noninvasive tests indicated a higher number of patients with severe fibrosis in this disease. Medical manipulations and injecting drug use are the most common routes



of infection. Astheno-vegetative syndrome, heaviness in the right hypochondrium, subicteric sclera, splenomegaly, encephalopathy, among the concomitant diseases – cholecystitis, metabolic cardiomyopathy dominate. The disease is accompanied by severe thrombocytopenia, accelerated ESR, bilirubinemia and transferasemia, increased echogenicity of the liver and enlargement of the splenic vein.

**Conclusion.** Cirrhosis associated with hepatitis viruses has a more severe course, pronounced clinical and laboratory symptoms with a predominance of fibrosis, requires a comprehensive examination and constant monitoring.

**Key words:** HCV infection; cirrhosis; fibrotest; liver ultrasound.

**Відомості про авторів:**

Чемич Микола Дмитрович – доктор медичних наук, професор, Сумський державний університет, завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією; e-mail: n.chemych@kinf.sumdu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7085-5448>

Горбачевський Артем Олександрович – Сумський державний університет, викладач-стажист; e-mail: a.horbachevskyi@kinf.sumdu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8232-1876>

**Information about authors:**

Chemych M. D. – MD, Professor, Sumy State University, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology; e-mail: n.chemych@kinf.sumdu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7085-5448>

Horbachevsky A. O. – Sumy State University, trainee teacher; e-mail: a.horbachevskyi@kinf.sumdu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8232-1876>

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 15.07.2020 р.

© Малий В.П., Асоян І.М., Сай І.В., Андрусович І.В.  
 УДК 616.921.5616.921.5(5075.8)  
 DOI 10.11603/1681-2727.2020.3.11555

В.П. Малий<sup>1</sup>, І.М. Асоян<sup>1</sup>, І.В. Сай<sup>2</sup>, І.В. Андрусович<sup>1</sup>

## ПАТОГЕНЕЗ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ COVID-19

<sup>1</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти, <sup>2</sup>Комунальне некомерційне підприємство «Криворізька міська лікарня №7» Криворізької міської ради

Коронавірус SARS-CoV-2 проникає через слизові оболонки дихальних шляхів (ДШ) і ентероцити тонкої кишки за допомогою рецепторів ангіотензин перетворюючого фактора 2 (АПФ2). У найбільшій кількості АПФ2 експресується на поверхні клітин дихального тракту, особливо на альвеолоцитах I і II типу, що пояснює ураження легень у інфікованих. Порушення процесу газообміну, пов'язане з ураженням альвеол і капілярів, призводить до гіпоксемії і вторинних (опосередкованих) уражень внутрішніх органів і систем. Збуднику SARS-CoV-2 сприяють протеази, які знаходяться всередині цих клітин. Активність АПФ2 обумовлена інтерфероном (ІФН), роль і дольова участь яких в інфекційному процесі вивчається. Розвиток системного васкуліту у зв'язку з тропністю глікопротеїну коронавірусів (КВ) до ендотеліоцитів, які мають рецептор АПФ2, також опосередковано призводить до патологічних змін у легенях, серці, мозку, нирках, травному каналі (ТК). У результаті ендотеліальної дисфункції та запрограмованої некротичної загибелі клітин (апоптоз і піроптоз) при COVID-19 виникає системне порушення мікроциркуляції в судинному руслі різних органів і систем, що характеризує клінічні прояви та наслідки в інфікованих. Не виключається і автоімунний механізм ураження внутрішніх органів. Зв'язування SARS-CoV-2 з рецепторами на поверхні клітин призводить до запального процесу з продукцією прозапальних цитокінів, концентрація яких може бути надзвичайно високою у вигляді так званого «цитокінового шторму», який лежить в основі гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) і синдрому поліорганної недостатності (СПОН). Ризик летального вислідку асоційований безпосередньо з високим рівнем інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у сироватці крові.

Через 5-7 діб від початку хвороби виникає інтерстиційна пневмонія, спочатку вогнищева, яка швидко перетворюється на зливу. Уражається система мононуклеарних фагоцитів; розвивається лімфопенія, пригнічується синтез ІФН. КВ пневмонія може ускладнитися приєднанням бактерійної флори, про що свід-

чить підвищення рівня прокальцитоніну в сироватці крові. Також це відбувається і при погіршенні стану хворого. Крім того, на тяжкість хвороби вказує високий рівень С-реактивного білка (СРБ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), D-димеру, феритину тощо. Паралельно відбуваються зміни і в системі згортання крові. Знижується рівень гемоглобіну, що обтяжує гіпоксичний синдром.

Патоморфологічні зміни ГРДС включають гостру ексудативну та продуктивну фази. У першій фазі переважають ознаки дифузного альвеолярного пошкодження, гострого бронхіоліту, набряку і геморагій інтерстиційної тканини. Для продуктивної фази властиві розвиток фіброзуючого альвеоліту з організацією ексудату в просвіті альвеол і бронхіол. Також КВ інфекція може спричинити серйозні ураження в інших внутрішніх органах і системах.

Таким чином, патоморфологічні зміни в інфікованих SARS-CoV-2 обумовлені безпосередньою дією nCoV, гіперактивністю імунної системи, високим рівнем цитотоксичності CD8<sup>+</sup> Т-клітин, автоімунними процесами тощо.

**Ключові слова:** патогенез, патоморфологія, коронавірусна інфекція, SARS-CoV-2, COVID-19.

Коронавіруси (лат. *Coronaviridae*) – родина вірусів, що натеper нараховує декілька десятків РНК-вмісних видів, об'єднаних в 2 підродини, якими інфікуються люди та тварини. Це зоонозно-антропонозна інфекція, природним резервуаром якої є тварини і пальмові цвітеві, кажани. Вона виникла внаслідок передачі збудника від тварини до людини.

У зв'язку з приналежністю коронавірусів до РНК вірусів, для них властива висока частота мутацій, висока контагіозність і патогенність. Зазначений вірус вперше був ідентифікований ще в середині 1965 р. D. Tyrrell і M. Віноє від хворих на гострий риніт, як збудник гострої респіраторної інфекції [1]. К. Мінтош виділив штаб КВ із культури клітин трахеї в 1967 р. Ще пізніше, в 1975 р., КВ виділили із випорожнень при гастроентериті в дітей.

Існують 4 підродини KB:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\Delta$ -коронавіруси. Вірус SARS-CoV-2 належить до  $\beta$ -коронавірусів. Прикладом KB, що стали уражати людей, є SARS-CoV, який викликав спалах тяжкого гострого респіраторного синдрому (Severe Acute Respiratory Syndrome) та MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome), який спричинив спалах Близькосхідного респіраторного синдрому.

SARS-CoV вперше був ідентифікований в Китаї у листопаді 2002 р. Хвороба поширилася у багатьох країнах Північної і Південної Америки, Європи та Азії, спричинивши у 2002-2003 рр. глобальний спалах. Природним резервуаром цього виду збудника слугували кажани, проміжні хазяї – верблюди, гімалайські цивети.

Про перший випадок MERS-CoV було повідомлено в 2012 р. в Саудівській Аравії. Випадки зараження людей були зафіксовані в 25 країнах. Він не так легко передавався від людини до людини, зате летальність досягала близько 25 %. Більшість хворих мала симптоми гострого респіраторного захворювання. Основним природним резервуаром цього виду збудника були верблюди. І тепер MERS-CoV продовжує циркулювати та викликати спорадичні випадки хвороби.

Штам SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) – це новий штам KB, виявлений наприкінці 2019 р., скоріше штучного, ніж еволюційного походження. Вірус зарахований до II групи патогенності. Його геном високогомологічний з геномом SARS-CoV. Але, на відміну від SARS-CoV, SARS-CoV-2 викликає менш тяжкі випадки хвороби і нижчу летальність. Вірус зумовлює небезпечне інфекційне захворювання, яке отримало назву COVID-19 (Corona Virus Disease 2019). Коронавірусом SARS-CoV-2 обумовлена пандемія COVID-19, яка офіційно оголошена 11 березня 2020 р, яка почалася в провінції Хубей КНР в грудні 2019 року. У січні 2020 р. надзвичайний комітет ВООЗ оголосив про глобальну надзвичайну ситуацію в галузі охорони здоров'я [2].

Не виключено, що SARS-CoV-2 може адаптуватися до організму людини, як і збудники ГРВІ, і швидко перемогти його, можливо, і не вдасться, принаймні в ті короткі строки, на які ми розраховуємо. І ще невідомо, чи можливо досягти цієї мети за допомогою ковідної вакцини, адже, судячи про попередні дані стосовно нестійкості імунітету у перехворілих, набути довготривалий імунітет, мабуть, буде неможливо. Принаймні до тих пір, поки не будуть розроблені нові, більш якісні вакцини.

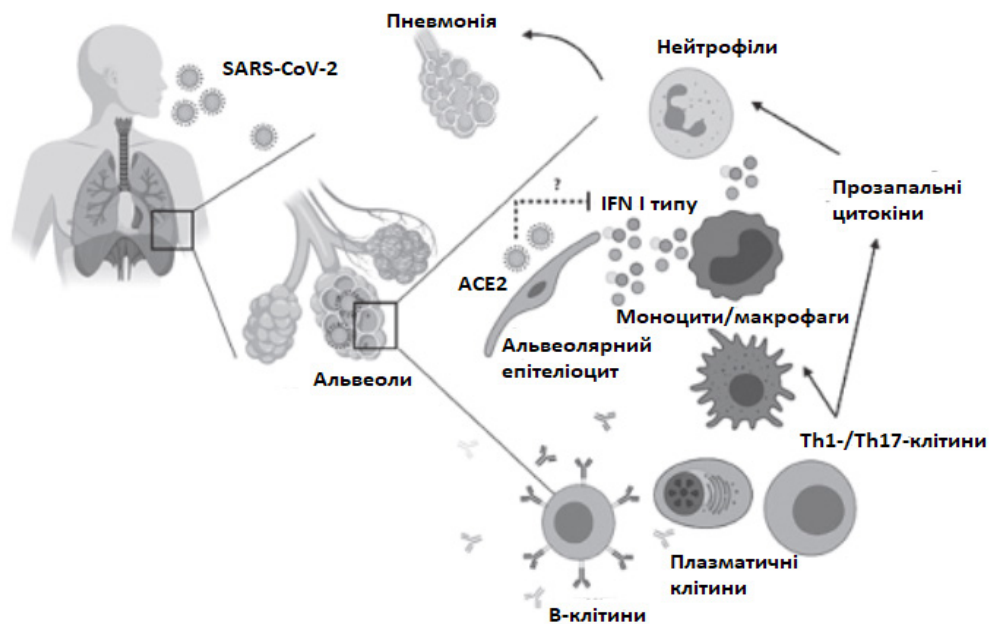
Низький рівень популяційного імунітету, незважаючи на те, що пандемія продовжується уже відносно довгий час, у вірусу залишається великий простір для розповсюдження, що накладає відбиток на ситуацію, яка продовжує не тільки зберігатися, а й ускладнюватися. Тому для найскорішої ліквідації пандемії нової корона-

вірусної інфекції (nCoV) важливим є глибоке вивчення особливостей епідеміології, патогенезу, клініки, лікування та профілактики.

*Коронавірусна інфекція COVID-19 – це емерджентне потенційно тяжке гостре респіраторне захворювання, що викликається новітнім штамом коронавірусу (SARS-CoV-2), характеризується високою контагіозністю, швидким розповсюдженням збудника, що зумовив пандемію, клінічно – відносно повільним розвитком хвороби – респіраторного грипоподібного синдрому, а в тяжких випадках – інтерстиційною пневмонією, ГРДС та/або дихальною недостатністю з різким порушенням газообміну з небезпекою для життя, переважно у групах ризику.*

Патогенез нової nCoV-інфекції перебуває на етапі вивчення. Загальна схема патогенезу COVID-19 представлена на малюнку 1 [3]. В ініціації її розвитку величезне значення має механізм зараження. Вважається, що воротами збудника є клітини епітелію верхніх і нижніх ДШ, а також ентероцити тонкої кишки.

Важливим фактором патогенезу nCoV, як і кожної іншої інфекції, є ліганд-рецепторна взаємодія – зв'язування збудника з рецептором клітини-хазяїна. Спочатку KB проникає через слизові оболонки носа, гортані, бронхіального дерева і ентероцити тонкої кишки, а потім попадає в периферичну кров, уражаючи таргетні органи – легені, серце, нирки, травний канал, клітини яких експресують АПФ2 або ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme 2) [4], який, зокрема, використовується в організмі для підтримки тону кровеносних судин, а при розвитку COVID-19 бере участь у локальній запальній реакції. Дослідження показали, що KB SARS-CoV-2 використовує білок – «шип» (*spike*, S-білок) для проникнення в клітини-мішені – цей самий рецептор, що і вірус SARS-CoV, який знаходиться на поверхні клітини-хазяїна. Встановлено, що глобулярна частина S-білка, яка містить єднаний рецептор, з'єднана гнучкою ніжкою, необхідною для злиття з клітиною. Ця ніжка складається з 3 частин і тому надає гнучкість та дозволяє їй переміщатися в пошуках матеріалу, за який можна зачепитися на здоровій клітині. Ніжка при цьому вкрита гліканами, які не дозволяють атакувати її нейтралізуючими антитілами (Ат). Це відкриття дає можливість підібрати лікарські засоби проти цих гліканів. При цьому слід відзначити, що протеїн АПФ2 переважно експресується на клітинах дихального тракту, особливо на альвеолах I типу (alveolar epithelial type I cells – АЕС I), а ще більше АЕС II типу (експресія відзначається у 83 %), а також на кардіоміоцитах, судинах центральної нервової системи (ЦНС), холангіоцитах, печінці, епітеліальних клітинах стравоходу, шлунка, клубової і прямої кишки, проксимальних каналцях нирок, сечового міху-



Мал. 1. Загальна схема патогенезу COVID-19.

ра [5-7]. При тяжкому перебігу COVID-19 розвивається недостатність сурфактанту, що спричиняє ГРДС. Альвеоли і капіляри, що знаходяться у зоні ураження, перестають забезпечувати повноцінно киснем. Починаються проблеми в інших органах (серці, нирках, мозку).

При ураженні ДШ інюкація SARS-CoV-2 пригнічує активність мукоциліарного кліренсу за рахунок інгібування рухливості війок епітелію і супроводжується руйнуванням епітеліоцитів. Але основною мішенню SARS-CoV-2 є епітеліоцити легень. Спочатку збудник зв'язується поверхневими шипами, створеними S-білком, із протеїном АПФ2, що розташований на клітинній мембрані макроорганізму, потім відбувається проникнення, реплікація вірусу з вивільненням нових віріонів, які вражають цільові органи з формуванням місцевої і системної запальної відповіді.

Незважаючи на те, що *експресія рецепторів вірусу АПФ2* значно сконцентрована в популяції альвеолярних клітин типу II (AT2), що визначає розвиток пневмонії [8], ця популяція AT2 також сильно експресує багато інших генів, які регулюють розмноження та передачу вірусів. Такий механізм прикріплення SARS-CoV-2 до клітин людини значно досконаліший, ніж у багатьох інших збудників інфекційних хвороб.

Збуднику SARS-CoV-2, що використовує рецептор АПФ2 для проникання в клітини, сприяють *протеази*, що знаходяться всередині цих клітин – трансмембранна серинова протеаза TM PPSS2, серинова протеаза TMPRSS2, серинова протеаза фурин і рН-чутлива ен-

досомна протеаза CTSL. Протеази процесують (*розрізають*) S-білок, який зв'язується з геном АПФ2. Вірус, як повідомлялося, використовує його як мішень. При цьому активність АПФ2 обумовлена підтримуючою дією ІФН I і меншою мірою II типу.

Встановлено, що АПФ2 має вирішальне значення для захисту від ураження легень. Існує гіпотеза, згідно з якою, чим його більше, тим вища його продуктивна відповідь. Порівняння окремих зразків показало, що у чоловіків азійської етнотипу в легенях міститься надзвичайно велика кількість зазначених клітин, що експресують АПФ2. Не було виявлено взаємозв'язку між рівнем експресії рецептора і віком донорів. Отриманий результат корелює з даними епідеміологічного дослідження, згідно з яким більшість пацієнтів з підтвердженими випадками інфікування SARS-CoV-2 є чоловіки. Також привертає увагу те, що в осіб монголоїдної раси співвідношення клітин, які експресують рецептор АПФ2, значно вище, ніж в осіб європеоїдної раси і афроамериканців. Це може пояснити велику кількість тяжких форм хвороби саме серед китайських громадян Центрального та Північного Китаю, які належать до однієї з груп цієї раси. Разом з тим, серед захворілих у Китаї, згідно з даними їхнього центру з контролю та запобіганню хворобам (дослідження проводились на понад 70 тис. інфікованих), у більше 80 % випадків хвороба перебігала без ускладнень, у 13,8 % спостерігався тяжкий перебіг і у 4,7 % – критичний, загалом рівень летальності від COVID-19 у цьому регіоні становив 2,3 %. Найвищий

рівень смертей серед пацієнтів з підтвердженим діагнозом відзначається в людей, яким понад 80 років.

При ураженні клітин епітелію верхніх і нижніх ДШ, а також ентероцитів тонкої кишки, у дебюті хвороби можуть розвинутися явища гострого ринофарингіту або ентериту. Водночас у значній кількості випадків цей період залишається без маніфестації, а значна частина інфікованих переносять цей етап хвороби у стертій формі, створюючи основний пул прихованої інфекції. Але в осіб з ослабленим місцевим імунітетом КВ попадає в кров і розноситься по організму – розвивається вірусемія. При цьому вірусне навантаження у хворих з тяжким перебігом COVID-19 підвищується до 60 разів, ніж у хворих з легким перебігом [9].

У зв'язку з тим, що глікопротеїн КВ специфічно тропний і до ендотеліоцитів, які також мають рецептор АПФ2, відбувається пряме (?) системне ураження ендотелію і дифузне ендотеліальне запалення судин (васкуліт). При цьому КВ атакує одношаровий ряд плоских клітин, що вистилають внутрішню поверхню кровоносних і лімфатичних судин, а також порожнин серця. Тому не дивно, що відбуваються ураження серця, легень, мозку, нирок, ТК [10].

Однак присутність АПФ2 не є обов'язковим або достатнім для того, щоби відбулась інтерналізація нового КВ. Добре відомо, що віруси зазвичай використовують декілька шляхів для проникнення в клітину. Зокрема, деякі ендотеліальні клітини і клітинні лінії кишечника, що експресують АПФ2, не інфікуються SARS-CoV, водночас як клітини без визначеного рівня експресії АПФ2 (гепатоцити) можуть бути інфікованими SARS-CoV-2 [11]. Зазначене дає можливість припустити, що адгезія вірусу SARS-CoV-2 з клітиною можлива з використанням інших, ще не ідентифікованих рецепторів [12]. Нові експерименти показали наявність іншого учасника механізму розвитку інфекційного процесу – рецептор нейропілін-1, який присутній у багатьох тканинах людини. Нейропілін-1 знаходиться у значній кількості в носовій порожнині, на відміну від АПФ2 і це стратегічно важлива локалізація стосовно розповсюдження збудника. При цьому нейропілін-1 забезпечує транспортування вірусу із слизових оболонок носа в ЦНС. Подальшими дослідженнями було встановлено, що блокада нейропіліну-1 не дає коронавірусу SARS-CoV-2 потрапити у клітину. Цей білок може бути фактором, який цілеспрямовано направляє вірус у потрібне місце входу в клітину, тобто є «поводирем» [13].

Відомо, що ендотелій судин є паракринним, ендокринним і автокринним органом, який необхідний для підтримки гомеостазу. Ендотеліальна дисфункція є основною детермінантою мікросудинної дисфункції

шляхом зміщення судинної рівноваги в напрямку вазоконстрикції з наступною ішемією органу, а також прокоагулянтним станом крові. Крім того, важливу роль у пошкодженні ендотеліальних судин у пацієнтів з COVID-19 може відігравати індукція апоптозу і піроптозу (вид запрограмованої некротичної загибелі клітин). Зазначене може пояснити системне порушення мікроциркуляції в судинному руслі різних органів, систем і клінічні прояви та наслідки у пацієнтів з COVID-19. Ця гіпотеза дає теоретичні обґрунтування для терапії, спрямованої на стабілізацію ендотеліальних клітин і їх функції при боротьбі з реплікацією вірусу, особливо при допомозі протизапальних антицитокинових лікарських засобів, інгібіторів АПФ і статинів. Ця стратегія може стати актуальною для особливо вразливої категорії хворих з раніше існуючою ендотеліальною дисфункцією, чоловіча стать, куріння, артеріальна гіпертензія, діабет, ожиріння, захворювання серцево-судинної системи.

Все вищенаведене приводить до пантропізму – ураження всіх паренхіматозних органів, а також слизових оболонок, у тому числі ДШ. В останньому випадку захворюлі виділяють вірус при кашлі, чиханні, розмові і просто диханні.

Паралельно відбуваються зміни в системі згортання крові: це неконтрольована надмірна продукція факторів згортання зі створенням тромбів, що проявляється тромбоцитопенією, тромбозом тощо [14]. Порівняно з грипом, при COVID-19 такі ускладнення трапляються частіше. Це ланцюговий ферментативний процес, у якому послідовно відбувається активація факторів згортання і утворення їх компонентів. Сутність згортання крові полягає у переході розчинного білка крові фібриногену в нерозчинний фібрин, у результаті чого утворюється фібриновий тромб, стійкий до фібринолізу.

При зв'язуванні SARS-CoV-2 з рецепторами на поверхні клітин, що вистилають внутрішню оболонку бронхів та альвеол, відбувається їх ураження – сильний запальний процес з продукцією прозапальних цитокінів, концентрація яких у крові стає досить високою. У зв'язку з цим у таких хворих розвивається так званий «цитокіновий шторм» («цитокінова буря»), що нерідко призводить до летального висліду. Вони рекрутують ефекторні імуніцити, обумовлюючи розвиток місцевої (регіональної) запальної відповіді, зі зниженням продукції ІЛ-10. «Цитокіновий шторм» лежить в основі розвитку ГРДС і СПОН. Тяжкий перебіг COVID-19 супроводжується значно вищим рівнем у сироватці крові таких цитокінів, як ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, TNF- $\alpha$ , а також хемокіну CXCL8. Ризик летального висліду асоційований безпосередньо з високим рівнем ІЛ-6 у сироватці крові [15]. При цьому ІФН підвищують експресію рецептора АПФ2, з яким

зв'язується вірус. Вони не здатні обмежити розповсюдження і активність КВ у плані ураження легень. При дослідженні механізму інфікування клітин nCoV було виявлено, що ІФН, який організм використовує для стимулювання імунітету, може сприяти інфікуванню вірусом SARS-CoV-2 [16].

Вже через 5-7 діб від початку захворювання виникає інтерстиційна пневмонія, спочатку вогнищева, яка швидко перетворюється на зливну. Уражається система мононуклеарних фагоцитів; розвивається лімфопенія [14], пригнічується синтез ІФН. У таких умовах КВ пневмонія може ускладнитися приєднанням бактерійної флори. Тому підвищується рівень прокальцитоніну у сироватці крові [17], хоча це уможливується і при погіршенні стану хворого. Крім того, тяжкість хвороби супроводжується і високим рівнем СРБ, ЛДГ, D-димеру, феритину тощо.

Паралельно з вищезазначеними змінами, відбуваються зміни і в системі згортання крові: це неконтрольована надмірна продукція факторів згортання зі створенням тромбів, що проявляється тромбоцитопенією, тромбозом тощо [14].

При тяжкому перебігу КВ сприяє зниженню рівня гемоглобіну в еритроцитах з формуванням гіпоксичного синдрому. Це свідчить про можливість зв'язування SARS-CoV-2 з ними. Прогресуюче зниження концентрації гемоглобіну відображає прогресування хвороби [18]. Тому функція транспорту кисню до клітин тією чи іншою мірою падає. А це значить, що штучна вентиляція легень (ШВЛ) у частини таких хворих може бути недостатньою. Різниця рівня гемоглобіну порівняно з такою при легших формах становить більше 7 г/л.

Новий КВ викликає чіткий імуносупресивний ефект, що обумовлює часте приєднання бактерійної та грибкової інфекції (суперінфекція). При легкому перебігу ці прояви непомітні або стається лише просте запалення в епітелії ДШ, як і при багатьох інших ГРВІ.

У перші дні хвороби (протягом тижня) вміст вірусної РНК (метод ПЛР) найвищий у мазках із носоглотки, мокротиння і випорожнень, особливо в матеріалі з глотки або коли проявів хвороби ще немає. В одного і того ж хворого на COVID-19 у верхніх ДШ і легенях можна знайти різні штами нового КВ, що вказує на їх незалежне один від одного існування і розвиток. Присутність збудника у верхніх ДШ призводить до прихованої його передачі від хворих з легкою формою здоровим. У подальшому число збудників в мазках із верхніх ДШ знижується. Наведені дані вивчення механізму розвитку хвороби показали, що пацієнти безпечні вже через 10 діб після початку хвороби, якщо в їхньому мокротинні нараховується <100 тис. копій вірусної РНК. Приблизно до 21-го дня збудники вже практично не визначаються.

### Патоморфологічні зміни гострого респіраторного синдрому

Основними проявами зазначеного синдрому є КВ-пневмонія і ГРДС, від яких значна кількість хворих помирає. Тут важливо відзначити, що альвеолярні клітини (як і епітеліальні клітини тонкого кишечника) відрізняються високим рівнем експресії АПФ2, що пояснює основну причину переважного ураження нижніх ДШ при COVID-19. Епітеліальні клітини слизової оболонки носової, ротової порожнини і особливо язика також високо експресують АПФ2, тому і необхідне носіння захисної маски з профілактичною метою.

Виявлені зміни в нижніх ДШ залежать від стадії хвороби. Патогенетично і гістологічно виділяють наступні фази розвитку цих змін: гостра ексудативна та продуктивна фази.

#### *Гостра ексудативна фаза*

Вона отримала назву некардіальний набряк легень і пов'язана з пошкодженням дрібних ДШ, альвеолярної вистилки і міжальвеолярних перетинок. У цій (ранній) фазі переважають ознаки дифузного альвеолярного пошкодження, гострого бронхіоліту, набряку і геморагій інтерстиційної тканини.

Ураження міжальвеолярних перетинок та альвеоцитів приводить до пропотівання рідини із розширених капілярів міжальвеолярних перетинок у просвіт альвеол і накопичення в них рідини, що порушує процес газообміну.

Руйнування альвеолярних вистилань (альвеоцитів 1-го типу – респіраторних, 2-го типу – секреторних, продукуючих поверхнево-активну рідину – сурфактант), що знаходяться на базальній мембрані, призводить до порушення утворення сурфактанту, до зниження еластичності самих альвеол і це поглиблює порушення газообміну.

#### *Утворення гіалінових мембран*

Паралельно з набряком відбувається пропотівання білків плазми із просвіту капілярів міжальвеолярних перетинок. Білки накопичуються в альвеолах і під мікроскопом виглядають як смужки і отримали назву гіалінових мембран. Останні вистилають контури розширених альвеолярних ходів і бронхіол, що ще більшою мірою порушує в них процес газообміну. Гіалінові мембрани складаються з фібрину набрякової рідини з наявністю фрагментів некротизованих епітеліальних клітин, зруйнованих КВ.

#### *Десквамація альвеолярного і бронхіального епітелію. Цитопатичний ефект КВ*

У зв'язку з реплікацією КВ в альвеолярному і бронхіальному епітелії відбувається їх пошкодження. Відомо, що альвеоцити I типу покривають 95 % поверхні альвеол, які безпосередньо беруть участь у газообміні. При

їх руйнуванні відбувається заміщення альвеоцитами II типу. При цьому молоді альвеоцити також зазнають цитопатичного ефекту і вони набувають різноманітну форму з потворними ядрами, нерідко багатоядерні, проглядається їх мітоз (подібно тому, що відбувається в пухлинній тканині).

*Інтерстиційне запалення. Активація лімфоцитів і макрофагів*

Поряд з вищезазначеними процесами, відбувається значне потовщення альвеолярних перетинок за рахунок інфільтрації клітинами запалення і повнокров'ям міжальвеолярних капілярів. Це запалення при COVID-пневмонії розцінюється як інтерстиційне і воно нагадує гістологічну картину інтерстиційної пневмонії. Внутрішньоальвеолярно визначається значна кількість макрофагів і лімфоцитів (Т- і В-клітин). Лімфоцити гинуть і фагоцитуються макрофагами. Це при тому, що на лімфоцитах немає рецепторів до АПФ2. При SARS-CoV у Т-лімфоцитах виявляються вірусні послідовності. Не виключено, що зазначене відбувається і при SARS-CoV-2. Вони, можливо, гинуть за рахунок явищ апоптозу і піроптозу (запрограмованої некротичної загибелі клітин унаслідок активації каспази 1). Властивою рисою піроптозу є залежне від каспази I активне виділення клітиною IL-1 $\beta$  і IL-18, що призводить до запалення. Це захисний механізм вродженого імунітету, що обмежує реплікацію внутрішньоклітинного збудника.

#### **Продуктивна фаза**

Ця фаза характеризується розвитком фіброзуючого альвеоліту з організацією ексудату в просвіті альвеол і бронхіол. Спочатку виявляються залишки гіалінових мембран і фібрину. Поряд з фібрином у просвіті альвеол визначаються еритроцити і сидерофаги. Можуть виявлятися вогнища фіброателектазу. За рахунок проліферації альвеолоцитів II типу відбувається репарація альвеолярної вистилки. У просвіті альвеол і бронхіол розростається грануляційна тканина. Властива організація фібринозного ексудату, внаслідок чого формується фіброз. Міжальвеолярні перетинки потовщуються у зв'язку з проліферацією інтерстиційних клітин і накопиченням колагену. Виявляються вогнища пласкоклітинної метаплазії альвеолярного, бронхіального і бронхіолярного епітелію.

*Тромбоз у дрібних гілках легеневих артерій і вен*

У тих хворих, в яких хвороба набуває тяжкого перебігу, відбувається аномальне згортання крові, як це відбувалося при грипі A/H1N1 pdm09, що призводило до виникнення мікротромбів, переважно в артеріях легень. Зазначене свідчить про те, що COVID-19 пов'язаний з унікальним типом порушень згортання крові, який в основному зосереджується в легенях і яке, насамперед, впливає на смертність. Натепер про-

водяться заходи з метою зниження ризику утворення тромбів.

#### **Ураження органів і систем**

При неефективності імунної відповіді в першій фазі SARS-CoV-2-інфекції, розвивається друга, або пізня фаза, в основі якої лежить масштабна реплікація вірусу і «цитокіновий шторм». Це супроводжується генерацією великої кількості віріонів, що призводить до масованого ураження таргетних тканин, у тому числі і в легеневій тканині. Уражені АПФ2-експресуючі клітини продукують прозапальні цитокіни, які рекрутують ефекторні клітини (макрофаги, нейтрофіли) і вивільняють аларміни, що індують активність інфламасом (*inflammasome* від англ. *inflammation* – запалення) – багатобілковий олігомерний комплекс, відповідальний за активацію запальної відповіді. Функціонування останніх супроводжується вивільненням значної кількості прозапальних цитокінів і розвитком «цитокінового шторму», які підсилюють участь зазначених вище макрофагів і нейтрофілів, створюючи надзвичайно високий рівень запальної реакції.

#### **Ураження легень**

Проникнення nCoV в організм людини призводить до пригнічення продукції АПФ2 зі зменшенням рівня протеїну АПФ2 більшою мірою в легенях. Дисбаланс АПФ2 і АЕС значно експресує рецептори AT1 у легенях, що впливає на проникність капілярів з розвитком набряку легень, активації апоптозу АЕС і запалення. Зниження концентрації самої АПФ2 підсилює запалення і сприяє ушкодженню легень [12].

Після розпізнавання альвеолярними макрофагами збудника розпочинається продукція прозапальних цитокінів і хемокінів, які рекрутують ефекторні Т-лімфоцити. Останні в пізніший період хвороби продукують надзвичайно високий рівень прозапальних цитокінів, які забезпечують значну кількість моноцитів/нейтрофілів у легенях. Це у свою чергу підсилює запалення і сприяє набряку легень. IL-1 $\beta$  і ФНП- $\alpha$  індують активність HAS2 в ендотеліальних CD31<sup>+</sup>-клітинах, альвеолярних клітинах легень і фібробластах, які відповідальні за надлишок гіалуронової кислоти і накопичення рідини в альвеолах [19]. Надмірна експресія гіалуронану відіграє ключову роль у розвитку запалення і набряку [20].

#### **Ураження серцево-судинної системи**

Припускають, що перебіг цієї інфекції на фоні серцево-судинних захворювань обумовлений станом ренін-ангіотензинової системи. Інфікування вірусом SARS-CoV-2 може пригнічувати активність експресії АПФ2, що призводить до токсичного надлишку ангіотензину II, який викликає розвиток блискавичного міокардиту, а також ГРДС [21]. Міокардит у хворих на COVID-19 в місті Ухань (КНР) був зареєстрований у 12,2 %, який супроводжувався різким підвищенням концентрації тропоніну I.

Можливі механізми ушкодження міокарда:

- супутня патологія серцево-судинної системи (гіпертензія, аритмія), метаболічний синдром (гіперліпідемія та ін.);
- взаємодія вірусу через ACE2 рецептори з клітинами міокарда;
- ушкодження міокарда внаслідок «цитокінового шторму» [22];
- кардіотоксичність протівірусних препаратів, що призначаються;
- гіпоксемія і респіраторна дисфункція;
- поєднання декількох чинників.

#### **Ураження нервової системи**

Вірус у значного числа пацієнтів уражає і нервову систему. Проведені дослідження показали, що неврологічні симптоми у тій чи іншій формі мали місце у більше 1/3 інфікованих. Вони можуть залишатися і в період реконвалесценції.

Ураження нервової системи може відбуватися як безпосередньо, так і опосередковано, шляхом надмірної активації імунної системи («цитокінового шторму», аутоімунних процесів). КВ із носоглотки здатні безпосередньо проникати в головний мозок і викликати енцефаліт. Припускають, що вірус SARS-CoV-2, як і інші КВ, спочатку індукує периферичні нервові закінчення, а потім за допомогою механізму трансинаптичного переносу проникають у тканини ЦНС, переважно уражаючи клітини таламусу і стовбура [11].

мРНК для АПФ2 виявляється в клітинах кори головного мозку, смугастого тіла, гіпоталамусу і в стовбурі головного мозку. Наявність АПФ2 на нейронах головного мозку і глії робить ці клітини чутливими до інфікування вірусом SARS-CoV-2, що призводить до ураження ЦНС у вигляді порушення свідомості й цереброваскулярних розладів (запаморочення, головного болю), зниження смакової (авгезії) і нюхової (аносмії) чутливості. Втрата свідомості буває переважно в тих хворих, у яких перебіг COVID-19 супроводжується розвитком ішемічного або геморагічного інсульту. Американськими лікарями повідомлялося про випадки обширних інсультів, спровокованих тромбами в судинах головного мозку у відносно молодих людей (до 50 років) без інших яскраво виражених симптомів COVID-19. Це спостерігається у багатьох хворих і розглядається як особливість симптоматики хвороби.

Неврологи з університетського коледжу Лондона діагностували в більш ніж 40 пацієнтів з КВ-інфекцією гострий демієлінізуючий енцефаломієліт. При цьому відбуваються дегенеративні руйнування ЦНС, вражаючи мієлінові оболонки нервів головного і спинного мозку.

#### **Ураження нирок**

Серед інфікованих різко підвищується число людей з ураженням нирок аж до гострої ниркової недостатності, що при масовій госпіталізації хворих спричиняє нестачу апаратів гемодіалізу («штучної нирки»), а також медичного персоналу, здатного лікувати таких хворих. З упевненістю сказати ще не можна, чи ураження нирок відбувається безпосередньою дією збудника, або це результат побічної дії інфікування (тромбоутворення в судинах нирки, аутоімунні процеси тощо). Згідно з останніми даними, від серйозного порушення роботи нирок страждають від 1/5 і більше пацієнтів, які лікуються у ВРІТ і потребують «штучної нирки». У зв'язку з такою великою кількістю хворих лікарі змушені вдаватися до перитонеального гемодіалізу.

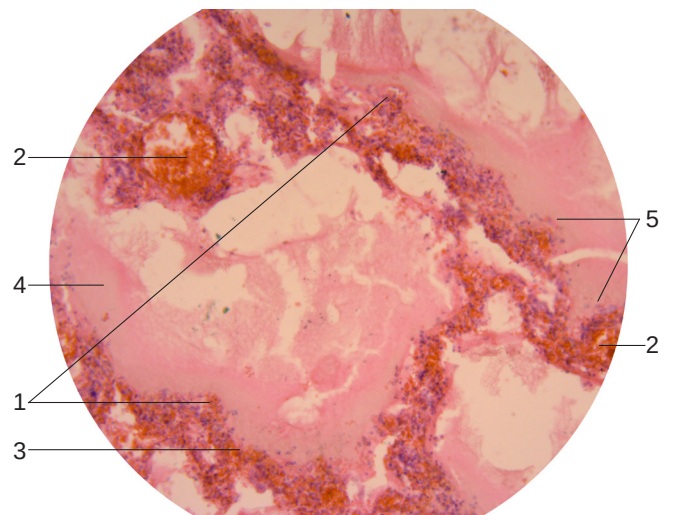
Патоморфологічні зміни у внутрішніх органах померлої 72-річної пацієнтки від COVID-19 представлені на мал. 2-5 (випадок із практики).

Діагноз (клінічний і патоморфологічний): коронавірусна хвороба (COVID-19, SARS-CoV-2, ПЛР+, IgM+ і IgG+), двобічна часткова геморагічна пневмонія, тяжкий перебіг.

*Клінічний варіант:* двобічна часткова геморагічна пневмонія.

*Ускладнення:* геморагічний набряк легень. Гострий респіраторний дистрес-синдром. Гостра дихальна недостатність. ДВЗ-синдром.

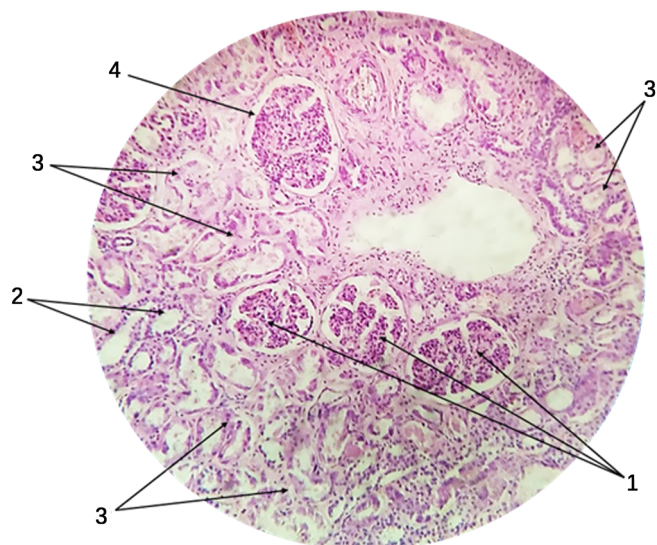
*Супутній:* системний атеросклероз. Хронічна ішемічна хвороба серця. Фіброзна мастопатія.



Мал. 2. Легені.

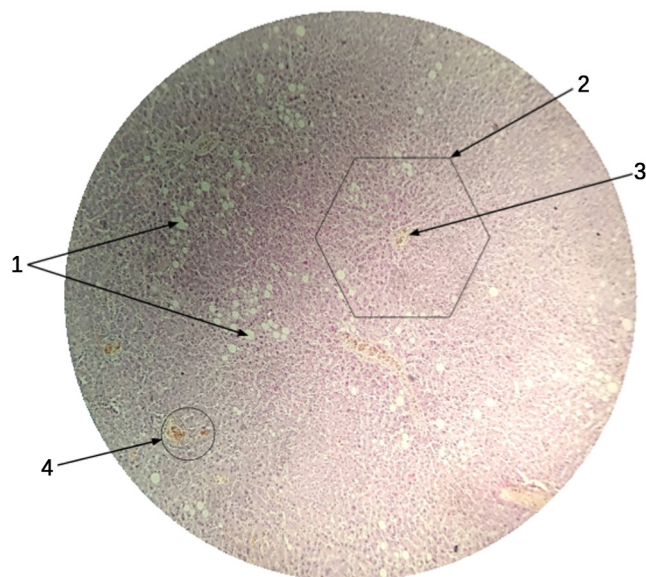
1 – дистелектази; 2 – червоні тромбози, стази в судинах; 3 – венозне повнокрів'я стінок альвеол; 4 – набрякова рідина у просвітах альвеол; 5 – епітелій бронхів у стані ураженої дистрофії та відторгнення у просвіт легень.





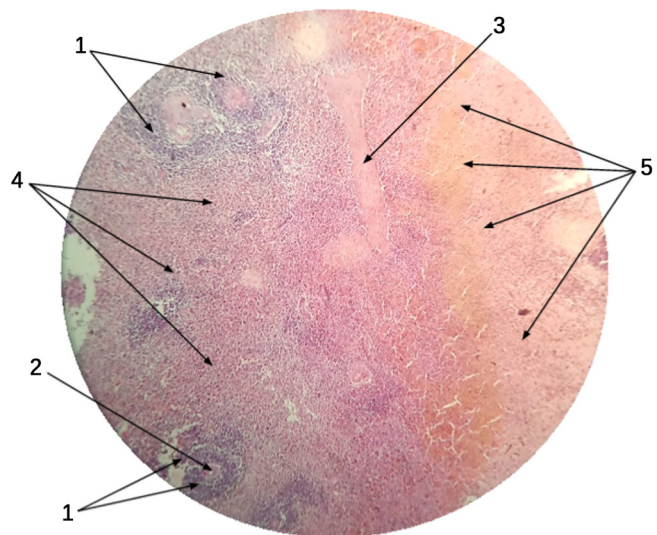
Мал. 3. Нирка.

1 – капілярні клубочки нефронів; 2 – звивисті ниркові каналці; 3 – виражені дистрофічні і некробіотичні (і некрози) зміни епітелію звивистих ниркових каналців; 4 – капсула нефрона.



Мал. 5. Печінка.

1 – жирова і вакуольна дистрофія гепатоцитів; 2 – печінкова долька (набряк просторів Діссе); 3 – центральна вена; 4 – печінкова триада (венула, артеріола, жовчна протока).



Мал. 4. Селезінка.

1 – біла пульпа (лімфатичні вузли); 2 – центральна артеріола лімфатичного вузлика; 3 – трабекула селезінки; 4 – червона пульпа; 5 – ішемічний інфаркт селезінки.

**Результати гістологічного дослідження:**

*Легені:* ателектази, у нижніх частках альвеоли розтягнуті, їх стінки рясно інфільтровані еритроцитами, у просвітах місцями набрякова рідина, темно-сині базофільні маси, у мікроциркуляторному руслі множинні червоні тромби, стази.

*Печінка:* жирова та вакуольна дистрофія гепатоцитів, повнокров'я центральних відділів печінкових дольок, набряк просторів Діссе.

*Нирки:* виражена дистрофія епітелію звивистих каналців аж до некрозів і некробіозів, у просвітах капсул скупчення еритроцитів.

*Селезінка:* множинні дрібні інфаркти.

На підставі патоморфологічних досліджень встановлено, що КВ може викликати не тільки незворотні зміни в легенях, а й серйозні ураження в інших внутрішніх органах і системах, викликаючи тромбози, ниркову недостатність та інші смертельно небезпечні стани. При тяжких формах КВ-інфекції у процес залучаються і стінки судин, кров'яні тільця, а також гемоглобін в еритроцитах. У венах і артеріях відбувається скупчення еритроцитів, вони компактно заповнюють і альвеоли. Еритроцитами можуть заповнюватися і бронхіоли, що клінічно проявляється принаймні кровохарканням.

## Список літератури

1. Tyrrell D. A. J. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds / D. A. J. Tyrrell, M. L. Bynoe // *Lancet*. – 1966. – P. 76-77. DOI: 10.1016/S0140-6736(66)92364-6.
2. Velavan T. P. The COVID-19 epidemic / T. P. Velavan, C. G. Meyer // *Tropical medicine & international health*. – 2020. – Vol. 25, N 3. – P. 278. DOI: 10.1111/tmi.13383.
3. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic / E. Prompetchara, C. Ketloy, T. Palaga [et al.] // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* – 2020. – Vol. 38, N 1. – P. 1-9. DOI 10.12932/AP-200220-077.
4. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // *Cell*. – 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
5. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses / F. Qi, S. Qian, S. Zhang, Z. Zhang // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2020. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
6. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China / C. Qin, L. Zhou, Z. Hu [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
7. Zhang H. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target / H. Zhang // *Intensive Care Medicine*. – 2020. – Vol. 46, N 4. – P. 586-590. DOI:10.1007/s00134-020-05985-9.
8. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection / X. Zou, K. Chen, J. Zou [et al.] // *Frontiers of Medicine*. – 2020. – P. 1-8. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0.
9. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARSCoV-2): facts and myths / C. C. Lai, Y. H. Liu, C. Y. Wang [et al.] // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. – 2020. pii:S1684-1182(20)30040-2. DOI:10.1016/j.jmii.2020.02.012.
10. Li Z. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Li, Y. Huang, X. Guo // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395, N 10234. – P. 1417-1418. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
11. The brain, another potential target organ, needs early protection from SARS-CoV-2 neuroinvasion / Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger [et al.] // *Sci. China Life Sci.* – 2020. – Vol. 63, N 5. – P. 771-773. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1690-y>.
12. SARS-CoV-2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? / G. M. Kuster, O. Pfister, T. Burkard [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – N 41(19). – P. 1801-1803. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa235>.
13. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China / W. Zhang, Y. Zhao, F. Zhang [et al.] // *Clinical Immunology*. – 2020. – P. 108393. DOI:10.1016/j.clim.2020.108393.
14. Neuropilin-1 as a new potential SARS-CoV-2 infection mediator implicated in the neurologic features and central nervous system involvement of COVID-19 / J. Davies, H. S. Randeva, K. Chatha [et al.] // *Molecular Medicine Reports*. – 2020. – Vol. 22, N 5. – P. 4221-4226. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11510>
15. Song J. Mechanism of ligustrazini against thrombosis / J. Song, Q. Ruan // *Chinese medical journal*. – 2000. – Vol. 113, N 2. – P. 136. [https://doi.org/10.1002/1097-0320\(20000801\)40:4<271::AID-CYTO3>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/1097-0320(20000801)40:4<271::AID-CYTO3>3.0.CO;2-C).
16. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues / C. G. Ziegler, S. J. Allon, S. K. Nyquist [et al.] // *Cell*. – 2020. – N 181(5). – P. 1016-1035. e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035>.
17. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *The lancet*. – 2020. – Vol. 395, N 10223. – P. 497-506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
18. Lippi G. Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019 / G. Lippi, C. Mattiuzzi // *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. – 2020. pii:S2531-1379(20)30029-8. DOI:10.1016/j.htct.2020.03.001.
19. Mass loss from the exoplanet WASP-12b inferred from Spitzer phase curves / T. J. Bell, M. Zhang, P. E. Cubillos [et al.] // *Monthly Notices of the Royal Astronomical Society*. – 2019. – Vol. 489, N 2. – P. 1995-2013. <https://doi.org/10.1093/mnras/stz2018>.
20. Regulation of hyaluronan biosynthesis and clinical impact of excessive hyaluronan production / P. Heldin, C. Y. Lin, C. Kolliopoulos [et al.] // *Matrix Biology*. – 2019. – Vol. 78. – P. 100-117. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.017>.
21. Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system – a call for epidemiologic investigations / T. C. Hanff, M. O. Harhay, T. S. Brown [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – N 71(15). – P. 870-874. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa329>.
22. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target / H. Zhang, J. M. Penninger, Y. Li [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2020. – Vol. 46, N 4. – P. 586-590. DOI:10.1007/s00134-020-05985-9.

## References

1. Tyrrell, D.A.J., & Bynoe, M.L. (1966). Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet*, 76-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(66)92364-6.
2. Velavan, T. P., & Meyer, C. G. (2020). The COVID-19 epidemic. *Tropical Medicine & International Health*, 25 (3), 278. DOI: 10.1111/tmi.13383. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
3. Prompetchara, E., Ketloy, C., & Palaga, T. (2020). Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.*, 38 (1), 1-9. DOI: 10.12932/AP-200220-077.
4. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., ... & Müller, M. A. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
5. Qi, F., Qian, S., Zhang, S., & Zhang, Z. (2020). Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044. DOI 10.12932/AP-200220-0772.
6. Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., ... & Tian, D. S. (2020). Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
7. Zhang H. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine*, 46 (4). 586-590. DOI:10.1007/s00134-020-05985-9.
8. Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., & Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of Medicine*, 1-8. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0.
9. Lai, C. C., Liu, Y. H., Wang, C. Y., Wang, Y. H., Hsueh, S. C., Yen, M. Y., ... & Hsueh, P. R. (2020). Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARSCoV-2): facts and myths. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. pii:S1684-1182(20)30040-2. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.012.
10. Li, Z., Huang, Y., & Guo, X. (2020). The brain, another potential target organ, needs early protection from SARS-CoV-2 neuroinvasion. *Sci. China Life Sci.*, 63 (5), 771-773. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1690-y>.
11. Varga, Z., Flammer, A.J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A.S., ... & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395 (10234), 1417-1418. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
12. Kuster, G.M., Pfister, O., Burkard, T., Zhou, Q., Twerenbold, R., Haaf, P., ... & Osswald, S. (2020). SARS-CoV-2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *European Heart Journal*, 41 (19), 1801-1803. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa235>.
13. Zhang, W., Zhao, Y., Zhang, F., Wang, Q., Li, T., Liu, Z., ... & Zeng, X. (2020). The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China. *Clinical Immunology*, 108393. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108393.
14. Davies, J., Randevara, H.S., Chatha, K., Hall, M., Spandidos, D.A., Karteris, E., & Kyrou, I. (2020). Neuropilin-1 as a new potential SARS-CoV-2 infection mediator implicated in the neurologic features and central nervous system involvement of COVID-19. *Molecular Medicine Reports*, 22 (5), 4221-4226. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11510>
15. Song, J., & Ruan, Q. (2000). Mechanism of ligustrazini against thrombosis. *Chinese Medical Journal*, 113 (2), 136. [https://doi.org/10.1002/1097-0320\(20000801\)40:4<271::AID-CYTO3>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/1097-0320(20000801)40:4<271::AID-CYTO3>3.0.CO;2-C).
16. Ziegler, C.G., Allon, S.J., Nyquist, S.K., Mbanjo, I.M., Miao, V.N., Tzouanas, C.N., ... & Feldman, J. (2020). SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*, 181 (5), 1016-1035. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035>.
17. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cheng, Z. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395 (10223), 497-506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
18. Lippi, G., & Mattiuzzi, C. (2020). Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. pii:S2531-1379(20)30029-8. DOI: 10.1016/j.htct.2020.03.001.
19. Bell, T.J., Zhang, M., Cubillos, P.E., Dang, L., Fossati, L., Todorov, K.O., ... & Crossfield, I.J. (2019). Mass loss from the exoplanet WASP-12b inferred from Spitzer phase curves. *Monthly Notices of the Royal Astronomical Society*, 489 (2), 1995-2013. <https://doi.org/10.1093/mnras/stz2018>.
20. Heldin, P., Lin, C.Y., Kolliopoulos, C., Chen, Y.H., & Skandalis, S.S. (2019). Regulation of hyaluronan biosynthesis and clinical impact of excessive hyaluronan production. *Matrix Biology*, 78, 100-117. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.017>.
21. Hanff, T.C., Harhay, M.O., Brown, T.S., Cohen, J.B., & Mohareb, A.M. (2020). Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system – a call for epidemiologic investigations. *Clinical Infectious Diseases*, 71 (15), 870-874. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa329>.
22. Zhang, H., Penninger, J. M., Li, Y., Zhong, N., & Slutsky, A.S. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine*, 46 (4), 586-590. DOI:10.1007/s00134-020-05985-9.

## PATHOGENESIS OF CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

V.P. Maly<sup>1</sup>, I.M. Asoyan<sup>1</sup>, I.V. Sai<sup>2</sup>, I.V. Andrusovych<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

<sup>2</sup>Municipal Non-profit Enterprise "Kryvy Rih City Hospital No. 7" of Kryvy Rih City Council

**SUMMARY.** *Coronavirus SARS-CoV-2, penetrates through the mucous membranes of the respiratory tract and enterocytes of the small intestine through ACE2 receptors. Most ACE2 is expressed on the surface of cells of the respiratory tract, especially on type I and II alveolocytes, which explains the lung damage in infected people. Disruption of the gas exchange process associated with damage to the alveoli and capillaries leads to hypoxemia and secondary (indirect) damage to internal organs and systems. The pathogen SARS-CoV-2, which uses the ACE2 receptor to penetrate cells, is promoted by proteases that are inside these cells. ACE2 activity is due, in particular, IFN, the role and participation of which in the infectious process is being studied. The development of systemic vasculitis due to the tropism of the glycoprotein of coronavirus to endothelial cells that have the ACE receptor also indirectly leads to pathological changes in the lungs, heart, brain, kidneys, gastrointestinal tract. As a result of endothelial dysfunction and programmed necrotic cell death (apoptosis and pyroptosis) in COVID-19, there is a systemic violation of microcirculation in the vascular bed of various organs and systems, which characterizes the clinical manifestations and consequences in infected. The autoimmune mechanism of defeat of internals is not excluded also. Binding of SARS-CoV-2 to receptors on the cell surface leads to an inflammatory process with the production of pro-inflammatory cytokines, the concentration of which can be extremely high in the form of the so-called "cytokine storm" that underlies ARDS and MODS. The risk of death is directly associated with high serum IL-6 levels.*

*After 5-7 days from the onset of the disease there is interstitial pneumonia, initially focal, which quickly turns into drainage. The system of mononuclear phagocytes is affected; lymphopenia develops, IFN synthesis is suppressed. Coronavirus pneumonia can be complicated by the accession of bacterial flora, as evidenced by increased levels of procalcitonin in the serum, it also occurs when the patient's condition worsens. In addition, the patient's severity is accompanied by high levels of CRP, LDH, D-dimer, ferritin and the like. At the same time there are changes in the blood coagulation system. The level of hemoglobin decreases, which aggravates the hypoxic syndrome.*

*Pathomorphological changes of ARDS include acute exudative and productive phases. In the first phase, signs of diffuse alveolar damage, acute bronchiolitis, edema and hemorrhage of interstitial tissue predominate. The productive phase is characterized by the development of fibrosing alveolitis with the organization of exudate in the lumen of the alveoli and bronchioles. coronavirus infection can also cause serious damage to other internal organs and systems.*

*Thus, pathomorphological changes in infected SARS-CoV-2 are due to the direct action of nCoV, hyperactivity of the immune system, high levels of cytotoxicity of CD8 + T cells, autoimmune processes and the like.*

**Key words:** *pathogenesis; pathomorphology; coronavirus infection; SARS-CoV-2; COVID-19.*

### Відомості про авторів:

Малий Василь Пантелейович – професор, д. мед. н., Харківська медична академія післядипломної освіти, завідувач кафедри інфекційних хвороб; e-mail: infection@med.edu.ua

Асоян Ірина Миколаївна – к. мед. н., Харківська медична академія післядипломної освіти, доцент кафедри інфекційних хвороб; e-mail: asoyanirina1@gmail.com

Сай Ігор Васильович – Комунальне некомерційне підприємство «Криворізька міська лікарня №7» Криворізької міської ради, лікар-патологоанатом; e-mail: sai1959igor@gmail.com

Андрусович Інна Володимирівна – Харківська медична академія післядипломної освіти, аспірант кафедри інфекційних хвороб; e-mail: andrysovich@ukr.net

### Information about the authors:

Maly V.P. – Professor, MD, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Head of the Department of Infectious Diseases; e-mail: infection@med.edu.ua

Asoyan I.M. – PhD (Medicine), Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases; e-mail: asoyanirina1@gmail.com

Sai I.V. – Municipal Non-Commercial Enterprise "Kryvy Rih City Hospital No. 7" of the Kryvy Rih City Council, pathologist; e-mail: sai1959igor@gmail.com

Andrusovych I.V. – Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, postgraduate of the Department of Infectious Diseases; e-mail: andrysovich@ukr.net

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 9.09.2020 р.

В.Р. Шагінян, І.В. Фільчаков, О.П. Данько, Г.В. Сопіль, О.П. Дяченко

## КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАРАЗИТАРНОЇ ІНВАЗІЇ *BLASTOCYSTIS SPP.*

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

*Мета роботи* – узагальнити сучасні погляди на епідеміологічні та клінічні особливості паразитарної інвазії *Blastocystis spp.*

Проведено аналіз сучасних уявлень і даних власних досліджень про поширеність і роль *Blastocystis spp.* у патології травного каналу, зокрема синдрому подразненого кишечника (СПК). Висвітлюється стан вивчення механізмів впливу мікробіоти кишечника на патогенез СПК та участі в цьому бластоцистної інвазії. Розглянуте питання про поширеність *Blastocystis spp.* в осіб з імунodefіцитними станами. Ґрунтуючись на даних літератури та власних досліджень, вказується на низьку поширеність *Blastocystis spp.* у ВІЛ-позитивних пацієнтів. Суттєві відмінності у частоті виявлення різних кишкових найпростіших у ВІЛ-позитивних пацієнтів може підтверджувати вищу патогенність *Cryptosporidium spp.* порівняно з *Blastocystis spp.* Враховуючи неоднозначність літературних даних про патогенний потенціал паразита, бластоцистна інвазія була розглянута з позицій паразитарної системи як біологічної основи епідемічного процесу. Узагальнення існуючих епідеміологічних і клінічних даних дало змогу припустити, що подальші еволюційні зміни біологічних властивостей *Blastocystis spp.* відбуватимуться у напрямку зниження вірулентності паразита, що сприятиме тривалій персистенції збудника в організмі хазяїна.

**Висновок.** Отримані на теперішній час дані можуть свідчити про несуттєве епідеміологічне значення бластоцистної інвазії на тлі значної поширеності паразита у людській популяції. Відсутність єдиної думки про клінічне значення *Blastocystis spp.* у формуванні та розвитку хронічної патології травного каналу підтверджує необхідність поглибленого вивчення тонких механізмів взаємодії паразита і хазяїна з урахуванням інтенсивності інвазії, стану мікробіоти кишечника та імунної резистентності організму.

**Ключові слова:** епідеміологія, клінічні особливості, інвазія *Blastocystis spp.*

*Blastocystis spp.* – одноклітинні найпростіші, які виявляються в кишечнику людини і деяких тварин. Механізм передачі паразита – фекально-оральний, який реалізується харчовим, водним і контактним-побутовим (від людини до людини і від тварини до людини) шляхами [1]. Передача цього найпростішого від тварин до людини підтверджена даними про високу інвазованість працівників зоопарків і ферм [2]. На сьогодні описано 17 субтипів *Blastocystis spp.*, 9 з яких виявляються у людини, при цьому домінуючим є субтип ST3 [3].

За оціночними даними, бластоцисти виявляють приблизно в 1 млрд людей [4], С. R Stensvold et al. вважають, що кожен четвертий житель Землі інвазований бластоцистами [5]. За даними різних досліджень, *Blastocystis spp.* виявляють у 10-15 % людей у розвинених країнах та 50-100 % – в країнах, що розвиваються [6, 7]. В Україні в статистичних формах про інфекційну та паразитарну захворюваність випадки захворюваності на бластоцистоз не реєструються. З 2002 р. у звітній статистичній формі МОЗ «№ 40-здоров» реєструються випадки виявлення *Blastocystis spp.* при проведенні паразитологічних досліджень, що дає можливість оцінити поширеність цього найпростішого в цілому серед населення, а також серед дітей і дорослих. За даними цієї статистичної форми, частота виявлення *Blastocystis spp.* в Україні становить близько 5 випадків на 100 тис. населення (середній показник за 2009-2018 рр. складав 4,4 на 100 тис. населення). Між тим, дані статистичних форм не відображають реальної поширеності найпростішого, що може бути пов'язано з відсутністю чітких стандартів діагностики, труднощами у виявленні *Blastocystis spp.* при проведенні мікроскопічного дослідження, яке є єдиним методом, що використовується в медичних лабораторіях України.

У наших дослідженнях, проведених в 2017-2019 рр., були отримані дані про значно вищу частоту знаходження *Blastocystis spp.* – (5,2±0,8) % [8]. Слід зазначити, що серед усіх виявлених нами найпростіших *Blastocystis spp.* склали 87,5 %; *Cryptosporidium spp.* – 7,5 %, *Giardia lamblia* – 5,0 %, що свідчить про найбільшу по-

ширеність *Blastocystis spp.* Це збігається з даними огляду [9], згідно з якими бластоцисти є більш поширеним кишковим найпростішим порівняно з *Giardia*, *Entamoeba* і *Cryptosporidium*. В наших паразитологічних дослідженнях був використаний загальноприйнятий метод мікроскопії після концентрації фекалій флотацією за Фюлеборном і фарбуванням нативних мазків розчином Люголя. Цей метод також використовується і в інших лабораторіях практичної охорони здоров'я України. Але порівняння результатів наших досліджень і даних офіційної статистики вказує на суттєвий вплив на отримання достовірних результатів паразитологічних досліджень кваліфікації персоналу та чітке виконання вимог до преаналітичного етапу, а саме: використання спеціальних консервантів, що дозволяють підвищити чутливість дослідження, роз'яснення пацієнтам правил збору матеріалу для паразитологічного дослідження.

Значна кількість епідеміологічних досліджень, проведених в останнє десятиліття, присвячена вивченню поширеності різних субтипів *Blastocystis spp.* Найбільш розповсюдженими у всіх географічних регіонах світу є субтипи ST1 і ST3, дещо рідше виявляють субтип ST2. Субтип ST 4 виявляється переважно в європейських країнах, у той час як субтипи ST6 і ST7 практично не виявляються у населення Європи [10].

Незважаючи на більш ніж 100-річне вивчення проблеми, до теперішнього часу тривають дискусії про клінічне значення *Blastocystis spp.* Для визначення ролі самого найпростішого у розвитку функціональних і запальних захворювань кишечника та оцінки патогенності різних субтипів *Blastocystis spp.* було проведено значну кількість досліджень, найбільше число з яких було присвячено вивченню поширеності різних субтипів бластоцист у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника (СПК). За даними систематизованого огляду, проведеного A. Rostami et al. [11], саме субтипи ST1 і ST3 частіше знаходили у пацієнтів з СПК. У пацієнтів Швеції, Данії та Іспанії домінував субтип ST4 [12, 13]. Отже, найбільш поширеними субтипами бластоцист у хворих на СПК були ті ж самі, що виявляються і серед населення в цілому, з особливостями регіональної поширеності відповідних субтипів.

Дискусійним також є питання про вищу інвазованість *Blastocystis spp.* пацієнтів із СПК. Є дані, що вказують на пряму кореляцію між виявленням *Blastocystis pp.* і наявністю СПК [11, 14]. Інші автори вказують на відсутність такого зв'язку [15,16]. Більш того, деякі дослідники вказують на можливий зворотний зв'язок між виявленням *Blastocystis spp.* і СПК [17]. Така суперечливість наукових даних може бути обумовлена різними підходами у встановленні причинно-наслідкового зв'язку між виявленням паразита і захворюванням на СПК. Патоген-

нетичні особливості СПК обумовлені порушенням моторики травного каналу, зміною мікрофлори кишечника, її надмірним бактерійним ростом, запальними проявами у слизовій оболонці кишечника. Цікавий аналіз ролі синдрому надлишкового бактерійного росту (СНБР) в кишечнику у патогенезі СПК. Є дані про те, що СНБР впливає на розвиток СПК. Зокрема, в результаті кишкової інфекції виникають стійкі зміни слизової оболонки кишечника внаслідок її інфільтрації імунними клітинами і збільшення синтезу цитокинів. Показана наявність у хворих з постінфекційним СПК вродженої імунної відповіді у вигляді активації толл-подібних рецепторів (Toll-like receptor) [18]. Мікрофлора кишечника може ініціювати симптоми СПК, змінюючи нейромоторні сенсорні функції кишечника. Вважають, що звільнення мікрофлорою кишечника сигнальних молекул стимулює нейроендокринну активність, забезпечуючи продукцію катехоламінів, серотоніну, ендорфінів і цитокинів. Наводяться дані про те, що ті чи інші прояви СНБР можуть домінувати при СПК, хоча залишається нез'ясованим питання, він є причиною чи наслідком захворювання. Згідно з даними деяких авторів, у хворих на СПК виявляється високий рівень протеази серину [19], яка викликає надмірну стимуляцію нейронів у стінці кишечника при СПК [20]. Таким чином, зміни у мікрофлорі кишечника, що виникають первинно або внаслідок хвороби, провокують маніфестацію деяких симптомів СПК, але не можуть бути єдиним поясненням причинно-наслідкового зв'язку між СНБР і СПК.

У зв'язку з участю мікробіоти в патогенезі СПК особливий інтерес становить аналіз робіт, які оцінюють можливість терапії пробіотиками при цьому захворюванні. Лікувальну дію біфідобактерій при СПК можна пояснити наявністю в них інгібіторів протеази серину (ІПС), виявлене у біопсійному матеріалі слизової оболонки кишечника [21]. У хворих на СПК був встановлений високий рівень ІПС [22]. Отже, ІПС біфідобактерій можуть діяти на позаклітинні протеази, пригнічуючи їх активність, що супроводжується нівелюванням симптомів СПК. Бластоцистна інвазія кишечника також впливає на формування його мікрофлори. Так, був встановлений зворотний зв'язок між виявленням *Blastocystis spp.* і зниженням кількості біфідо- і лактобактерій у кишковій мікробіоті пацієнтів із СПК [23]. Крім того, самі бластоцисти мають здатність продукувати цистеїнові протеази, що мають високу антилізоцимну і антилактоферинову активність [24]. Отже, збільшення кількості бластоцист також може обумовлювати наростання симптомів СПК завдяки запуску нейроендокринних процесів. Не виключено, що вплив бластоцистної інвазії на розвиток СПК може бути опосередкованим, обумовленим високою активністю протеаз, виявленою у пацієнтів із СПК

[25]. Не можна також виключити колонізацію кишечника бластоцистами осіб із СПК внаслідок функціональних порушень кишечника і зміною кишкової мікробіоти.

Питання про взаємозв'язок між виявленням бластоцист і станом мікробіоти кишечника залишається відкритим. За даними одних досліджень, колонізація кишечника бластоцистами пов'язана зі здоровою мікробіотою [26]. В інших роботах було показано, що бластоцисти можуть здійснювати антагоністичний вплив, порушуючи мікробіоту [27]. Такі розбіжності в результатах досліджень можуть бути пов'язані з широко використовуваним на даний час високочутливим методом діагностики – ПЛР, який дозволяє виявляти наявність генетичного матеріалу навіть поодиноких найпростіших. У той час як за результатами досліджень, проведених ще у 1980-х роках, наявність і ступінь дисфункції кишечника корелює з виявленням у калі більше 5 клітин *Blastocystis spp.* у полі зору [28]. Можливо, бластоцисти проявляють свої патогенні властивості при істотному зростанні їх кількості, що може відбуватися, наприклад, в результаті зміни у складі індигенної мікрофлори. Не менше значення мають і морфологічні форми бластоцист, які виявляються у пацієнтів. Наприклад, амебоїдні форми бластоцист були ізольовані тільки від пацієнтів із діареєю [29]. Таким чином, використання рутинної мікроскопічної діагностики фекалій може мати певні переваги для об'єктивної оцінки поширеності і ролі різних морфологічних форм *Blastocystis spp.* у пацієнтів з СПК. Також слід погодитися з думкою авторів огляду [30] про те, що питання про взаємний вплив асоціацій грибів, вірусів і найпростіших, які знаходяться у кишкової мікробіоті, не можна розглядати в рамках звичайного причинно-наслідкового зв'язку. Роль різних компонентів мікробіоти не може бути розглянута ізольовано, тим більше, не враховуючи етапи розвитку захворювань кишечника. Саме не врахування впливу цих одночасно існуючих факторів може приводити до суперечливих результатів досліджень.

Слід зупинитися ще на одному дискусійному питанні: поширеності *Blastocystis spp.* в осіб з імунодефіцитними станами. У деяких роботах ці найпростіші розглядалися як індикатор імуноної дисфункції, що має певне логічне пояснення. *Blastocystis spp.* розглядаються як умовно патогенні найпростіші і, за аналогією з іншими збудниками опортуністичних інфекцій, передбачається, що їх патогенний потенціал зростає при зниженні імуноної резистентності організму. Однак дослідження, проведені останніми роками, вказують на нижчу частоту виявлення *Blastocystis spp.* в імуноскомпрометованих осіб порівняно із загальною популяцією населення. Більш того, в роботі 2019 р. було показано, що наявність *Blastocystis spp.* у ВІЛ-позитивних пацієнтів асоціюва-

лося з поліпшенням імунного статусу пацієнтів. Автори вважають, що отримані дані дозволяють припустити, що *Blastocystis spp.* можуть бути сапрофітами кишечника [31]. За результатами нашого дослідження, при обстеженні 250 ВІЛ-позитивних пацієнтів і 170 клінічно здорових дорослих частота виявлення *Blastocystis spp.* у ВІЛ-позитивних пацієнтів була достовірно нижчою ( $p < 0,001$ ) порівняно з групою здорових дорослих:  $(14,3 \pm 2,0) \%$  і  $(29,0 \pm 1,7) \%$ , відповідно. У той же час, у ВІЛ-позитивних пацієнтів частіше ніж у здорових осіб виявляли іншого кишкового найпростішого – *Cryptosporidium spp.*  $(8,2 \pm 1,6) \%$  і  $(0,4 \pm 0,2) \%$ ,  $p < 0,001$ . Порівняння даних про суттєві відмінності у частоті виявлення цих кишкових найпростіших може підтверджувати вищу патогенність криптоспоридій, про що свідчить реєстрація великих водних спалахів, спричинених *Cryptosporidium spp.* [32]. Криптоспоридії розглядаються як внутрішньоклітинні паразити. У МКХ-10 криптоспоридіоз реєструється в розділі A00-A09 «Кишкові інфекції» (A07.2), серед паразитарних захворювань реєстрації підлягають: амебіаз, ізоспороз, балантидіаз, жіардіаз (лямбліоз). У той час як бластоцистна інвазія не має своєї реєстрації в МКХ-10. Між тим, можливість тривалого (протягом декількох років) виявлення цих найпростіших у фекаліях клінічно здорових осіб забезпечує широку цілорічну і переважно безсимптомну циркуляцію паразита. Так, нами не було виявлено ознак сезонності у знаходженні *Blastocystis spp.* в осіб із симптомами порушень з боку травного каналу, що принципово відрізняє цю інвазію від відомих кишкових інфекцій. Значна поширеність *Blastocystis spp.* порівняно з відомими патогенними кишковими найпростішими, такими як *Giardia*, *Entamoeba* і *Cryptosporidium*, може вказувати на їх нижчу вірулентність.

На наш погляд, розбіжності у визначенні клінічного значення бластоцист можуть бути легко усунені при розгляді бластоцистної інвазії з позицій паразитарної системи як біологічної основи епідемічного процесу. У життєвому циклі паразитів обов'язкові дві фази: резервації в організмі хазяїна та подальша його зміна, оскільки життя хазяїна завжди скінченне. Таким шляхом забезпечується збереження виду збудника у природі. Збереження виду *Blastocystis spp.* обумовлено здатністю паразита тривалий час персистувати в організмі хазяїна. Персистенція збудника є досить поширеною формою взаємодії мікро- і макроорганізмів. Вона стає можливою за умови набуття збудником властивостей долати захисні механізми хазяїна. Таким прикладом може слугувати резистентність бластоцист до чинників мікробного антагонізму з боку індигенної мікрофлори. Інша властивість збудника продукувати секреторні фактори впливає на деградацію захисних механізмів хазя-

їна. Нині встановлено, що *Blastocystis spp.* здатні змінювати розташування F-актину в епітеліальному шарі кишечника, що призводить до порушення його бар'єрних функцій. Відомо також здатність бластоцист секретувати велику кількість протеаз, що руйнують антитіла (IgA) в просвіті кишечника, а також металопротеїнази, цистеїн-протеази, серин-протеази, які запускають активацію прозапальних цитокинів (інтерлейкіну-8 та GM-CSF), що призводить до підвищення проникності кишкової слизової і порушення складу мікробіоти кишечника [33]. Ці факти підтверджують наявність патогенного потенціалу у *Blastocystis spp.* З другого боку, в разі пасування через організм з низькою або дефектною імунною реактивністю, збудник здатний набувати властивостей, необхідних для подолання механізмів захисту хазяїна і тривалої персистенції в його організмі. Безумовно, порушення імунного гомеостазу і компонентів захисту хазяїна, самі по собі, є селективними факторами відбору збудників, що мають біологічні властивості, які забезпечують можливість тривалого персистування. У сучасних умовах, формування таких набутих дефектів імунної реактивності отримує все ширше розповсюдження в клінічній практиці.

Таким чином, набуття здатності тривалої персистенції в організмі хазяїна є одним із шляхів виживання популяції збудника, який активно реалізується в умовах, що ускладнюють активну його передачу. Відбувається селекція штамів збудника, що мають відповідний набір факторів патогенності, колонізації і персистенції. Кількісний склад популяції паразита у фазу персистенції є найменшим, а клінічних проявів захворювання, зазви-

чай, немає. У разі потрапляння збудника в умови, що сприяють його розмноженню, інвазія супроводжується клінічними проявами з боку травного каналу. Однак подібний сценарій може виявитися тупиковим для виживання збудника. Виходячи з цього, можна припустити, що подальші еволюційні зміни біологічних властивостей *Blastocystis spp.* відбуватимуться у напрямку зниження вірулентності паразита, що сприятиме тривалій персистенції збудника в організмі хазяїна і таким чином забезпечить збереження виду.

#### Висновок

Отримані на теперішній час дані можуть свідчити про несуттєве епідемічне значення бластоцистної інвазії на тлі значної поширеності паразита у людській популяції. Цю тезу підтверджує відсутність описаних спалахів гострих кишкових захворювань, зумовлених *Blastocystis spp.* У той же час немає єдиної думки про клінічне значення інвазії у формуванні та розвитку хронічної патології травного каналу, що підтверджує необхідність поглибленого вивчення тонких механізмів взаємодії паразита і хазяїна. Наявність патогенного потенціалу у цього найпростішого доведена науковими дослідженнями, проте його реалізація може бути обумовлена особливостями механізмів імунної резистентності хазяїна. На наш погляд, необхідні подальші дослідження у групах пацієнтів з порушенням функцій травного каналу за уніфікованою методикою, при цьому потребує вивчення залежності клінічних проявів дисфункції кишечника від інтенсивності інвазії, стану його мікробіоти та особливостей імунної реактивності організму хазяїна.

#### Література

1. Parija S. C. Blastocystis: Taxonomy, biology and virulence / S. C. Parija, S. Jeremiah // Trop. Parasitol. – 2013 – Vol. 3, N 1. – P. 17-25.
2. Molecular characterization of Blastocystis isolates from children and rhesus monkeys in Kathmandu, Nepal / H. Yoshikawa, Z. Wu, K. Pandey [et al.] // Vet. Parasitol. – 2009. – Vol. 160. – P. 295-300.
3. Molecular phylogenies of Blastocystis isolates from different hosts: implications for genetic diversity, identification of species, and zoonosis / C. Noe<sup>1</sup>, F. Dufernez, D. Gerbod [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2005. – Vol. 43. – P. 348-355.
4. Blastocystis subtypes and their association with irritable bowel syndrome / S. Cifre, M. Gozalbo, V. Ortiz [et al.] // Med. Hypotheses. – 2018. – Vol. 116. – P. 4-9.
5. Stensvold C. R. Current status of Blastocystis: a personal view / C. R. Stensvold, C. G. Clark // Parasitology International. – 2016. – Vol. 65, N 6. – P. 763-771.
6. Variable geographic distribution of Blastocystis subtypes and its potential implications / M. A. Alfellani, C. R. Stensvold, A. Vidal-Lapiedra [et al.] // Acta Trop. – 2013. – Vol. 16. – P. 11-18.
7. Stensvold C. R. Blastocystis: genetic diversity and molecular methods for diagnosis and epidemiology / C. R. Stensvold // Trop. Parasitol. – 2013. – N 3. – P. 26-34.
8. Паразитарна інвазія Blastocystis spp.: роль у соматичній патології людини / Шагінян В.Р., Харченко Н.В., Данько О.П. та ін. // Сучасна гастроентерологія. – 2020. – № 4(114). – С. 5-10.
9. Blastocystis, an unrecognized parasite: an overview of pathogenesis and diagnosis / I. Wawrzyniak, P. Poirier, E. Viscogliosi [et al.] // Ther. Adv. Infect. Dis. – 2013. – N 1. – P. 167-178.
10. Variable geographic distribution of Blastocystis subtypes and its potential implications / M. A. Alfellani, C. R. Stensvold, A. Vidal-Lapiedra [et al.] // Acta Trop. – 2013. – Vol. 126. – P. 11-18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica>



11. The role of *Blastocystis* sp. and *Dientamoeba fragilis* in irritable bowel syndrome: a systematic review and / A. Rostami, S. M. Riahi, A. Haghighi [et al.] // *Parasitol. Res.* – 2017. – Vol. 116, N 9. – P. 2361-2371.
12. Dominguez-Marquez M. High prevalence of subtype 4 among isolates of *Blastocystis hominis* from symptomatic patients of a health district of Valencia (Spain) / M. Dominguez-Marquez, R. Guna // *Parasitol. Res.* – 2009. – Vol. 105. – P. 949-955.
13. Subtype analysis of *Blastocystis* isolates in Swedish patients / J. Forsell, M. Granlund, C. Stensvold [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 31. – P. 1689-1696.
14. Parasitic infections in irritable bowel syndrome patients: Evidence to propose a possible link, based on a case-control study in the South of Iran / Z. Shafiei, F. Esfandiari, B. Sarkari [et al.] // *BMC Res. Notes.* – 2020. – Vol. 13 (1). – P. 264-270.
15. The prevalence of intestinal parasites is not greater among individuals with irritable bowel syndrome: a population-based case-control study / L. R. Krogsgaard, A. L. Engsbro, C. R. Stensvold [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 13 (3). – P. 507-513.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.065.
16. *Blastocystis* subtypes isolated from irritable bowel syndrome patients and co-infection with *Helicobacter pylori* / A. Ayman, El-Badry, M. Wegdan [et al.] // *Parasitol. Res.* – 2018. – Vol. 117(1). – P. 127-137. DOI: 10.1007/s00436-017-5679-4.
17. Evaluating the role of intestinal parasites in the high rates of irritable bowel syndrome in South America: a pilot study / G. Vasquez-Rios, J. D. Machicado, M. T. Gamero [et al.] // *Folia Parasitologica.* – 2015. – Vol. 62. – P. 065. DOI: 10.14411/fp.2015.065.
18. Role of toll like receptors in irritable bowel syndrome: differential mucosal immune activation according to the disease subtype / L. Belmonte, S. Beutheu-Youmba, N. Bertiaux-Vandaele [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, Is. 8. – P. e 42777.
19. Macfarlane S. Colonization of mucin by human intestinal bacteria and establishment of biofilm communities in a two-stage continuous culture system / S. Macfarlane, E. Woodmansey, G. Macfarlane // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2005. – Vol. 71. – P. 7483-7492.
20. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome / S. Buhner, Q. Li, S. Vignali [et al.] // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 137. – P. 1425-1434.
21. (Self-) infections with parasites: re-interpretations for the present / J. Lukeš, R. Kuchta, T. Scholz [et al.] // *Trends Parasitol.* – 2014. – Vol. 30. – P. 377-385.
22. Update on the pathogenic potential and treatment options for *Blastocystis* sp / T. Roberts, D. Stark, J. Harkness, J. Ellis // *Gut Pathogens.* – 2014. – Vol. 6. – N 17. Retrieved from: <http://www.gutpathogens.com/content/6/1/17>.
23. *Blastocystis* is associated with decrease of fecal microbiota protective bacteria: comparative analysis between patients with irritable bowel syndrome and control subjects / C. Nourrisson, J. Scanzi, B. Pereira [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9 (11). – P. e111868. DOI: 10.1371/journal.pone.0111868. eCollection 2014.
24. Mirza H. *Blastocystis* exhibits inter- and intra-subtype variation in cysteine protease activity / H. Mirza, K. S. Tan // *Parasitol. Res.* – 2009. – Vol. 104. – P. 335-361.
25. Characteristics of factors of protozoa *Blastocystis hominis* persistence / N. I. Potaturkina-Nesterova, N. A. Il'ina, N. V. Bugero [et al.] // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2016. – Vol. 161, N 6. – P. 804-805.
26. Colonization with the enteric protozoa *Blastocystis* is associated with increased diversity of human gut bacterial microbiota / C. Audebert, G. Even, A. Cian [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 5, N 6. – P. 252-255.
27. *Blastocystis* is associated with decrease of fecal microbiota protective bacteria: Comparative analysis between patients with irritable bowel syndrome and control Subjects / C. Nourrisson, J. Scanzi, B. Pereira [et al.] // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9 (11). – P. e111868. Retrieved from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111868>.
28. Epidemiology and clinical features associated with *Blastocystis hominis* infection / K. C. Kain, M. A. Noble, H. J. Freeman [et al.] // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* – 1987. – Vol. 8, N 4. – P. 235-244.
29. Interactions between a pathogenic *Blastocystis* subtype and gut microbiota: in vitro and in vivo studies / J. A. Yason, Y. R. Liang, Ch. W. Png [et al.] // *Microbiome.* – 2019. – Vol. 7 (30). <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0644-3>.
30. Gut microbiota beyond bacteria-mycobiome, virome, archaeome, and eukaryotic parasites in IBD / M. Matijašić, T. Meštrović, H. Č. Paljetak [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21 (8). P. 2668. DOI: 10.3390/ijms21082668.
31. Lower prevalence of *Blastocystis* sp. infections in HIV positive compared to HIV negative adults in Ghana / V. Di Cristanziano, M. Santoro, R. D'Alfonso [et al.] // *PLOS ONE.* – 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221968>.
32. Evolving epidemiology of reported cryptosporidiosis cases in the United States, 1995–2012 / J. E. Painter, J. W. Gargano, J. S. Yoder [et al.] // *Epidemiol. Infect.* – 2016. – Vol. 144 (8). – P. 1792-1802.
33. *Blastocystis* is associated with decrease of fecal microbiota protective bacteria: comparative analysis between patients with irritable bowel syndrome and control subjects / C. Nourrisson, J. Scanzi, B. Pereira [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – P. 9-11.

## References

- Parija, S.C. & Jeremiah, S. (2013). Blastocystis: Taxonomy, biology and virulence. *Trop. Parasitol.* 3 (1), 17-25.
- Yoshikawa, H., Wu, Z., & Pandey, K. (2009). Molecular characterization of Blastocystis isolates from children and rhesus monkeys in Kathmandu, Nepal. *Vet. Parasitol.*, 160., 295-300.
- Noe'l, C., Dufernez, F., & Gerbod, D. (2005). Molecular phylogenies of Blastocystis isolates from different hosts: implications for genetic diversity, identification of species and zoonosis. *J. Clin. Microbiol.* 43, 348-355.
- Cifre, S., Gozalbo, M., & Ortiz, V. (2018). Blastocystis subtypes and their association with Irritable Bowel Syndrome. *Med. Hypotheses*, 116, 4-9.
- Stensvold, C.R. & Clark, C.G. (2016). Current status of Blastocystis: a personal view. *Parasitology International*, 65 (6), 763-771.
- Alfellani, M.A., Stensvold, C.R., & Vidal-Lapiedra, A. (2013). Variable geographic distribution of Blastocystis subtypes and its potential implications. *Acta Trop.*, 16, 11-18.
- Stensvold, C.R. (2013). Blastocystis: genetic diversity and molecular methods for diagnosis and epidemiology. *Trop. Parasitol.*, 3, 26-34.
- Shahinian, V.R., Kharchenko, N.V., & Danko, O.P. (2020). Blastocystis spp.: The role in human somatic pathology. *Modern Gastroenterology*, 114 (4), 5-10 [in Ukrainian].
- Wawrzyniak, I., Poirier, P., & Viscogliosi, E. (2013). Blastocystis, an unrecognized parasite: an overview of pathogenesis and diagnosis. *Ther. Adv. Infect. Dis.* 1, 167-178.
- Alfellani, M.A., Stensvold, C.R., & Vidal-Lapiedra, A. (2013). Variable geographic distribution of Blastocystis subtypes and its potential implications. *Acta Trop.*, 126, 11-18. Retrieved from: //http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2012.12.011.
- Rostami, A., Riahi, S.M., & Haghighi, A. (2017). The role of Blastocystis sp. and Dientamoeba fragilis in irritable bowel syndrome: a systematic review and. *Parasitol. Res.*, 116 (9), 2361-2371.
- Dominguez-Marquez, M., & Guna, R. (2009). High prevalence of subtype 4 among isolates of Blastocystis hominis from symptomatic patients of a health district of Valencia (Spain). *Parasitol. Res.* 105, 949-955.
- Forsell, J., Granlund, M., & Stensvold, C. (2012). Subtype analysis of Blastocystis isolates in Swedish patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 31, 1689-1696.
- Shafiei, Z., Esfandiari, F., & Sarkari, B. (2020). Parasitic infections in irritable bowel syndrome patients: Evidence to propose a possible link, based on a case-control study in the South of Iran. *BMC Res. Notes*, 13 (1), 264-270.
- Krogsgaard, L.R., Engsbro, A.L., & Stensvold, C.R. (2015). The prevalence of intestinal parasites is not greater among individuals with irritable bowel syndrome: a population-based case-control study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 13 (3), 507-513. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.06.
- Ayman, A., Badry, E.L., & Wegdan, M. (2018). Blastocystis subtypes isolated from irritable bowel syndrome patients and co-infection with Helicobacter pylori. *Parasitol. Res.*, 117 (1), 127-137.
- Vasquez-Rios, G., Machicado, J.D., & Gamero, M.T. (2015). Evaluating the role of intestinal parasites in the high rates of irritable bowel syndrome in South America: a pilot study. *Folia Parasitologica*, 62. //http://doi: 10.14411/fp.2015.065.
- Belmonte, L., Beutheu-Youmba, S., & Bertiaux-Vandaele, N. (2012). Role of toll like receptors in irritable bowel syndrome: differential mucosal immune activation according to the disease subtype. *PLoS One*, 7 (8), 42777.
- Macfarlane, S., Woodmansey, E. & Macfarlane, G. (2005). Colonization of mucin by human intestinal bacteria and establishment of biofilm communities in a two-stage continuous culture system. *Appl. Environ. Microbiol.*, 71, 7483-7492.
- Buhner, S., Li, Q., & Vignali, S. (2009). Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 13, 1425-1434.
- Lukeš, J., Kuchta, R., & Scholz, T. (2014). (Self-) infections with parasites: re-interpretations for the present. *Trends Parasitol.*, 30, 377-385.
- Roberts, T., Stark, D., Harkness, J., & Ellis, J. (2014). Update on the pathogenic potential and treatment options for Blastocystis sp. *Gut Pathogens.*, 6 (17). Retrieved from: <http://www.gutpathogens.com/content/6/1/17>.
- Nourrisson, C., Scanzi, J., & Pereira, B. (2014). Blastocystis is associated with decrease of fecal microbiota protective bacteria: comparative analysis between patients with irritable bowel syndrome and control subjects. *PLoS One.* 3, 9 (11):e111868. DOI: 10.1371/journal.pone.0111868. eCollection 2014.
- Mirza, H., & Tan, K.S. (2009). Blastocystis exhibits inter- and intra-subtype variation in cysteine protease activity. *Parasitol. Res.*, 104, 335-361.
- Potaturkina-Nesterova, N.I., Il'ina, N.A., & Bugero, N.V. (2016). Characteristics of factors of protozoa blastocystis hominis persistence. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 161 (6), 804-805.
- Audebert, C., Even, G., & Cian, A. (2016). Colonization with the enteric protozoa Blastocystis is associated with increased diversity of human gut bacterial microbiota. *Sci. Rep.*, 5 (6), 252-255.
- Nourrisson, C., Scanzi, J., & Pereira, B. (2014). Blastocystis is associated with decrease of fecal microbiota protective bacteria: Comparative analysis between patients with irritable bowel syndrome and control subjects. *PLoS ONE*, 9 (11), e111868. Retrieved from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111868>.
- Kain, K.C., Noble, M.A., & Freeman, H.J. (1987). Epidemiology and clinical features associated with Blastocystis hominis infection. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 8 (4), 235-244.
- Yason, J.A., Liang, Y.R., & Png, Ch.W. (2019). Interactions between a pathogenic Blastocystis subtype and gut microbiota: in vitro and in vivo studies. *Microbiome*, 7 (30). Retrieved from: <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0644-3>.
- Matijašić, M., Meštrović, T., & Paljetak, H.C. (2020). Gut microbiota beyond bacteria-mycobiome, virome, archaeome, and eukaryotic parasites in IBD. *Int. J. Mol. Sci.*, 11, 21 (8), 2668. DOI: 10.3390/ijms21082668.
- Di Cristanziano, V., Santoro, M., & D'Alfonso, R. (2019). Lower prevalence of Blastocystis sp. infections in HIV positive compared to HIV negative adults in Ghana. *PLOS ONE*. Retrieved from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221968>.
- Painter, J.E., Gargano, J.W., & Yoder, J.S. (2016). Evolving epidemiology of reported cryptosporidiosis cases in the United States, 1995-2012. *Epidemiol. Infect.*, 144 (8), 1792-1802.
- Nourrisson, C., Scanzi, J., & Pereira, B. (2014). Blastocystis is associated with decrease of fecal microbiota protective bacteria: comparative analysis between patients with irritable bowel syndrome and control subjects. *PLoS One*, 9-11.

## CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF PARASITIC INVASION OF BLASTOCYSTIS SPP.

V.R. Shahinian, I.V. Filchakov, O.P. Danko, H.V. Sopil, O.P. Diachenko

L. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, NAMS of Ukraine

**SUMMARY.** *The aim of the work is to generalize modern views on epidemiological and clinical features of parasitic invasion of Blastocystis spp.*

*The analysis of modern ideas and data of own researches on prevalence and role of Blastocystis spp. in pathology of the gastrointestinal tract, in particular irritable bowel syndrome (IBS) was performed. The state of studying mechanisms of influence of intestinal microbiota on the pathogenesis of IBS and participation in this blastocyst invasion is covered. The issue of the prevalence of Blastocystis spp. in persons with immunodeficiency is reviewed. Based on literature data and own research, the low prevalence of Blastocystis spp. in HIV-positive patients is noted. Significant differences in the frequency of detection of different intestinal protozoa in HIV-positive patients may confirm the higher pathogenicity of Cryptosporidium spp in comparison with Blastocystis spp. Given the ambiguity of literary data on the pathogenic potential of the parasite blastocyst invasion was considered from the standpoint of the parasitic system as the biological basis of the epidemic process. The generalization of the existing of epidemiological and clinical data suggested that further evolutionary changes in biological properties of Blastocystis spp. will occur in the direction of reducing the virulence of the parasite, which will contribute to the long-term persistence of the pathogen in the host organism.*

**Conclusion.** *The data obtained to date may indicate insignificant epidemiological significance of blastocyst invasion against the background of a significant prevalence of the parasite in the human population. Lack of consensus on the clinical significance of Blastocystis spp. in the formation and development of chronic pathology of the gastrointestinal tract confirms the need for in-depth study of the subtle mechanisms of interaction between the parasite and the host, taking into account the intensity of invasion, intestinal microbiota and immunological resistance of the organism.*

**Key words:** *epidemiology; clinical features; invasion of Blastocystis spp.*

### Відомості про авторів:

Шагінян Валерія Робертівна – д. мед. н., ст. н. с. зав. відділом діагностики інфекційних та паразитарних хвороб

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»; e-mail: vrs1808@gmail.com

Фільчаков Ігор Вікторович – к. мед. н., ст. н. с., провідний науковий співробітник відділу діагностики інфекційних та паразитарних хвороб ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»; e-mail: filchakovigor@gmail.com

Данько Олег Павлович – к. мед. н., старший науковий співробітник відділу діагностики інфекційних та паразитарних хвороб ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»; e-mail: dokdop@ukr.net

Сопіль Ганна Володимирівна – науковий співробітник відділу діагностики інфекційних та паразитарних хвороб ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»; e-mail: cedip2018@gmail.com

Дяченко Ольга Панасівна – молодший науковий співробітник відділу діагностики інфекційних та паразитарних хвороб ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»; e-mail: cedip2018@gmail.com

### Information about the authors:

Shahinian V. R. – MD, Senior researcher, Head of the Department of Diagnostics of Infectious and Parasitic Diseases, L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, NAMS of Ukraine; e-mail: vrs1808@gmail.com

Filchakov I. V. – PhD (Medicine), Senior researcher, Leading researcher of the Department of Diagnostics of Infectious and Parasitic Diseases, L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, NAMS of Ukraine; e-mail: filchakovigor@gmail.com

Danko O. P. – PhD (Medicine), Senior researcher of the Department of Diagnostics of Infectious and Parasitic Diseases, L.V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, NAMS of Ukraine; e-mail: dokdop@ukr.net.

Sopil H. V. – Researcher of Department of Diagnostics of Infectious and Parasitic Diseases, L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, NAMS of Ukraine; e-mail: cedip2018@gmail.com

Diachenko O. P. – Junior researcher of Department of Diagnostics of Infectious and Parasitic Diseases, L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, NAMS of Ukraine; e-mail: cedip2018@gmail.com

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 10.09.2020 р.

© Колектив авторів, 2020  
 УДК 61(092)  
 DOI 10.11603/1681-2727.2020.3.11557

## ВІКТОР ФЕДОРОВИЧ МАРІЄВСЬКИЙ. ДО 75-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ



*Висвітлено основні біографічні віхи та творчі досягнення професора В.Ф. Марієвського – відомого вченого у галузі епідеміології, висококваліфікованого фахівця, здатного ставити і розв'язувати актуальні завдання у боротьбі з інфекційними хворобами.*

10 вересня 2020 р. доктору медичних наук, професору Віктору Федоровичу Марієвському виповнилось 75 років.

Після закінчення в 1972 р. Донецького державного медичного інституту В.Ф. Марієвський працював лікарем з гігієни харчування Запорізької обласної СЕС, надалі – заступником головного лікаря цієї установи (1972-1984 рр.); з 1984 р. – заступником завідувача управління охорони здоров'я виконкому Запорізької області, з 1986 р. – головним лікарем Запорізької обласної СЕС.

У 1990 р. Марієвський В.Ф. призначений на посаду начальника головного санепідуправління Міністерства охорони здоров'я України. Потім він працював заступником Міністра охорони здоров'я, головним державним санітарним лікарем України, першим заступником Міністра охорони здоров'я України.

З вересня 1996 р. Віктора Федоровича призначили на посаду заступника директора з наукової роботи Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України, а з листопада 2006 р. постановою Президії АМН України – директором цього ж Інституту.

У 1994 р. В.Ф. Марієвський захистив кандидатську, в 2006 р. – докторську дисертації. У 2010 р. йому присвоєно вчене звання професора.

Віктор Федорович Марієвський – відомий вчений у галузі епідеміології, висококваліфікований фахівець, здатний ставити і втілювати в життя актуальні завдання з боротьби і профілактики інфекційних хвороб. Він брав безпосередню участь у ліквідації численних спалахів інфекційних хвороб: холери, черевного тифу та інших сальмонельозів, дифтерії, сибірки тощо.

Науково-практична діяльність В.Ф. Марієвського багатогранна. Одним з основних напрямків його наукового пошуку є вивчення проблеми вірусних гепатитів, у тому числі з позиції їх внутрішньолікарняного поширення серед пацієнтів та медичних працівників закладів охорони здоров'я України. Віктор Федорович активно займається питаннями дезінфекції і стерилізації, стійкості госпітальних штамів мікроорганізмів до антибактерійних препаратів та дезінфектантів, пошуком нових сполук різного походження, що володіють антимікробною активністю тощо. Результати його наукової діяльності знайшли відображення у майже 300 наукових працях, у тому числі 9 монографіях і підручниках, патентах, свідоцтвах на винаходи. За його участю в Інституті розроблено Концепцію Національної програми боротьби з вірусними гепатитами, внесено пропозиції щодо розробки термінових заходів стосовно боротьби з наркоманією в Україні.

У 2003 р. В.Ф. Марієвський став натхненником відродження і першим головним редактором журналу «Профілактична медицина»; кілька років пізніше – проведення щорічних науково-практичних конференцій, присвячених пам'яті академіка Л.В. Громашевського.

Віктор Федорович є членом Українського науково-медичного товариства епідеміологів, паразитологів та мікробіологів ім. Д.К. Заболотного; довгий час був головним редактором журналу «Профілактична медицина», головою спеціалізованої Вченої ради Д 26.614.01 із захисту дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальностями «14.01.13 – інфекційні хвороби», «14.02.02. – епідеміологія» та «16.00.11 – паразитологія»

В.Ф. Марієвський бере активну участь у розробці законодавчих і підзаконних нормативно-правових документів стосовно охорони здоров'я населення України. Був керівником національної програми імунопрофілактики в Україні,

одним з авторів закону України «Про забезпечення санітарного й епідеміологічного благополуччя населення України» (1994 р.). Тривалий час В.Ф. Марієвський працював позаштатним головним епідеміологом МОЗ України, членом міжвідомчої комісії з питань біологічної та генетичної безпеки при Раді національної безпеки та оборони України, заступником голови координаційної ради з питань забезпечення наукової частини «Національної програми профілактики ВІЛ-інфекції, допомоги та лікування ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД».

Зичимо ювілярові життєвих сил, оптимізму та наснаги для реалізації найсміливіших планів і задумів, доброго здоров'я та хорошого настрою для того, аби сприяти блискучій праці у подальшому. Нехай Ваш накопичений життєвий досвід і мудрість допоможуть досягти нових звершень!

*Колектив Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України, редакція журналу «Інфекційні хвороби».*

### **VICTOR FEDOROVYCH MARIYEVSKY. 75-TH ANNIVERSARY**

*SUMMARY. The main biographical milestones and creative achievements of Professor V. F. Mariyevsky are highlighted. Mariyevsky is a well-known scientist in the field of epidemiology, a highly qualified specialist who is able to pose and implement current issues in the fight against and prevention of infectious diseases.*

Конфлікту інтересів немає.

The authors have no conflicts of interest to declare.

Отримано 12.09.2020 р.

## ЗАСЛУЖЕНОМУ ПРАЦІВНИКУ ОСВІТИ УКРАЇНИ, ЕПІДЕМІОЛОГУ ОЛЕКСАНДРУ ДАНИЛОВИЧУ КРУШЕЛЬНИЦЬКОМУ ВИПОВНИЛОСЯ 70 РОКІВ



*Стисло висвітлено основні біографічні віхи й творчий доробок О.Д. Крушельницького – заслуженого працівника освіти України, лікаря-епідеміолога, кандидата медичних наук, доцента кафедри військово-профілактичної медицини Української військово-медичної академії.*

23 лютого 2020 р. виповнилося 70 років з дня народження Олександра Даниловича Крушельницького – досвідченого епідеміолога, кандидата медичних наук, доцента кафедри військово-профілактичної медицини Української військово-медичної академії.

Олександр Данилович народився у м. Ашхабат (Туркменістан) в родині військовослужбовця та лікарки. Від батьків успадкував потяг до освіти і постійного оновлення знань та професійного удосконалення.

У 1967-1973 рр. навчався у Київському медичному інституті ім. О.О. Богомольця на санітарно-гігієнічному факультеті. Отримавши диплом санітарного лікаря, за спрямуванням МОЗ, працював в Одеській і Житомирській областях. У 1974-му був призваний на військову службу в окремий зенітно-ракетний дивізіон на посаду начальника медичного пункту-лікаря частини. Почалася звичайна служба військового лікаря. В 1976 р. після первинної спе-

ціалізації з епідеміології в інтернатурі медичного складу був переведений в санітарно-епідеміологічний загін Київського військового округу (СЕЗ КВО). У 1983-му вступив на факультет керівного медичного складу Ленінградської військово-медичної академії. Через два роки, отримавши диплом офіцера з вищою медичною освітою лікаря-епідеміолога, був призначений на посаду начальника гарнізонного санітарно-епідеміологічного загону в Ашхабат (Туркменія).

У 1987 р. згідно з поданим рапортом був переведений в м. Кундуз (Афганістан) на посаду начальника санітарно-епідеміологічного загону (СЕЗ). Тоді санітарно-епідеміологічні установи на території Афганістану дислокувались у Кабулі, Кундузі, Шинданді, СКП – у Хайратоні. До штату СЕЗ окремою директивою була додана пересувна санітарно-епідеміологічна лабораторія. Чисельність особового складу сягала 43 осіб: 13 офіцерів, 18 солдатів строкової служби, 12 службовців. Територія відповідальності охоплювала такі населені пункти: Кундуз (Північний та Південний), Пулі-Хумрі, Таш-Курган, а також шлях до північного порталу перевалу Саланг і в протилежному напрямку – до Хайратона і Файзабада. СЕЗ здійснював кваліфіковані та спеціалізовані профілактичні та протиепідемічні заходи в обсязі, визначеному керівними документами та відповідно до обставин.

У серпні 1988 р. Кундузький СЕЗ було виведено на територію СРСР. Офіцери отримали нові призначення, солдати вибули до нових місць служби, службовці – до місць проживання або за бажанням. Все майно, обладнання, прибори залишились афганській стороні відповідно з директивними вказівками та актами передачі. Начальник О.Д. Крушельницький відбув у СЕЗ КВО.

На початку 90-их разом з реформуванням ЗС почалась оптимізація санітарно-епідеміологічної служби МО України, отримання нею більшої самостійності. Був створений вищий військово-медичний навчальний заклад «Українська військово-медична академія (УВМА)». Саме туди із Центру державного санітарно-епідеміологічного нагляду (ЦДСЕН) перевели О.Д. Крушельницького.

1 вересня 1993 р. Олександр Данилович розпочав викладання військової епідеміології, започаткувавши вивчення цієї дисципліни в УВМА, а згодом вперше в країні до-

слідив протиепідемічне забезпечення військ України в мирний і воєнний час. У 1995 р. отримав звання полковника медичної служби. Протягом служби в академії обіймав посади викладача, старшого викладача, заступника відділу військово-профілактичних досліджень наукового центру військової медицини. А з 2002 р. – доцент кафедри військово-профілактичної медицини. Дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук на тему «Проти-епідемічне забезпечення військ України в умовах їх реформування на мирний та воєнний час» захистив у 1999 р., науковий керівник – доктор медичних наук, професор А.М. Зарицький. Консультативну допомогу з окремих питань отримав від доктора медичних наук, професора М.І. Хижняка.

Вагоме науково-практичне значення, зокрема навчальне, мають наступні колективні роботи, які присвячені найбільш актуальним питанням епідеміології та видані за участю О.Д. Крушельницького:

- Військова епідеміологія з епідеміологією надзвичайних ситуацій: підручник. – Тернопіль, 2015.
- Біобезпека: практичний poradnik. – Одеса, 2018.
- Епідеміологічні аспекти біобезпеки: Київ, 2019.
- Настанова з організації суворого протиепідемічного режиму у військово-медичних закладах (установах) Міністерства оборони України при роботі з особливо небезпечними інфекційними захворюваннями та їх збудниками. – Київ, 2016.
- Епідеміологічне обстеження в осередках інфекційних хвороб у ЗС України в мирний та воєнний час: навчальний посібник. – Київ, 2019.

Наукові здобутки ювіляра широко висвітлені у 131 праці, серед яких п'ять підручників, дев'ять навчальних посібників, три монографії, три методичних рекомендації.

Високопрофесійно й натхненно доц. О.Д. Крушельницький читає лекції, майстерно проводить практичні заняття та семінари зі слухачами I та II факультетів УВМА, сумлінно виконує обов'язки члена редакційної ради всеукраїнського науково-практичного медичного журналу «Інфекційні хвороби».

Колектив УВМА, численні колеги і друзі поважають й шанують Олександра Даниловича – талановитого науковця і педагога, висококваліфікованого епідеміолога, за багаторічну невтомну працю, високий професіоналізм, сумлінне виконання своїх службових і громадських обов'язків й бажають ювіляру міцного здоров'я та нових творчих здобутків.

*Колектив Української військово-медичної академії,  
редакція журналу «Інфекційні хвороби».*

### **HONORED WORKER OF EDUCATION OF UKRAINE, EPIDEMIOLOGIST OLEKSANDR DANYLOVYCH KRUSHELNYTSKYI IS 70 YEARS OLD**

*SUMMARY. The main biographical milestones and creative achievements of O. D. Krushelnytskyi – Honored Worker of Education of Ukraine, doctor-epidemiologist, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Military Preventive Medicine of the Ukrainian Military Medical Academy are briefly covered.*

Конфлікту інтересів немає.

The authors have no conflicts of interest to declare.

Отримано 23.08.2020 р.

© Колектив авторів, 2020  
УДК 61(092)  
DOI 10.11603/1681-2727.2020.3.11559

## СЛАВНИЙ ЮВІЛЕЙ ОСТЯКА РОМАНА-ЙОСИФА СТЕПАНОВИЧА



*Висвітлено основні біографічні віхи та творчі досягнення головного лікаря Івано-Франківської обласної клінічної інфекційної лікарні, Заслуженого лікаря України, члена президії ГО «Асоціація інфекціоністів України» Остяка Романа-Йосифа Степановича.*

Роман-Йосиф Степанович Остяк народився 15 вересня 1950 року у с. Кукільники Галицького району Івано-Франківської області. Після закінчення Івано-Франківського державного медичного інституту у 1973 році був направлений на роботу в м. Коростень Житомирської області, працював лікарем-інфекціоністом Коростенського міськоб'єднання.

У 1980-1982 роках навчався в клінічній ординатурі за спеціальністю «Анестезіологія та реаніматологія», а у 1983-1985-их завершив заочну аспірантуру за спеціальністю «Інфекційні хвороби» при Івано-Франківському державному медичному інституті. З 1982 року працює в клінічній інфекційній лікарні. В березні 1992 року призначений на посаду головного лікаря. У 1995-1997 роках очолював медичне управління міськвиконкому. У вересні 1997 року повернувся працювати головним лікарем Івано-Франківської обласної клінічної інфекційної лікарні.

Роман-Йосиф Остяк – головний позаштатний інфекціоніст Департаменту охорони здоров'я обласної державної

адміністрації. Він має вищу кваліфікаційну категорію за спеціальностями «Інфекційні хвороби», «Організація та управління охороною здоров'я». Він також є секретарем Обласної координаційної ради з питань протидії туберкульозу та ВІЛ-інфекції/СНІДу. В 2008 році Р.С. Остяку присвоєно почесне звання заслуженого лікаря України. Користується заслуженим авторитетом серед жителів області.

Є автором і співавтором 98 наукових робіт, низки рацпропозицій, 2 винаходів, 3 патентів на корисну модель та 2 методичних рекомендацій з лікування та діагностики інфекційних хвороб. Брав участь у розробці стандартів надання допомоги інфекційним хворим в амбулаторно-поліклінічних умовах Міністерства охорони здоров'я України.

У 2003 році пройшов стажування з організації надання соціально-медичної допомоги ВІЛ-інфікованим та хворим з наркоманіями при Ketteric University (штат Мічиган, США). У 2004 році в м. Кракові (Польща) освоїв систему «МОНАР». Був учасником Міжнародних конференцій лікарів-інфекціоністів у Санкт-Петербурзі та Москві, з'їздів інфекціоністів Росії та України, Європейського й Світового конгресів лікарів-українців та з'їздів Всеукраїнського лікарського товариства. Пройшов медичну практику за 4 медичними спеціальностями. Брав участь у проекті Програми розвитку ООН «Врядкування з питань ВІЛ/СНІДу», у діяльності проекту Німецько-технічного співробітництва (GIZ), у впровадженні системи моніторингу та оцінки (МІО) заходів з протидії епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу в Івано-Франківській області, а також в період 2017–2018 рр. як головний лікар Івано-Франківської обласної клінічної інфекційної лікарні пройшов стажування з профілактики та лікування ко-інфекції/ВІЛ і хронічних вірусних гепатитів в Люблянні (Словенія) та Севільї (Іспанія).

У 2007 році лікарня нагороджена дипломом рейтингового видання «Ділова Івано-Франківщина» та занесена в літопис «Почесні імена України» (Еліта держави – 2011) та до видання «Флагмани сучасної медицини» в 2014 році.

В 2003 році на базі лікарні організовано обласний центр профілактики ВІЛ-інфекції та СНІДу, під який реконструйовано корпус площею 742 кв. м., що дало можливість відкрити 14 кабінетів, в яких розміщено амбулаторно-поліклінічне відділення, відділення епідеміологічного моніторингу та лабораторне відділення центру СНІДу, в якому відкрито лабораторію скринінгових та підтверджувальних дослі-



джень на ВІЛ/СНІД і лабораторію для визначення вірусного навантаження.

У 2006 та 2009 роках введено в експлуатацію два нові корпуси лікарні.

28 серпня 2014 року на території лікарні відкрито перший в Україні пам'ятник медичним працівникам «Пам'ятаємо всіх»

У 2015 році Обласна клінічна інфекційна лікарня пройшла чергову акредитацію з підтвердженням вищої категорії. Тут інтенсивно впроваджуються новітні медичні технології, найсучасніші методи діагностики та лікування. Помітного розвитку зазнали діагностичні служби.

Подальшого розвитку набула і лабораторна діагностика. На придбаній новій апаратурі запроваджено 79 методик, необхідних для діагностики та контролю лікування хворих на ВІЛ/СНІД, проводяться бактеріологічні та цитохімічні дослідження.

Вперше в Івано-Франківській області створено гепатологічний центр. У лікарні успішно реалізується Програма лікування вірусних гепатитів.

З 2014 року в закладі запроваджена система управління якістю. У липні 2015 року Івано-Франківська обласна клінічна інфекційна лікарня виграла грант Міжнародного Альянсу ВІЛ/СНІД з лікування хворих з хронічним гепатитом С препаратом софосбувір.

З 2014 року головний лікар Івано-Франківської обласної клінічної інфекційної лікарні Р.С. Остяк є членом президії Всеукраїнської асоціації інфекціоністів. Його слушні пропозиції і поради впроваджуються на державному рівні.

Численні співробітники, колеги і друзі сердечно вітають Романа Степановича Остяка зі славним 70-річчям і бажають міцного здоров'я, невичерпної енергії, нових творчих досягнень та оптимізму.

*Кафедра інфекційних хвороб з курсом епідеміології і кафедра дитячих інфекцій Івано-Франківського національного медичного університету, президія ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», колектив Івано-Франківської обласної клінічної інфекційної лікарні з обласним Центром боротьби і профілактики ВІЛ-інфекції, СНІДу, колеги, друзі.*

### **OSTIAK ROMAN-YOSYF'S STEPANOVYCH GLORIOUS ANNIVERSARY**

*SUMMARY. The main biographical milestones and creative achievements of the chief physician of Ivano-Frankivsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Honored Physician of Ukraine, member of the presidium of the Association of Infectious Diseases of Ukraine Ostiak Roman-Yosyf Stepanovych are highlighted.*

Конфлікту інтересів немає.

The authors have no conflicts of interest to declare.

Отримано 20.09.2020 р.

© Колектив авторів, 2020  
УДК 61(092)  
DOI 10.11603/1681-2727.2020.3.11560

## СВІТЛОЇ ПАМ'ЯТІ ПРОФЕСОРА АНТОНІНИ ОЛЕКСІЇВНИ РУДЕНКО



*На 84-му році життя відійшла у вічність відома українська вчена, інфекціоністка, Заслужена лікарка України, кавалер відзнаки НАМН України «Знак пошани», доктор медичних наук, професорка Антоніна Олексіївна Руденко. Висвітлено її основні біографічні віхи та творчі досягнення.*

10 серпня 2020 р. пішла з життя відома українська вчена, інфекціоністка, Заслужена лікарка України, кавалер відзнаки НАМН України «Знак пошани», доктор медичних наук, професорка Антоніна Олексіївна Руденко.

А.О. Руденко народилась 06.12.1936 р. у м. Дніпропетровську. У 1951 р., у 15 років, вступила, а у 1954 р. закінчила Київську школу (медичне училище) медичних сестер, після чого з 1954 по 1957 рр. працювала за призначенням медичною сестрою в лікарні №1 м. Києва.

У 1963 р. отримала диплом лікаря. Трудову діяльність Антоніна Олексіївна розпочала в селі Веселинівка Переяслав-Хмельницького району Київської області, де очолила дільничну лікарню. Потім у 1964-1969 рр. працювала у лікарні № 10 Московського району м. Києва.

Творча вдача та зацікавленість інфекційними хворобами привела Антоніну Олексіївну до Київського НДІ інфекційних хвороб МОЗ України, і у 1969 р. вона була прийнята на посаду молодшого наукового співробітника відділу

грипу та гострих респіраторних захворювань. У 1979 р. вона захистила кандидатську дисертацію, у 1989 р. – докторську дисертацію, а у 2006 р. їй було присвоєно вчене звання професора.

З 1990 р. Антоніна Олексіївна була беззмінним завідувачем відділу нейроінфекцій Інституту – натепер ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України».

Своє життя Антоніна Олексіївна присвятила боротьбі з інфекційними хворобами людини. Нею зроблений значний внесок у розвиток інфектології, створення вітчизняної школи інфекціоністів, розробку, впровадження стандартів діагностично-лікувального процесу та стаціонарної допомоги інфекційним хворим і Державних соціальних стандартів України з наданням медичної допомоги інфекційним хворим в амбулаторно-поліклінічних умовах. Окремим напрямком діяльності А.О. Руденко було вивчення патогенетичних механізмів розвитку легеневих ускладнень при грипі та інших гострих респіраторних захворюваннях, уражень нервової системи вірусної, у тому числі герпетичної, вірусно-бактерійної і бактерійної природи, формування затяжного та рецидивного їх перебігу; удосконаленню лікування та профілактики їх несприятливих наслідків.

Результати наукової діяльності та багаторічний досвід практикуючого лікаря А.О. Руденко знайшли відображення у значній кількості нормативних й інструктивних документів Кабінету Міністрів та МОЗ України.

Антоніна Олексіївна була автором 367 наукових праць. Готувала наукові кадри, багаторазово виступала рецензентом та опонентом кандидатських і докторських дисертаційних робіт, надаючи суттєву допомогу їх виконавцям.

Впродовж 1992-2004 рр. А.О. Руденко була головним позаштатним інфекціоністом Міністерства охорони здоров'я України, віддаючи багато сил і часу організації боротьби з інфекційними хворобами: особисто виїжджала на спалахи, брала безпосередню участь в їх ліквідації, активно впроваджувала нові методи лікування, діагностики та профілактики у практику інфекційної служби країни. Була членом центральної Атестаційної комісії та численних комісій, робочих груп при МОЗ України; членом редколегії журналів «Інфекційні хвороби», «Сучасні інфекції», «Профілактична медицина»; протягом багатьох років була членом вченої ради ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» та спеціалізованої

вченої ради із захисту кандидатських і докторських дисертацій. З 2007 р. очолювала наукове товариство інфекціоністів м. Києва й області.

За внесок у боротьбу з інфекційними хворобами А.О. Руденко неодноразово отримувала почесні державні відзнаки УРСР, почесні грамоти НАМН України, нагороджена почесним званням «Заслужений лікар України». У жовтні 2016 р. Антоніна Олексіївна однією з перших у галузі була нагороджена почесною відзнакою НАМН України «Знак пошани».

Антоніна Олексіївна Руденко назавжди залишиться у нашій пам'яті красивою, привітною, доброзичливою жінкою, яка викликала глибоку повагу та любов колег і пацієнтів.

Світла пам'ять Антоніні Олексіївні.

*Колектив Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України, президія ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», редакція журналу «Інфекційні хвороби», учні, колеги, друзі.*

## CHERISHED MEMORY OF PROFESSOR ANTONINA OLEKSIYIVNA RUDENKO

*SUMMARY. At the age of 84, the famous Ukrainian scientist, infectious disease specialist, Honored Doctor of Ukraine, holder of the "Badge of Honor" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor Antonina Rudenko passed away. Her main biographical milestones and creative achievements are highlighted.*

Конфлікту інтересів немає.

The authors have no conflicts of interest to declare.

Отримано 18.08.2020 р.

© Сурененко М.С., 2020  
 УДК 616.9(049.32)  
 DOI 10.11603/1681-2727.2020.3.11561

М.С. Сурененко

## АНДРЕЙЧИН М.А. ІНФЕКЦІЇ І ЛЮДИ : РОЗМИСЛИ КЛІНІЦИСТА / М.А. АНДРЕЙЧИН. – ТЕРНОПІЛЬ : НАВЧАЛЬНА КНИГА – БОГДАН, 2020. – 256 с.



У рецензії вказано на основні положення книжки споминів відомого лікаря-інфекціоніста і науковця М.А. Андрейчина, зокрема його кредо «у кожному хворому бачити людину». Позитивно оцінено цікаві розповіді про конкретних хворих, особливості їх недуги і поведінки, успіхи та недоліки в лікуванні.

**Ключові слова:** спогади лікаря, інфекційні хворі.

Побачила світ чудова книжка спогадів і клінічних роздумів лікаря-інфекціоніста, професора, академіка НАМН України Михайла Антоновича Андрейчина «Інфекції і люди», в якій автор відтворив різні періоди свого життя і праці, що формували його як лікаря та багатогранну особистість.

У книжці наш колега в захопливій, відвертій і доступній формі виклав своє професійне становлення і творчий шлях від клінічного ординатора до академіка, з акцентом на лікарську практику. Читаючи спомини сивочолого професора, мимовільно виникає бажання порівняти своє життя і долю з викладеними фактами з життя й праці автора, тому що

його внесок в інфекційну службу нашої країни вагомий і незаперечний. Все наведене – яскравий приклад служіння людям, колегам і суспільству в цілому.

Думаю, що багато колег і пацієнтів, які спілкувалися з Михайлом Антоновичем, запитали його ерудицію, інтелігентність, доброту і душевність. І всі ці людські якості підтверджені змістом книги. Автор ділиться своїм багатим досвідом, що формує практичну філософію лікаря-інфекціоніста. Ця ошатна книжка насамперед про лікаря, про відданість вибраному шляху, а не тільки про інфекції як такі.

Видання містить вступ і сім розділів з такими оригінальними назвами: «Молода жага творчого пошуку», «Коли печінка просить допомоги», «Якщо хворого лихоманить», «Загадкова недуга та людські долі», «Заразитися можна через їжу та воду», «Пам'ятник святому Роху – покровителю інфекційних хворих» і «Цей нескінченний калейдоскоп інфекційних хвороб». У загальну канву розповіді про окремих хворих, яким надавалася медична допомога, органічно вплетена стисла інформація про виконані наукові дослідження, переважно дисертаційні.

У вступі автор ділиться з читачами своїми міркуваннями про надання допомоги інфекційним хворим у колишньому Радянському Союзі та теперішній незалежній Україні, справедливо критикує сучасні недоліки в діагностиці, лікуванні та профілактиці інфекцій, обумовлені вадами здійснюваної медичної реформи. Ознайомлюючись із наступними розділами можна збагнути специфіку роботи інфекціоніста й клінічне різноманіття проявів інфекційних хвороб, що диктує необхідність індивідуального підходу лікаря до кожного пацієнта. Автор наводить яскраві спогади про багатьох пацієнтів, яким допомагав за різних обставин. Їх історії неоднакові, частіше закінчувалися видужанням, але й були трагічні. Водночас кожна повчальна, спонукає до співпереживання, чому сприяє вдало вибраний стиль оповіді. Особливої уваги варті численні метафори і влучні прикінцеві висловлювання щодо кожного наведеного спостереження. Пріоритет надано хворій людині та її долі.

Читача, без сумніву, заінтригує нарис «Загадкова недуга та людські долі», в якому висвітлено так звану хворо-

бу Моргелонів, вивчення якої в Україні започаткував М. Андрейчин. Окремий розділ присвячено питанням духовності. Із захоплюючого сюжету можна довідатися про святого Роха – дуже шанованого в християнському світі покровителя інфекційних хворих і захисника від епідемій, спорудження йому в Тернополі оригінальної скульптурної композиції.

Викладені в книжці думки будуть спонукати колег, які вже пройшли або завершують професійний шлях інфекціоніста, оглянутися на минувшину та замислитись, а декого, можливо, навіть узяти кулькову ручку і написати свої мемуари. Практикуючим інфекціоністам у складний час пандемії COVID-19 вона допоможе глибше осмислити важливість своєї праці і відповідальність перед хворими та суспільством. Ця книжка буде особливо корисною молодим лікарям і студентам, бо вказує ясний і чіткий шлях до професійного успіху. Головне кредо книжки – «у кожному хворому бачити людину».

**ANDREYCHYN M.A. INFECTIONS AND PEOPLE : THE THOUGHTS OF A CLINICIAN / M.A. ANDREYCHYN. – TERNOPIL: NAVCHALNA KNYHA – BOHDAN, 2020. – 256 p.**

M.S. Suremenko

Dnipro Medical Academy

*SUMMARY. This review devoted to the book of memoirs of the famous infectious disease doctor and scientist M.A. Andreychyn. His credo is "to see a person in every patient". Interesting stories about specific patients, features of their illness and behavior, successes and lacks in treatment were positively evaluated.*

**Key words:** doctor's memoirs; infectious patients.

**Відомості про автора:**

Суременко Микола Степанович – к. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб ДЗ «Дніпровська медична академія»; e-mail: suremenko123@gmail.com

**Information about the author:**

Suremenko M. S. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Infectious Diseases Department, Dnipro Medical Academy; e-mail: suremenko123@gmail.com

Конфлікт інтересів: немає.

Author has no conflict of interest to declare.

Отримано 2.09.2020 р.

## ДЛЯ ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО ЖУРНАЛУ «ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ» ПРОСИМО ДОТРИМУВАТИСЬ НАСТУПНИХ ВИМОГ

1. Стаття повинна мати відношення установи з рекомендацією до друку, експертний висновок, підписи наукового керівника та (або) керівника установи, завірені печаткою. Під текстом обов'язкові підписи всіх авторів. Окремо необхідно вказати ім'я, по батькові (обов'язково українською мовою), посаду, науковий ступінь чи вчене звання усіх авторів, їх E-mail, за якими можна вести листування і переговори.

2. Статтю треба друкувати українською чи англійською мовою на одному боці аркуша формату А4(210x297 мм), через 1 інтервал, кегль 12, шрифт Times New Roman. Таблиці й малюнки до статті потрібно вмонтувати у єдиний файл із текстом роботи, а скановані фото підготувати ще й у вигляді окремих файлів у форматі TIF чи JPG. Графіки і діаграми готувати тільки у чорно-білому варіанті.

3. У заголовку статті зазначають її УДК (універсальний десятиковий класифікатор), ініціали та прізвища авторів, назву роботи, назву закладів або організацій, де вона виконана.

4. Оригінальні дослідження треба писати за такою схемою: вступ, матеріали і методи, результати досліджень та їх обговорення, висновки, література. Кожен з цих розділів тексту слід виділити.

5. У тексті статті при посиланні на публікацію слід зазначати її номер у порядку згадування (а не за алфавітом).

6. Всі позначення мір, фізичних одиниць, цифрових даних клінічних і лабораторних досліджень слід наводити відповідно до Міжнародної системи одиниць (SI).

7. Бібліографія повинна містити роботи за останні 10 років. Список літератури наводиться тільки за стандартом APA – American Psychological Association (<http://csnukr.in.ua/articles/APA%20English%202010.07.27.pdf>). Звертаємо увагу, що у бібліографічних записах не можна використовувати такі розділові знаки як „/”, „//” і „–”. Назва джерела і

вихідні дані відокремлюються від авторів і заголовка статті типом шрифту (курсивом), крапкою або комою.

Джерела друкують у порядку посилання на них у тексті, незалежно від мови оригіналу.

8. До усіх статей додаються україно- та англомовні резюме з ключовими словами (не менше 3 і не більше 8). Резюме повинні відображати основний зміст статті та її структури, висвітлювати результати досліджень, уникаючи загальних виразів, а також бути компактними (об'єм від 100 до 250 слів – не більше 1500 знаків).

9. Наприкінці статті українською та англійською мовами необхідно подати інформацію про авторів: прізвище, ім'я і по батькові (повністю), вчене звання, науковий ступінь, місце роботи, посада, адреса електронної пошти та ідентифікатор ORCID кожного співавтора.

Окремо українською та англійською мовами вказати роль кожного співавтора (ідея, керівництво, збирання матеріалу, підготовка чорнового варіанту, редагування, переклад на англійську мову тощо).

10. Висловлені авторами думки можуть не збігатися з позицією редакції. Редакція без узгодження з авторами виправляє термінологічні та стилістичні помилки, усуває зайві ілюстрації, скорочує текст. Роботи з великою кількістю змістових недоречностей, граматичних помилок, а також ті, які не відповідають усім перерахованим вище вимогам, до друку не приймаються. Авторський гонорар не виплачується. У першу чергу друкуються роботи передплатників журналу, а також статті, що замовлені редакцією, рецензії, дописи про ювілеї та події з наукового життя.

Статті надсилати на E-mail: [infecdis@ukr.net](mailto:infecdis@ukr.net). Поштова адреса: журнал «Інфекційні хвороби». Медичний університет, Майдан Волі, 1; 46001 м. Тернопіль.

*Редакція журналу.*