



# П ревен тивна М едицина

ТЕОРІЯ | ПРАКТИКА

2 (2) / 2023

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ ○ БІОБЕЗПЕКА ○ ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ○ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

ВАКЦИНАЦІЯ ПРОТИ COVID-19  
ТА ЇЇ ЕФЕКТИВНІСТЬ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ПАНДЕМІЇ

ЗМІНИ ЧУТЛИВОСТІ ДО АНТИБІОТИКІВ У ШТАМІВ БАКТЕРІЙ  
ПРИ ЇХ СУМІСНОМУ КУЛЬТИВУВАННІ З КУЛЬТУРАМИ КЛІТИН  
ЛЮДИНИ ТА ТВАРИН

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА —  
МЕТОДИЧНА ОСНОВА ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ

ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ В УКРАЇНІ: ВІД МИНУЛОГО ДО СЬОГОДЕННЯ.  
НАУКОВІ НАПРАЦЮВАННЯ ІНСТИТУТУ ГРОМАШЕВСЬКОГО

ЕЛЕКТРОННИЙ ІНСТРУМЕНТАРІЙ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ  
ПРЕВЕНТИВНОЇ МЕДИЦИНИ В ПРАКТИКУ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ



Головний редактор  
В. І. Задорожна

Шеф-редактор  
А. М. Новик

**РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:**

Н. П. Винник, І. В. Дзюблик, П. А. Дьяченко,  
С. П. Луговський, М. Г. Люльчук,  
О. В. Мурашко (відповідальний секретар),  
О. Л. Панасюк, О. А. Ракша-Слюсарєва,  
Т. А. Сергєєва, В. І. Трихліб, С. В. Федорченко,  
В. Р. Шагінян (заступник головного редактора)

**РЕДАКЦІЙНА РАДА:**

М. А. Андрейчин (Тернопіль), Ю. Г. Антипкін (Київ),  
Т. А. Бухтіярова (Київ), Н. О. Виноград (Львів),  
І. М. Дикан (Київ), В. М. Князевич (Київ),  
В. М. Корнацький (Київ), С. О. Крамарьов (Київ),  
Н. В. Медведовська (Київ),  
А. П. Подаваленко (Харків), Н. С. Польша (Київ),  
В. Я. Співак (Київ), О. К. Толстанов (Київ),  
М. Д. Тронько (Київ), В. І. Цимбалюк (Київ),  
А. А. Чумак (Київ), В. П. Широбоков (Київ),  
А. М. Щербінська (Київ)

# Превентивна медицина.

## Теорія і практика

Науково-практичний журнал

Видається щоквартально

№2 (2) / 2023 р.

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

УДК 616-084(477+100)(05)

**ЗАСНОВНИКИ:**

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

ТОВ «НВК «Екофарм»

**ВИДАВЕЦЬ**

ТОВ «НВК «Екофарм»

Затверджено Вченою радою ДУ «Інститут епідеміології  
та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН  
України» від 23.05.2023 року, Протокол № 5

**Макет, комп'ютерна верстка:**

В. Сігнатулін, А. Юрченко

**Адреса редакції**

03038 м. Київ, вул. М. Амосова, 5  
duieih@amnu.gov.ua  
epidemics@ukr.net

**Друк**

ПрАТ «Рекламна Агенція «ЛІРА»  
01054, м. Київ, вул. Стрілецька, 24, офіс 3  
+380 (44) 270 70 94

**Онлайн-версія**

moniheal.com  
duieih.kiev.ua

Пріоритетом для журналу «Превентивна медицина»  
є інститут сімейної медицини, адже за визначенням,  
це розділ медицини, який займається саме  
«формуванням, збереженням, зміцненням  
і відновленням здоров'я особи та її сім'ї  
через первинну медико-санітарну допомогу»

# Зміст Contents

2

В. І. Задорожна, Н. П. Винник, І. Г. Кононова, О. В. Мурашко  
*Сьогоднішні проблеми поліомієліту.  
Ситуація у світі та Україні. Шляхи вирішення*  
V. I. Zadorozhna, N. P. Vinnyk, I. G. Kononova, O. V. Murashko  
*Today's problems of poliomyelitis.  
Situation in the world and Ukraine. Solution ways*

14

В. І. Задорожна, В. Р. Шагінян,  
Т. А. Сергєєва, Н. П. Винник, С. В. Антоняк  
*Вакцинація проти COVID-19  
та її ефективність на різних етапах пандемії*  
V. I. Zadorozhna, V. R. Shahinian,  
T. A. Sergeeva, N. P. Vinnik, S. V. Antonyak  
*Vaccination against COVID-19  
and its effectiveness at different stages of the pandemic*

24

Д. П. Єгоров, С. Л. Рибалко,  
С. М. Григор'єва, Д. Б. Старосила, В. П. Широбоков  
*Зміни чутливості до антибіотиків у штамів бактерій при їх сумісному  
культивуванні з культурами клітин людини та тварин*  
D. P. Yegorov, C. L. Rybalko,  
S. M. Grigor'eva, D. B. Starosila, V. P. Shirobokov  
*Changes in sensitivity to antibiotics in bacterial strains during their  
co-cultivation with human and animal cell cultures*

28

В. М. Корнацький, В. А. Гандзюк  
*Пандемія COVID-19 та неінфекційні захворювання як медико-  
соціальна проблема психо-соматичного і соціального  
благополуччя суспільства, ускладнена війною в Україні*  
V. M. Kornatsky, V. A. Handziuk  
*The COVID-19 pandemic and non-infectious diseases as a medical  
and social problem of the psycho-somatic and social well-being of  
the population, complicated by the war in Ukraine*

34

А. П. Подаваленко, Н. Г. Малиш  
*Епідеміологічна діагностика –  
методична основа епідеміологічного нагляду*  
A. P. Podavalenko, N. G. Malysh  
*Epidemiological diagnostics –  
methodological basis of epidemiology surveillance*

40

А. М. Щербінська, М. Г. Люльчук  
*ВІЛ-інфекція в Україні: від минулого до сьогодення.  
Наукові напрацювання інституту Громашевського*  
A. M. Shcherbinska, M. G. Lyulchuk  
*HIV infection in Ukraine: from the past to the present. Scientific  
developments of the Gromashevsky Institute*

46

О. В. Ромащенко, А. В. Руденко, С. Л. Рибалко,  
М. Я. Співак, В. В. Білоголовська, Л. О. Лебідь  
*Оцінка ефективності використання протезфлазиду в комплексній  
терапії запальної хвороби геніталій у жінок репродуктивного віку*  
O. V. Romashchenko, A. V. Rudenko, S. L. Rybalko,  
M. Ya. Spivak, V. V. Biloholovska, L. O. Lebid  
*Effectiveness evaluation of the proteflazid use in the complex therapy for  
the inflammatory disease of the genitals in women of reproductive age*

51

О. Мітюшова  
*Електронний інструментарій для впровадження  
превентивної медицини в практику сімейного лікаря*

54

*Професору Володимирі Васильовичу Алексеєнку – 90 років*

Статті затверджено на Вченій раді ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних  
хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» 23.05.2023 року

# СЬОГОДНІШНІ ПРОБЛЕМИ ПОЛІОМІЄЛІТУ. СИТУАЦІЯ У СВІТІ ТА УКРАЇНІ. ШЛЯХИ ВИРІШЕННЯ

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

**Н**атепер у світі припинена циркуляція «дикого» поліовірусу типів 2 і 3, також трапляється зниження щорічної кількості випадків поліомієліту, викликаного «диким» поліовірусом типу 1 (6–176 випадків протягом 2016–2021 рр.). Водночас спостерігається зростання випадків поліомієліту, викликаних циркулюючими вакциноспорідненими поліовірусами (cVDPVs), зокрема циркулюючим вакциноспорідненим поліовірусом типу 2 (cVDPV2). Інтенсивність циркуляції cVDPV2 зросла серед людей (випадки поліомієліту: з 2 у 2016 р. до 1 081 – у 2020 р.; інші випадки виявлення вірусу у людей: з 3 у 2016 р. до 332 – у 2021 р.) і в об'єктах навколишнього середовища (з 5 штамів у 2016 р. до 537 – у 2020 р.). Така тенденція почалася після переходу у світі на використання bOPV замість tOPV, який відбувся в квітні–травні 2016 р. і мав на меті припинити формування та циркуляцію саме cVDPV2. Зазначене є ще одним свідченням необхідності всебічного наукового підходу, який повинен передувати глобальним практичним діям. Нова моновалентна вакцина nOPV2, розроблена на основі модифікованого поліовірусу типу 2, та фракційна IPV натепер не пройшли всіх етапів ліцензування, хоча використовуються в деяких країнах Азії, Африки та Латинської Америки. Нові інактивовані вакцини із штамів Себіна (sIPV) є перспективними препаратами для кінцевої стадії ерадикації поліомієліту. Але натепер вони потребують подальших досліджень щодо тривалості збереження рівнів специфічних антитіл, а також визначення їх безпеки й ефективності при одночасному використанні з іншими вакцинами, які передбачені календарями щеплень.

В Україні епідемічна ситуація щодо поліомієліту є незадовільною. Це пов'язано з низьким рівнем охоплення щепленнями дитячого населення, недостатньою ефективністю епідеміологічного нагляду та тим фактом, що спалах поліомієліту, який у 2021 р. був викликаний cVDPV2, фактично залишився без адекватної відповіді. Якомога швидший перехід України на застосування виключно IPV на всіх етапах вакцинації з обов'язковим дотриманням рівня охоплення щепленнями 95% і вище є тією необхідністю, що дозволить підтримувати статус вільної від поліомієліту території.

**Ключові слова:** поліомієліт, «дикий» поліовірус, вакцина.

V. I. Zadorozhna, N. P. Vinnyk, I. G. Kononova, O. V. Murashko

## TODAY'S PROBLEMS OF POLIOMYELITIS. SITUATION IN THE WORLD AND UKRAINE. SOLUTION WAYS

SI "The L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine"

**F**or now, circulating the "wild" poliovirus types 2 and 3 is stopped in the world, also decreases annually number of poliomyelitis cases caused by the "wild" poliovirus type 1 (6–176 cases during 2016–2021). At the same time, there is an increase in cases of poliomyelitis caused by circulating vaccine-associated polioviruses (cVDPVs), particularly circulating vaccine-associated poliovirus type 2 (cVDPV2). The intensity of cVDPV2 circulation has increased among people (polio cases: from 2 in 2016 to 1,081 in 2020; other cases of detection of virus in humans: from 3 in 2016 to 332 in 2021) and in environmental objects (from 5 strains in 2016 to 537 in 2020). This trend began after the world transition to bOPV instead of tOPV, which took place in April–May 2016 and was intended to stop the formation and circulation of cVDPV2. This is another evidence of the need for a comprehensive scientific approach, which must precede global practical actions. The new monovalent vaccine nOPV2 developed based on a modified poliovirus type 2 and fractional IPV have not yet passed all stages of licensure, although they are used in some countries in Asia, Africa and Latin America. New inactivated vaccines from Sebin strains (sIPV) are promising drugs for the end-stage of polio eradication. But at present, they need further research on the duration of maintenance of specific antibody levels, as well as to determine their safety and effectiveness when used simultaneously with other vaccines provided for by vaccination schedules.

The epidemic situation of poliomyelitis is unsatisfactory in Ukraine. This is due to the low level of vaccination coverage of the child population, insufficient effectiveness of epidemiological surveillance and the outbreak of poliomyelitis in 2021 (induced by cVDPVs) remained without an adequate response. The transition of Ukraine as soon as possible to the use of exclusively IPV at all stages of vaccination with mandatory compliance with the level of vaccination coverage of 95% and above is the necessity that will allow maintaining the status of the territory free from poliomyelitis.

**Key words:** poliomyelitis, "wild" poliovirus, vaccine.

Поліомієліт є першою відомою ентеровірусною інфекцією. Його історія перевищує 3 500 років. Про те, що ця інфекція викликала захворювання ще у Стародавньому Єгипті, стало відомо завдяки кам'яній стелі, на якій зображено жерця з наслідками поліомієліту. Ця стела зараз зберігається в музеї «Нова бібліотека Карлсберга» в Копенгагені (Данія). Ми не будемо детально зупинятися на історії поліомієліту, оскільки це питання та наш особистий 30-річний досвід, спрямований на припинення циркуляції поліовірусу в Україні, узагальнений у монографії [1]. Поліомієліт став 2-ю після натуральної віспи інфекційною хворобою, яку було вирішено ліквідувати за допомогою вакцинації. Рішення про це було прийнято на 41-ій сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я в 1988 році. Також було визначено термін – 2000 рік. Тоді ж розпочалася реалізація Глобальної ініціативи ерадикації поліомієліту (ГІЕП). Розрахункова щорічна кількість випадків поліомієліту в світі на той час становила 300–350 тисяч. Саме тоді ГІЕП була спрямована на припинення циркуляції у світі «дикого» поліовірусу.

Однак, ще на початку виконання ГІЕП було зрозуміло, що визначений початково термін не відповідає реальним можливостям і не враховує як біологічні властивості поліовірусу, так і стратегічний та тактичний потенціал, за допомогою якого передбачалося її реалізувати. Крім того, нами наголошувалося на переліку важливих моментів: поліомієліт – єдина контрольована інфекція, для профілактики якої застосовується жива вакцина, атенуйовані віруси якої здатні до широкої циркуляції в людській популяції, підключаючись до епідемічного процесу, маючи здатність поступово втрачати властивості атенуйованого вірусу та маючи потенціал до утворення рекомбінантів з іншими ентеровірусами. У процесі тривалої циркуляції такі віруси набувають все більше генетичних розбіжностей зі штамми Себіна, і коли ці розбіжності в ділянці геному, що відповідає за синтез білка РV1, досягнуть 1% і більше, вірус для сприйнятливих осіб буде становити таку ж загрозу щодо розвитку гострого в'ялого паралічу, як і «дикий». Водночас ми підкреслювали факт: якщо навіть ерадикація «дикого» поліовірусу буде досягнута, то імунізацію слід буде проводити ще ретельніше. Крім того, реалізація програм ліквідації інфекційних хвороб є надзвичайно дороговартісною, і часто кошти не-

обхідно суттєво збільшувати через непередбачувані обставини, якими в більшості випадків є нехтування науковими підходами на початку обґрунтування цих програм [2]. Такі генетично змінені поліовіруси набули назву вакциноспоріднених (VDPV – vaccine-derived poliovirus), водночас показник 1% і більше застосовується тепер лише для поліовірусу типів 1 і 3, а для поліовірусу типу 2 його значення знизилося до 0,6% і більше [3]. Класифікація циркулюючих VDPV (cVDPV), які натепер також є об'єктом епідеміологічного нагляду так само, як і «дикий» поліовірус, була уточнена ВООЗ у 2015 році [4]. Також слід пам'ятати про великий ризик генетичних змін у вакцинного поліовірусу при його реплікації в організмі пацієнтів із порушеннями імунного статусу, що теж призводить до формування VDPV, які класифікуються як iVDPV. Натепер є повідомлення про персистенцію таких вірусів до 27,8 року [5, 6].

Як нами передбачалося, строки досягнення ерадикації поліомієліту в світі переносилися декілька разів (2000, 2005, 2008, 2013, 2018 роки). Натепер, згідно зі Стратегією ерадикації поліомієліту на 2022–2026 рр., сертифікацію ерадикації «дикого» поліовірусу типу 1 передбачається завершити у 2027 році (рис. 1) [7].

За розрахунками, в 2011 р. були очікування, що виграда від ерадикації поліомієліту за 25 років буде становити 50 млрд доларів США, водночас на реалізацію ГІЕП вже було витрачено 8 млрд доларів. Також підкреслювалося, що дуже важливим є не допускати прогалів у фінансуванні [8]. У 2020 р. ці розрахунки було переглянуто і наголошено на тому, що стратегія ерадикації з часом заощадить більше коштів, порівнюючи з постійним контролем, водночас, починаючи з 2025 р., щорічні витрати на стратегію контролю стануть вищими, ніж щорічні витрати на стратегію ерадикації. Щорічні витрати на стратегію контролю будуть залишатися на рівні понад 1 млрд доларів США до 2042 р. і понад 500 млн – до 2066 року. До 2050 р. прогнозована сукупна економія витрат становитиме 14 млрд доларів [9].

Натепер вільними від «дикого» поліовірусу вважаються 5 із 6 регіонів ВООЗ. Успіхами останнього десятиріччя була ерадикація «дикого» поліовірусу типів 2 і 3 (відповідно в 2015 та 2019 рр.) та отримання 2 регіонами ВООЗ статусу вільних від циркуляції «дикого» поліовірусу – Південно-Східної Азії (2014 р.) та Аф-

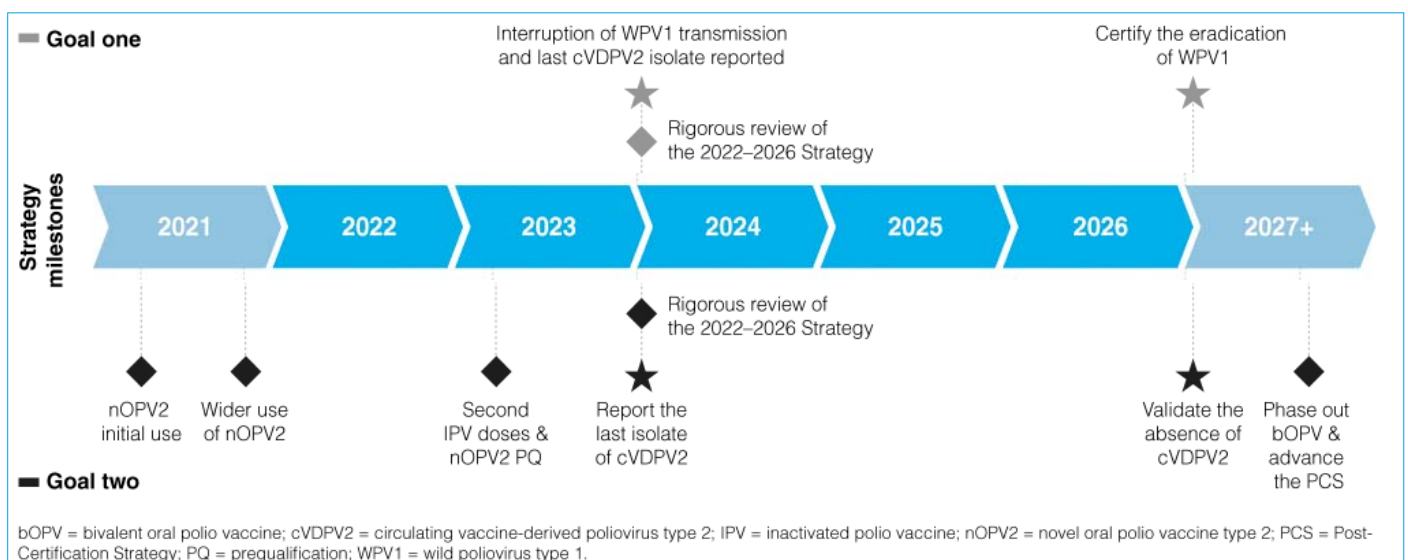


Рис. 1. Етапи плану стратегії ерадикації поліомієліту на 2022–2026 року [7].

риканським регіоном (2020 р.). Однак великою проблемою на шляху реалізації ГІЕП виявилися сVDPV та пов'язані з ними випадки поліомієліту.

**Метою роботи** є оцінка епідемічної ситуації щодо поліомієліту в світі й Україні з урахуванням інтенсифікації циркуляції сVDPV та визначення шляхів збереження Україною статусу країни, вільної від поліомієліту.

**Матеріали і методи.** На підставі власних досліджень та аналізу світових даних надано оцінку епідемічної ситуації щодо поліомієліту на сучасному етапі реалізації ГІЕП, визначено причини спалаху поліомієліту в Україні в 2021 р. та шляхи подальшого збереження Україною статусу вільної від поліомієліту. Проаналізовано результати епідеміологічного нагляду за гострими в'ялими паралічами (ГВП)/поліомієлітом (2009–2021 рр.); статистичні звіти МОЗ України – форма 5 «Виконання плану профілактичних щеплень за рік» (2009–2021 рр.). Було застосовано бібліосемантичний, епідеміологічний, статистичний методи досліджень.

**Динаміка випадків поліомієліту у світі та зміна тактики застосування оральної поліомієлітної вакцини.** Внаслідок багаторічної реалізації ГІЕП кількість випадків поліомієліту у світі, викликана «диким» поліовірусом, останніми роками різко знизилася. Протягом 2011–2015 рр. цей показник становив 74–716 випадків (табл. 1) [10]. Водночас щорічно реєструвалися 32–71 випадок цієї хвороби, етіологічно пов'язаний із сVDPV.

**Таблиця 1. Динаміка випадків поліомієліту, викликаних «диким» поліовірусом та сVDPV (2011–15.12.2022 рр.)**  
(<https://extranet.who.int/polis/public/CaseCount.aspx>).

Роки	Кількість випадків, викликаних «диким» поліовірусом	Кількість випадків, викликаних сVDPVs	Кількість країн, де зареєстровано випадки, викликані сVDPVs
2011	716	66	7
2012	293	71	9
2013	396	65	8
2014	359	56	5
2015	74	32	7
2016	37	5	3
2017	22	96	2
2018	33	104	7
2019	176	378	18
2020	140	1113	25
2021	6	691	22
2022 (на 15.12)	30	557	19

З огляду на той факт, що серед цих випадків як етіологічний агент превалювали поліовіруси типу 2 (сVDPV2) на тлі припинення циркуляції «дикого» поліовірусу цього типу, ВООЗ було прийнято рішення припинити з квітня–травня 2016 р. використання у світі тривалентної оральної поліомієлітної вакцини (tOPV), замінивши її на бівалентну (bOPV). Було зазначено, що починаючи з січня 2006 р. по травень 2016 р., серед загальної кількості ідентифікованих сVDPV (721 випадок) сVDPV2 становили понад 94%. Такий перехід на bOPV розглядався як перший крок щодо припинення використання живої вакцини. Він обов'язково передбачав застосування в календарі щеплень щонайменше 1 дози інактивованої поліомієлітної вакцини (ІПВ) [11].

Однак, Стратегічна консультативна група експертів з імунізації ще в 2012 р. наголошувала на необхідності введення хоча б 1 дози ІПВ у календарі щеплень кожної країни. Також передбачалося, що до 2018 р. мають бути доступні варіанти безпечного виробництва ІПВ у країнах, що розвиваються (наприклад, Sabin-ІПВ), щоб гарантувати, що всі країни мають можливість виробляти ІПВ для своїх програм імунізації. Про це також було зазначено в Плані ерадикації поліомієліту на 2013–2018 роки [12, 13]. Проте, у 2016 р. через дефіцит ІПВ не всі країни змогли впровадити 1 дозу ІПВ. Хоча всі 155 країн, які на той момент використовували tOPV, перейшли на bOPV, на 31.08.2016 р. тільки 173 (89%) із 194 держав-членів ВООЗ додали ІПВ до своїх графіків щеплень [11]. Тоді ж було розроблено Глобальний план дій ВООЗ щодо мінімізації ризику після типоспецифічної ерадикації «диких» поліовірусів і послідовного припинення використання OPV [14].

Одночасно передбачалося, що в 2019–2020 рр. після припинення циркуляції «диких» поліовірусів відмовляться й від використання оральної вакцини [15].

Однак, перехід на bOPV, всупереч очікуванню ВООЗ, різко посилив інтенсивність формування та циркуляції сVDPV2 (рис. 2). Протягом 2016–2018 рр. було зареєстровано 17 спалахів у 9 країнах, що належать до 4 регіонів ВООЗ. 14 із цих спалахів були викликані саме сVDPV2 [16].

Надалі інтенсивність циркуляції сVDPV продовжувала зростати.

**Характеристика циркуляції сVDPVs у світі від початку застосування bOPV.** Починаючи з 2017 р., щорічно реєстрували від 96 (2017 р.) до 1 113 випадків поліомієліту (2020 р.), викликаних сVDPV (табл. 1). На 27.10.2022 р. кількість таких випадків дорівнювала 448.

Про виявлення сVDPV2 почали повідомляти навіть у тих країнах, де вже не одне десятиріччя не використовується OPV (зокрема США, Велика Британія) [17, 18]. Як і в роки, коли застосовувалася tOPV, серед сVDPV превалюють сVDPV2 (на 9.08.2022 р. – 93%) [19]. Проведений нами аналіз наведених у зазначених джерелах даних показав, що починаючи з 2016 р. до 9.08.2022 р., загалом із усіх обстежених/досліджених об'єктів (пацієнти з ГВП, інші люди, проби з об'єктів навколишнього середовища (ОНС)) ізолювано 5 284 сVDPV, із них серед усіх ізолятів сVDPV1 та сVDPV3 становили лише 5,5% і 1,6% відповідно (рис. 3а). Частка сVDPV, виявлених при обстеженні випадків ГВП, дорівнювала 49,6% (2 621 ізолят) (тобто всі вони є випадками паралітичного поліомієліту), при обстеженні контактних або пацієнтів з іншими діагнозами – 20,2% (1 049), із проб об'єктів навколишнього середовища (ОНС) – 30,2% (1 594) (рис. 3б).

Найнеблагополучнішими роками були 2020 р. (1 950 ізолятів) та 2021 р. (1 594), незважаючи на пандемію COVID-19 та пов'язані з нею карантинні заходи, які б мали обмежити розповсюдження зазначених вірусів. З іншого боку, на тлі пандемії повсюдно спостерігається зниження рівня охоплення імунопрофілактикою, що сприяє інтенсифікації циркуляції вакцинних поліовірусів та їх подальшим генетичним змінам. Статистика за 2022 р. поки що є незавершеною. Хоча частка сVDPV2 залишається домінуючою як за весь період спостереження, так і за окремими роками, прослідковується тенденція до зростання цього показника для сVDPV1 (внаслідок циркуляції в Мадагаскарі) та

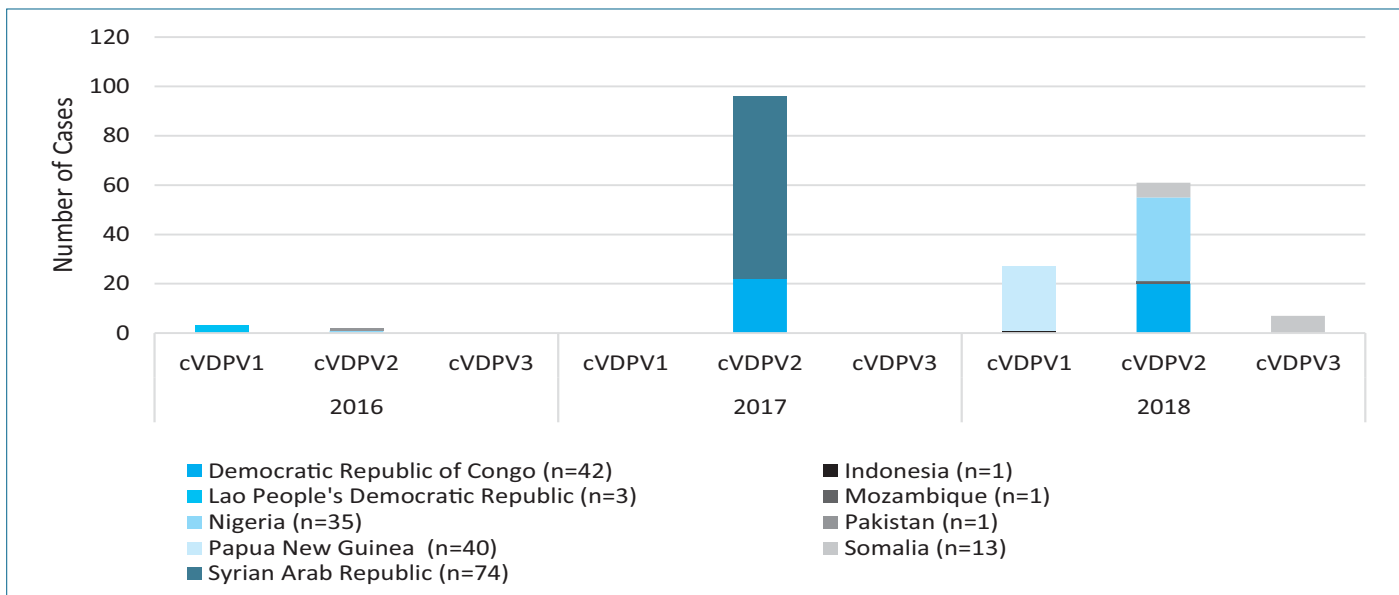


Рис. 2. Випадки поліомієліту у світі, викликані циркулюючими вакциноспорідненими поліовірусами, 2016–2018 роки [16].

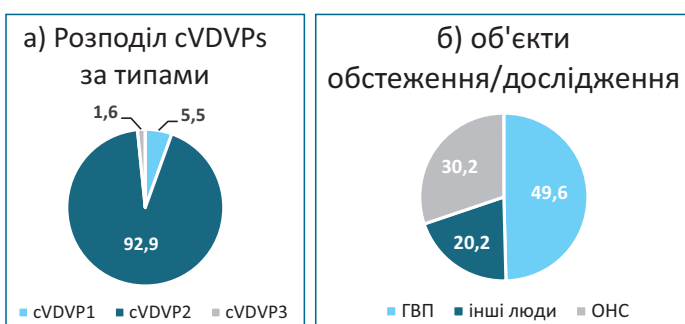


Рис. 3. Розподіл cVDPV2, ізолюваних у світі протягом 2016–09.08.2022 рр., за типами та об'єктами обстеження/дослідження (за аналізом даних) [17, 19].

cVDPV3 (внаслідок циркуляції в Ізраїлі), циркулюючих в ОHC (рис. 4). Зазначене свідчить про наявну проблему з ефективністю епідеміологічного нагляду за ГВП/поліомієлітом, що не дозволяє вчасно виявити формування циркулюючих вакциноспоріднених поліовірусів серед людей та провести відповідні протиепідемічні та профілактичні заходи. У такій ситуації вірусологічний моніторинг ОHC є додатковим інструментом, що дозволяє оперативніше оцінити наявні ризики.

Отже, вилучення з оральної вакцини поліовірусу типу 2 призвело до різкої інтенсифікації формування cVDPV, зокрема й cVDPV2, та посилення їх циркуляції.

У цьому часовому періоді було описано унікальний випадок поліомієліту, викликаний VDPV3. Він виник у 2017 р. у Китаї у дитини віком < 3 років. Вірус виявився рекомбінантом Sabin 3/Sabin 1 VDPV із кросинговером в регіоні P2. Було ідентифіковано заміни нуклеотидів, включаючи U → C (472) і C → U (2 493), обидві з яких часто спостерігаються як реверсійні мутації в нейровірулентному поліовірусу типу 3. Унікальним аспектом цього випадку є те, що пацієнт був вакцинований 4 дозами IPV, а сироваткові нейтралізуючі антитіла до типів 1 і 3 становили 1:16 і 1:512 відповідно, тобто, як прийнято вважати, мали захисний рівень. Крім того, автори зазначають, що вірус продовжував розмножуватися в організмі пацієнта щонайменше 41 день [21]. Цей випадок ставить додаткові питання щодо перспективи ерадикації поліомієліту, оскільки до цього вважалося, що навіть 2 дози IPV захищають від вакциноасоційованого поліомієліту, а 3 щеплення є тим базовим комплексом, на підставі якого оцінюють специфічну захи-

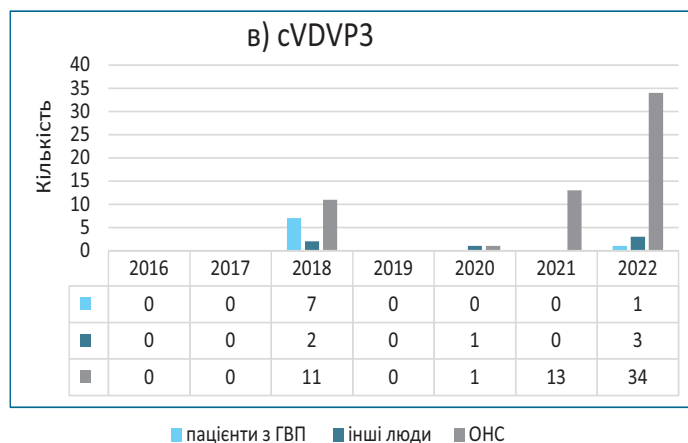
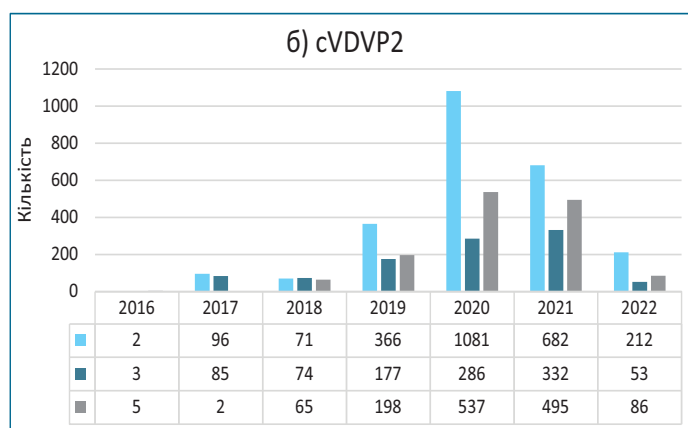
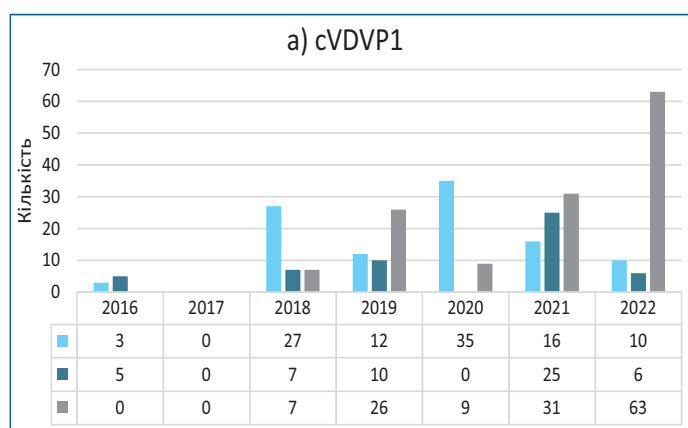


Рис. 4. Динаміка визначення cVDPV у людей та в об'єктах навколишнього середовища (2016–09.08.2022 рр.) (за аналізом даних) [19, 20].

щеність популяції. У деяких розвинутих країнах, наприклад, Японії, вакцинація проти поліомієліту взагалі обмежується лише 4 щепленнями IPV. У цьому випадку детальніше потрібно вивчити сам рекомбінантний вірус та ступінь його нейтралізації післявакцинальними антитілами.

Прикладом негативних результатів поспішного рішення про перехід на використання bOPV на тлі дефіциту IPV став Таджикистан, де протягом 2020–2021 рр. виник 31 випадок паралітичного поліомієліту, викликаний cVDPV2. Як зазначає ВООЗ, основною причиною цього спалаху стала наявність великої популяції дітей 2016 та 2017 рр. народження без імунітету до поліовірусу 2 типу через відстрочене введення IPV у країні [22]. Спалах був викликаний cVDPV2 (штам PAK-GB-1), завезеним із сусідньої ендемічної країни. Припинення спалаху потребувало значних зусиль. Було проведено підчищаючі тури імунізації IPV та 2 загальнонаціональних тури з використанням нової моновалентної оральної вакцини, що містить генетично модифікований поліовірус типу 2 (nOPV2 натеper дозволена лише для екстреного застосування), у віковій групі 0–63 міс. та субнаціональний тур – у віковій групі 0–56 місяців. Деякі країни, що межують із Таджикистаном, також здійснили додаткові заходи щодо імунізації.

**Епідемічна ситуація щодо поліомієліту в Україні.** Незважаючи на проведені заходи, циркуляція cVDPV2 у Таджикистані не обмежилася тільки територією цієї країни. Випадок поліомієліту, викликаний cVDPV2, виник в Україні (Рівненська обл.) у 17-місячної дитини, у якої симптоми ГВП розвинулися 3 вересня 2021 року. Ізоляти аналогічного вірусу були отримані від 6 здорових дітей із тієї ж сім'ї. На 6 жовтня 2021 р. за результатами генетичного аналізу вірусу було показано його спорідненість зі штамом, ізольованим у Таджикистані з проби з об'єкта довкілля [23].

Другий випадок поліомієліту, викликаний cVDPV2, зареєстровано у 2-річної невакцинованої дитини, у якої ГВП виник 24.12.2021 року. Випадок зареєстровано в Закарпатській обл., хоча до появи ГВП пацієнт уже протягом 2 тижнів перебував у стаціонарі в лікарні м. Львова з приводу лангергансоклітинного гістіоцитозу (починаючи з 10.12.2021 р., а виписаний був 21.01.2021 року). До «Карти епідеміологічного обстеження» цього хворого виникає багато питань з погляду розуміння дотримання вимог нормативної документації щодо епідеміологічного нагляду за ГВП/поліомієлітом. Вірусологічно обстежили лише 2 дорослих як контактних осіб та дослідили декілька проб з абіотичних об'єктів із негативним результатом.

Заходи щодо імунізації, які необхідно було провести у відповідь на спалах поліомієліту, у належному обсязі вчасно проведені не були ні після першого, ні після другого випадку. А їх запланована реалізація на лютий 2022 р. стала неможливою у зв'язку з початком військових дій в Україні.

Цей спалах не можна вважати таким, що виник випадково. Україна належить до зони ризику протягом багатьох років, що було пов'язано спочатку зі зниженням рівнів охоплення щепленнями, а потім і зі зниженням ефективності епідеміологічного нагляду за ГВП/поліомієлітом. ВООЗ вперше про це наголосила в 2012 році [24]. У 2015 р. спалах поліомієліту, викликаний cVDPV типу 1 (cVDPV1), виник у Закарпатській обл., коли

захворіли 2 дитини віком 4 роки та 10 місяців. Рівень охоплення 3 дозами поліомієлітної вакцини в 2014 р. мав найнижчі показники за всі попередні роки (44,7%). Проведені у відповідь на спалах 3 раунди імунізації виявилися нижчими, ніж заплановані, які мали би бути 90% і вище, а реально становили відповідно 64,4, 71,7 та 80,7% від загальної кількості дітей цільової групи [25].

Напередодні спалаху, що виник у 2021 р., на щорічному 35-му засіданні Європейської регіональної сертифікаційної комісії щодо ерадикації поліомієліту (RCC), яке відбулося в Копенгагені (Данія) 6–7 вересня 2021 р., Україну, як і в попередні роки, було віднесено до високого рівня ризику щодо спалаху поліомієліту в разі завозу «дикого» поліовірусу або появи cVDPV через низький рівень охоплення вакцинацією останніми роками та нездатність надати адекватну відповідь на спалахи інших хвороб, які можна попередити за допомогою вакцинації [26].

Аналіз рівня охоплення дітей першого року життя 3 дозами поліомієлітної вакцини протягом 2009–2021 рр. (табл. 2) не дозволяє говорити про його позитивну динаміку. Навіть в наступні роки після спалаху поліомієліту в 2015 р., викликаного cVDPV1, ситуація не покращилася. Рівень охоплення вакцинальним комплексом (3 дози поліомієлітної вакцини у дітей до 1 року), який в усьому світі є критерієм оцінки стану імунізації проти цієї інфекції та повинен становити 95% і вище, загалом в Україні був лише 55,2–83,0%. Мінімальний показник в окремих регіонах дорівнював у цей період 20,7–68,5%. Дійсно, при такому стані імунізації неможливо забезпечити збереження Україною статусу вільної від поліомієліту. Навпаки, на тлі продовження використання оральної вакцини існує сприятливе підґрунтя для формування VDPV, їх закріплення в сприйнятливій популяції з подальшим набуттям характеристик cVDPV та розвитком нових спалахів. Також формування широкого неімунного прошарку не зможе стримати розповсюдження «дикого» поліовірусу в разі його завозу з ендемічної території.

**Таблиця 2. Охоплення 3 дозами поліомієлітної вакцини дітей 1-го року життя (%) (2009–2021 роки).**

Роки	Охоплення 3 дозами поліомієлітної вакцини дітей 1-го року життя (%)		
	Загалом в Україні	Показники в регіонах	
		мінімальний	максимальний
2009	80,6	70,4	98,7
2010	79,0	43,0	82,2
2011	77,1	49,9	97,3
2012	73,7	60,9	99,9
2013	72,0	50,0	98,0
2014	44,7	33,8	85,0
2015	90,2	74,7	100,0
2016	60,8	20,7	88,1
2017	55,2	31,4	95,9
2018	71,1	44,8	95,3
2019	78,4	62,7	96,5
2020	83,0	65,4	95,5
2021	80,1	68,5	93,6



Водночас, якщо звернути увагу на максимальні показники охоплення окремих регіонів, які в цей же період сягали 95,0–100%, виникає питання причини невиконання нормативних вимог як у окремих регіонах, де ці показники нижчі, так і в Україні загалом. Чим пояснити такі розбіжності в організації роботи органів охорони здоров'я різних адміністративних рівнів, і як повернути функціонування системи імунізації до належного стану, який був у країні до 2007 р. включно? Для порівняння цікаво навести, як приклад, обсяги щеплених дітей згідно з календарем щеплень у 1994 і 1995 рр., коли в Україні вже була припинена циркуляція «дикого» поліовірусу, країна готувалася до відповідної сертифікації, а система імунізації функціонувала належним чином. Зокрема, вакцинальним комплексом було охоплено відповідно 96,3 і 97,5% дітей цільової групи, 1-ю ревакцинацією – 94,3 і 96,8%, 2-ю – 93,5 і 95,1%, 3-ю – 98,0 і 98,1%, 4-ю – 93,7 і 95,7%.

Що стосується епідеміологічного нагляду за ГВП/поліомієлітом, то його в Україні впроваджено в 1998 р. разом зі створенням лабораторної мережі з діагностики поліомієліту та ГВП. Також тоді було затверджено і перший «Оперативний план дій з ліквідації поліомієліту і удосконалення нагляду за ГВП». На той час на тлі належного рівня охоплення щепленнями одним із критеріїв ефективного функціонування цієї системи епідеміологічного нагляду було виявлення 1 і більше випадків ГВП на 100 тис. дітей віком до 15 років (індикаторний показник).

Починаючи з 2011 р., на тлі зниження рівнів вакцинації, яке розпочалося у 2008 р., цей показник для України на щорічному 25-му засіданні РСС було підвищено до 2 на 100 тис. дітей віком до 15 років у зв'язку з її серйозною стурбованістю потенційною передачею «дикого» поліовірусу в разі його завезення в Україну. Також у своєму звіті РСС закликала Україну терміново відновити повну програму імунізації та швидко досягти високого охоплення імунізацією [26]. На жаль, протягом наступного десятиріччя ситуація не покращилася, а індикаторний показник виявлення ГВП, починаючи з 2015 р., для України було підвищено до 3 на 100 тис. дітей віком до 15 років.

Аналізуючи динаміку реєстрації випадків ГВП в Україні, слід відмітити, що за останніх 7 років (2015–

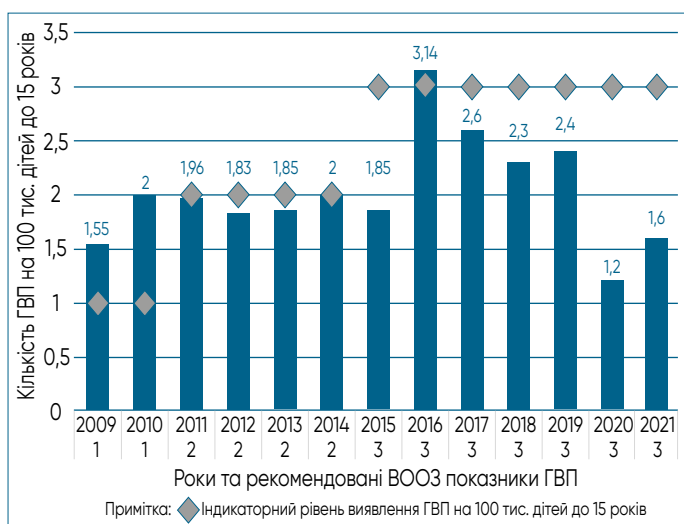


Рис. 5. Динаміка показників виявлення ГВП в Україні (2009–2021 рр.) у зіставленні з рекомендованими показниками ВООЗ [25].

2021 рр.) ефективність епідеміологічного нагляду відповідала вимогам до нього лише в 2016 році (рис. 5). Під час пандемії COVID-19 (2020–2021 рр.) цей показник знизився відповідно до 1,2 та 1,6 на 100 тис. дітей віком до 15 років, що на тлі недопустимо низького рівня охоплення щепленнями не дозволяє об'єктивно оцінювати ситуацію і ставить під загрозу статус України, як вільної від поліомієліту території.

Внаслідок активних військових дій в Україні ця проблема значно посилилася. На тлі спалаху поліомієліту 2021 р., який фактично залишився без адекватної відповіді, спрямованої на досягнення несприйнятливості до поліовірусів необхідного прошарку дитячого населення, почалися безпрецедентні міграційні процеси, які супроводжувалися скупченням людей, відсутністю відповідних санітарно-гігієнічних умов. Руйнування житла та інфраструктури посилювали ризики передачі як збудника, так і сприяли інтенсифікації циркуляції вакцинних поліовірусів, що значно підвищує ризики формування вакциноспоріднених варіантів.

**Поширення вакциноспоріднених поліовірусів у країнах, де не застосовують оральну вакцину, та в Ізраїлі.** У 2022 р. почали з'являтися повідомлення про визначення поліовірусів вакцинного походження або вакциноспоріднених поліовірусів, в яких вже багато років не застосовують оральну вакцину. Зокрема, у пробах стічних вод Лондона (Велика Британія), де OPV припинили використовувати в 2004 р., у період з лютого до 5 липня 2022 р. 116 ізолятів поліовірусу вакцинного походження типу 2 були виявлені в 19 зразках стічних вод очисних споруд, що охоплюють територію водозбору для населення близько 4 мільйонів осіб. За цей період вірус еволюціонував і став відповідати класифікації cVDPV2. Це дозволило припустити, що в цьому регіоні існує певний рівень передачі вірусу, який може поширитися на сусідні райони. Було рекомендовано введення бустерної дози IPV дітям віком 1–9 років у всіх районах Лондона. Припускають, що ще до лютого 2022 р. до Великої Британії приїхала людина з країни, де OPV використовували для додаткової імунізації [28, 29].

cVDPV2 став причиною поліомієліту у 20-річного невакцинованого пацієнта у США (округ Роукленд у Нью-Йорку) [30]. Вірус із близькими генетичними властивостями ідентифіковано в 3 пробах стічних вод. Визначено генетичний зв'язок виділених вірусів із вірусами з Великої Британії та Ізраїлю. Дослідження проб стічних вод, відібраних протягом квітня–жовтня 2022 р. у різних округах, виявило 94 позитивних на VDPV2, серед яких 87 штамів мали генетичний зв'язок із cVDPV2, виділеним від пацієнта з поліомієлітом. 7 штамів були охарактеризовані як VDPV2 або як варіанти вакцинного поліовірусу Себіна типу 2. Визначено 3 позитивних на поліовірус проби стічних вод, відібраних у Канаді в період 20–30 серпня 2022 року. 2 із них виявилися VDPV2 із 6 та 8 нуклеотидними замінами в VP1. Ще 1 зразок досліджується [31]. Зважаючи на ситуацію, що склалася, Панамериканська організація охорони здоров'я ВООЗ наголосила державам-членам на необхідності мати оновлений план реагування на спалахи поліомієліту, об'єднати зусилля для досягнення охоплення вакцинацією проти поліомієліту >95%, посилити та підтримувати

епідеміологічний нагляд за ГВП для швидкого виявлення випадків.

В Ізраїлі, незважаючи на використання в календарі щеплень 3 доз IPV із рівнем охоплення 97,6% та 2 доз bOPV (1-а доза – 88,3%), було зареєстровано випадок поліомієліту в Єрусалимі, викликаний VDPV3, у невакцинованої дитини віком 3 роки (17.02.2022 року). На 15.04.2022 р. було ізольовано ще 6 штамів VDPV3 від дітей без симптомів захворювання. Вірус мав 17 змін у нуклеотидній послідовності та був віднесений до кластеру вірусів, виділених з ОНС протягом вересня 2021–січня 2022 років. На підставі цих даних віруси були віднесені до cVDPV3. Терміново в Єрусалимі було проведено імунізацію IPV та bOPV, а 13.04.2022 р. імунізацією bOPV було охоплено всю країну [32]. Одночасно в країні циркулював і VDPV2, який виділяли з ОНС [33].

**Сучасні підходи до вакцинації проти поліомієліту.** Ті країни Європи та Америки, які протягом майже 20 років використовують у своїх календарях щеплень лише IPV, і надалі продовжують цю стратегію. Їхні схеми імунізації відрізняються лише інтервалом між щепленнями вакцинального комплексу (частіше 1–2 міс., у деяких країнах інтервал між 2-им і 3-ім щепленнями становить 6–12 міс.) та загальною кількістю щеплень (4–6). Починають імунізацію здебільшого у 2 міс., окремі країни – у 3 міс. Багато країн орієнтовані на подальшу ревакцинацію кожні 10 або 20 років [34]. Усі ці країни є благополучними щодо поліомієліту, за винятком описаних випадків у 2022 році.

Вилучення із оральної вакцини поліовірусу типу 2 та необхідність у зв'язку з цим введення хоча б 1 дози IPV у календарі щеплень тих країн, які до цього застосовували лише tOPV, на тлі дефіциту IPV у світі спонукали шукати вихід щодо вирішення цієї проблеми. Одним із напрямів були дослідження щодо фракційного введення IPV (IPVf), які були розпочаті ще раніше.

ВООЗ акцентує увагу на тому, що фракційні дози (0,1 мл або 1/5 повної дози) IPV, які вводяться внутрішньошкірно, забезпечують потенційне зниження витрат та дозволяють імунізувати більшу кількість людей, зважаючи на наявний обсяг вакцини [35].

Проведений мета-аналіз досліджень, що існують з цього приводу (Куба, Бангладеш, Оман), реципієнти в яких відрізнялися за віковими групами щодо отримання щеплень, показав, що 2 дози IPVf викликають дещо вищу сероконверсію, ніж 1 доза IPV. Зокрема, для поліовірусу типу 1 ці показники становили відповідно 27–94% проти 19–35%, для поліовірусу типу 2 – 55–98% проти 32–63%, для поліовірусу типу 3 – 43–93% проти 32–45%. Однак дослідження на Кубі (з використанням однакової схеми імунізації – у 6, 10 та 14 тижнів) та у Бангладеш (6 та 14 тижнів) показали дещо нижчі кумулятивні показники сероконверсії в групі fIPV, ніж у групі IPV [36]. Підтримуючи позицію ВООЗ щодо використання fIPV у рутинній імунізації, автори підкреслюють необхідність подальшої оцінки її поточного використання (наприклад, планова імунізація в Індії та Шрі-Ланці, кампанії масової вакцинації в Пакистані) та збільшення відповідних пілотних проєктів для додаткових досліджень, зокрема довготривалості імунітету тощо.

На наш погляд, такі широкі розбіжності між показниками сероконверсії в різних країнах, зокрема до

поліовірусу типу 2, проти якого переважно і спрямований цей захист, свідчать про те, що 2 IPVf, або 1 IPV є недостатніми для формування належного специфічного імунітету до цього вірусу, який би усунув ризики формування та циркуляції VDPV2.

Окремого обговорення заслуговує перше дослідження ефективності IPVf порівняно з IPV, яке було проведено в 2008–2009 рр. на Філіппінах. Дітей дослідної та контрольної груп імунізували IPVf і IPV відповідно в 6, 10, 14 тижнів життя та ревакцинували в 15–18 місяців. При застосуванні IPVf через 1 міс. після 3 щеплень антитіла до поліовірусів 3 типів мали 99,1–100%, після ревакцинації – 100% дітей; після застосування IPV – 100%. Однак середні геометричні рівні антитіл після вакцинального комплексу IPVf (3 щеплень) були в 2,6–4,0 рази нижчими, ніж при IPV, а після бустерної дози – в 2,0–2,7 рази нижчими. Крім того, на момент введення бустерної дози не мали специфічних антитіл 4,5–11,7% дітей проти 1,8–3,6% дітей, що отримували IPV [37]. Отже, фракційне застосування IPV навіть при введенні 4 щеплень має нижчу ефективність, ніж IPVf. І хоча автори роблять висновок про його високу імуногенність, добру переносимість та медичну обґрунтованість використання IPVf, вони зазначають, що доцільність реалізації програм масової вакцинації на основі цього способу ще належить встановити. Також слід підкреслити, що IPVf до цього часу не використовується в Календарі щеплень Філіппін.

Водночас, незважаючи на те, що фракційне застосування IPV поки що офіційно не підтверджено виробниками вакцин і не внесено в інструкції з їх використання, за рекомендаціями Стратегічної консультативної групи експертів з імунізації ВООЗ [38], деякі країни вже додали її до своїх календарів щеплень.

У літературі почали з'являтися дані про те, що однієї дози IPV із наступною вакцинацією bOPV недостатньо для формування належного імунітету до поліовірусу типу 2 [39]. Автори пропонують введення до календарів щеплень не менше 2 доз IPV, а тим дітям, що отримали лише 1 щеплення IPV забезпечити введення ще 1 дози.

Ми підтримуємо цю позицію і привертаємо увагу до того факту, що від початку застосування вакцинопрофілактики поліомієліту, тобто з 1950–1960-х років минулого століття, вакцинальний комплекс, тобто початковий обов'язковий курс вакцинації, складався з 3 щеплень, який забезпечував належний специфічний імунітет до вірусу кожного типу, що було доведено й обґрунтовано науково. Отже, не можна передбачати, що 1 щеплення інактивованою вакциною може забезпечити стійкий та довготривалий гуморальний імунітет проти поліовірусу типу 2, живий вакцинний варіант якого має найвищу інтерферуючу активність серед інших вакцинних поліовірусів. Цю властивість можна екстраполювати і на cVDPV2.

Теперішні календарі щеплень тих країн, в яких ще застосовують bOPV, дуже відрізняються і далеко не завжди мають доказові основи їх ефективності. Варіанти комбінованих схем імунопрофілактики поліомієліту (застосування інактивованої та оральної вакцин в різних комбінаціях) надано в таблиці 3, хоча це розмаїття не є повним [40, 41].

Їх можна поділити на 4 основних групи, а саме: застосування IPV для перших щеплень, а для наступних – bOPV (значно знижуються ризики вакциноасоційованого паралітичного поліомієліту, приклад, Україна); на тлі застосування IPV додаються щеплення bOPV або разом із IPV, або окремо (для формування локального специфічного імунітету в кишковокаліційному паразитичному поліомієліту, приклад, Ізраїль); основними щепленнями календаря є bOPV, які проводяться першими, зокрема й при народженні, IPV додаються на певному етапі або одночасно з bOPV, або окремо (для формування імунітету до поліовірусу типу 2, який відсутній в bOPV, приклад, більшість країн Азії, Африки); застосування для перших щеплень IPVf або окремо, або разом із bOPV (у зв'язку з дефіцитом IPV, приклад, Куба, Шрі-Ланка, Бангладеш, Індія).

Для виготовлення IPV використовуються штами «диких» поліовірусів типів 1, 2 і 3, а саме Mahoney, MEF1 і Saukett відповідно. Ураховуючи припинення циркуляції «диких» поліовірусів типів 2 і 3 у світі, вже протягом 2 десятиріч обговорюється проблема створення IPV із застосуванням штамів Себіна (sIPV), тобто тих атенуєваних поліовірусів, що використовуються для отримання живої вакцини, або інших штамів поліовірусів, що позбавлені нейровірулентних властивостей. Зазначене важливо з погляду припинення на тлі реалізації ГЕП використання при виробництві інактивованих вакцин «диких» штамів поліовірусу з метою усунення ризиків, ненавмисного потрапляння таких вірусів до людської популяції. Це питання нами було ретельно проаналізовано ще в 2012 р. у нашій монографії [1].

У зв'язку з переходом у 2016 р. на використання bOPV та різкою нестачею IPV для країн середнього та низького рівнів доходу, дослідження щодо створення і використання sIPV для таких країн, а також виробництва sIPV у цих країнах, що значно безпечніше, ніж виробництво IPV, відчутно активізувалися. Натепер уже є декілька таких вакцин, які проходять різні стадії клінічного випробування або вже навіть зареєстровані в тих країнах, де були створені [42–45].

Для досягнення належного рівня імуногенності sIPV на етапі 2-ої фази їх клінічних досліджень для кожного штаму підбирають вміст вірусу за D-антигеном VP1 (поверхневий антиген поліовірусу). Ці показники відрізняються у sIPV різних виробників, водночас, як для IPV вони є стабільними і становлять для поліовірусів типів 1, 2 і 3 відповідно 40, 8 та 32 одиниці. Наприклад, sIPV (Eupolio™), яка розроблена Intravacc (провідна міжнародна організація з розробки та виробництва інноваційних вакцин проти інфекційних захворювань, Нідерланди), передана за ліцензією південнокорейській компанії LG Chem у 2014 р. та першою пройшла прекваліфікацію ВООЗ у 2020 р., містить відповідно 5, 8 і 16 одиниць D-антигену VP1 [46], а sIPV виробництва Sinovac Biotech Company (КНР) – відповідно 15, 45 та 45 одиниць [47].

Обмежені дослідження, проведені в Японії при використанні в програмі імунізації першої ліцензованої sIPV, показали, що зниження середніх геометричних рівнів антитіл до поліовірусу типу 2 у дітей, які отримали 4 дози вакцини, було більш вираженим

при застосуванні sIPV, ніж при IPV [48]. Автори наголошують на необхідності довгострокового спостереження щодо тривалості збереження специфічних антитіл, зокрема для визначення подальшої тактики вакцинації, а саме – ревакцинації. Про необхідність вивчення тривалої імунологічної ефективності таких вакцин указують й інші дослідники [49]. При інтерпретації підсумків клінічних досліджень, проведених у Китаї, автори говорять про те, що результати, отримані в азіатській країні, можуть бути незастосовними для інших етнічних груп населення [50]. Крім того, вміст антигену може корелювати з реактогенністю. Цим пояснюють вищу частоту такої післявакцинальної реакції, як підвищення температури тіла у дітей, вакцинованих sIPV виробництва Sinovac Biotech Company (КНР), у порівнянні з цим показником у вакцинованих IPV (відповідно 20,62% проти 16,62%) [51].

Було повідомлення про те, що компанія LG Chem підписала контракт з ЮНІСЕФ на суму 80 мільйонів доларів США на постачання вакцини Eupolio™ протягом 2021–2022 рр. до 70 країн Близького Сходу, Африки та Південно-Східної Азії [52]. Однак, даних про ефективність її застосування в таких масштабах поки що не надано.

Є сподівання, що з часом вакцини sIPV замінять IPV у світі, проте дослідження ще продовжуються, зокрема і за напрямом вивчення безпеки та ефективності їх одночасного введення з іншими вакцинами календарів щеплень.

Окремо треба зупинитися на моновалентній оральній вакцині проти поліовірусу типу 2 OPV(nOPV2), що призначена для зупинення циркуляції cVDPV2. Ще в складі tOPV кількість інфекційних одиниць вакцинного поліовірусу типу 2 (штам P712 ch 2 ab), яка вимагалася в одній дозі вакцини за інструкціями для медичного застосування виробників, була значно нижчою, ніж в інших 2 типах. Ця кількість згідно з вимогами дорівнювала 1 000 000, 100 000 та 600 000 для поліовірусу типів 1, 2 і 3 відповідно, а їх співвідношення – 10 : 1 : 6. Зазначене було пов'язано з вищими інтерферуючими властивостями вакцинного поліовірусу типу 2, що, найімовірніше, надалі зумовило його перевагу в формуванні cVDPV2, порівнюючи з поліовірусами інших типів.

Масове застосування OPV2 в окремих країнах для ліквідації спалахів поліомієліту, викликаних cVDPV2, яке розпочалося на тлі використання bOPV та одиничних доз IPV у календарі щеплень деяких країн (табл. 3), як показав час, сприяє подальшій циркуляції вакцинного поліовірусу типу 2 із підвищеним ризиком формування VDPV2 та cVDPV2, що підтверджується різким зростанням випадків поліомієліту, викликаних cVDPV2, їх виділення від людей та з ОНС (рис. 46). Також треба пам'ятати, що рівні материнських антитіл до поліовірусів, зокрема й типу 2, швидко знижуються. Наприклад, при дослідженнях, проведених в Бангладеш, через 8 тижнів від народження лише 56% дітей мали такі антитіла [53]. Тому в тих країнах, де IPV застосовують після декількох доз bOPV, може накопичуватися прошарок сприйнятливих до цього вірусу дітей.

У 2020 р. ГІЛП було ініційовано нову стратегію реагування на спалахи, викликані cVDPV2, із вико-

Таблиця 3. Приклади комбінованих схем вакцинації проти поліомієліту (до 18-місячного віку включно).

Країни	Вік (місяці)													
	При- на- ро- джен- ні	1	2	3	4	5	6	8	12	13	15	16	17	18
Україна,														
Гватемала, Катар, Монсеррат, Перу			IPV		IPV		bOPV							bOPV
Ізраїль			IPV		IPV		IPV + bOPV		IPV					bOPV
Гондурас			IPV		IPV		IPV + bOPV							IPV + bOPV
Бразилія			IPV		IPV		IPV				bOPV			
Куба					IPVf			IPVf		bOPV				
Шрі-Ланка		IPVf		IPVf + bOPV			bOPV						bOPV	
Бангладеш		IPVf + bOPV	bOPV	IPVf + bOPV										
Індія	bOPV	IPVf + bOPV	bOPV	IPVf + bOPV										
Саудівська Аравія			IPV		IPV		IPV + bOPV		bOPV					bOPV
Оман, Гренада			IPV		IPV + bOPV		bOPV							bOPV
Сирія	bOPV		IPV		IPV		bOPV		bOPV					bOPV
Нігерія	bOPV	IPV + bOPV	bOPV	IPV + bOPV										
Азербайджан	bOPV		bOPV	bOPV	bOPV		IPV							bOPV
Монголія	bOPV		bOPV	bOPV	bOPV	IPV								
Туркменістан	bOPV		bOPV	IPV + bOPV	bOPV									bOPV
Ірак, Іран	bOPV		bOPV		IPV + bOPV		IPV + bOPV							bOPV
Узбекистан			bOPV	bOPV	IPV + bOPV							bOPV		
В'єтнам			bOPV	bOPV	bOPV	IPV								
ДР Корея,														
Філіппіни, Самоа, Соломонові Острови, Судан, Замбія, Зімбабве, Гвінея-Бісау		bOPV	bOPV	IPV + bOPV										
ДР Конго, Ємен, Кот-д'Івуар, Ліберія, Мадагаскар, Малі, Сенегал, Сьєрра-Леоне, Уганда	bOPV	bOPV	bOPV	IPV + bOPV										
Індонезія		bOPV	bOPV	bOPV	IPV + bOPV									

ристанням нової вакцини nOPV2, що містить модифікований вірус, який, як передбачається, має вищу генетичну стабільність порівняно зі штамом *P712 ch 2 ab*. За очікуваннями ВООЗ, це повинно зменшити ризик відновлення нейровірулентних властивостей вакцинного вірусу та здатності викликати паралітичний поліомієліт. Вакцина поки що не пройшла всіх етапів ліцензування, але з 2020 р. рекомендована ВООЗ для використання в екстрених випадках. Вона розфасована у флаконах по 50 доз. Розробку таких вакцин почали в 2011 році [54]. Клінічні випробування фази 1 двох вакцин-кандидатів (відповідно штами *S2/cre5/S15domV/rec1/hif3* та *S2/S15domV/CpG40*) із залученням дорослих були проведені в 2017 р. у Бельгії. Середня тривалість виділення вірусу становила 23 і 12 днів відповідно. Реверсія ізолятів до нейровірулентності була низькою, а втрати атенуації в домені V 5'-нетрансльованої ділянки геному вірусу при секвенуванні виявлені не були [55]. Під час досліджень, проведених в Бангладеш (фаза 2 клінічних досліджень), 220 новонароджених отримували 2 дози nOPV2 (виробництва Bio Farma, Індонезія) протягом перших 3 днів від народження та через 4 тижні після 1-ої дози. Через 28 днів після 2-ої дози сероконверсія до поліовірусу типу 2 виявлена в 90% дітей, а захисний рівень антитіл – у 99% [53].

Натепер уже використано 450 млн доз у 21 країні світу у відповідь на спалахи cVDPV2 [56]. Частота реєстрації ВАПП дорівнювала 0,007 випадку на 100 000 реципієнтів вакцини nOPV2, що було нижче очікуваного діапазону 0,025–0,4 випадку на 100 000 для реципієнтів OPV, що містить штами Себіна [57].

На момент використання 111 млн доз цієї вакцини протягом березня–жовтня 2021 р. було ізольовано 128 штамів нового вакцинного поліовірусу типу 2 із проб фекалій у межах епідеміологічного нагляду за ГВП/поліомієлітом у 6 країнах та 123 – із проб, відібраних із ОНС. Інтервал між відбором проб та проведенням масової імунізації nOPV2 для пацієнтів із ГВП становив 0–81 день, для проб з ОНС – 4–67 днів. За результатами секвенування геному ізолятів та порівняння їх із геномом вакцинного штаму (GenBank ID MZ245455) вони були розділені на 9 категорій за їх профілем ризику та втратою ключових мутацій атенуації нового вакцинного поліовірусу типу 2. Серед ізолятів 32 (13%) були віднесені до категорії 9 (без змін, порівнюючи з nOPV2), 213 (85%) – до категорії 8, в яких не показано реверсивних мутацій у домені V. Однак 6 ізолятів виявилися рекомбінантами між новим вакцинним вірусом та поліовірусом типу 1 Себіна або неідентифікованими ентеровірусами виду C (категорія 6). Кількість мутацій збільшувалася з часом, який минув після проведення кампаній вакцинації. Більш висока частота мутацій, що знижують атенуацію, спостерігалася в ізолятах з ОНС, ніж від пацієнтів із ГВП. При секвенуванні геномів 331 cVDPV2, ізольованих під час спалахів у країнах, географічно пов'язаних із використанням nOPV2, жоден із них не мав рекомбінації з новим вакцинним вірусом [58]. Водночас автори цієї статті не пояснюють, у який спосіб було виключено причетність нового вакцинного вірусу типу 2 до виникнення ГВП у тих осіб, від яких ці віруси виділені. Для того, щоб зробити кінцеві висновки щодо генетичної стабільності nOPV2, необхідні подальші до-

слідження з урахуванням ризику тривалої циркуляції вірусу серед людей та в навколишньому середовищі, особливо беручи до уваги виявлену тенденцію до збільшення генетичних змін вірусу зі збільшенням часу, що минув після вакцинації.

Узагальнюючи наведені у статті дані та враховуючи власний досвід, на наш погляд, і на цьому ми наполягаємо багато років, єдиним кроком, який дозволить поступово припинити циркуляцію cVDPV та запобігти подальшому формуванню і поширенню таких варіантів вірусу, є повний перехід всіх країн на використання лише ІПВ. Ми від самого початку бачили ризику у вилученні поліовірусу типу 2 як компоненту тривалентної оральної вакцини, на тлі дефіциту у світі ІПВ та відсутності єдиного науково обґрунтованого підходу до її використання в календарях щеплень різних країн, особливо враховуючи тенденції останніх років до зниження рівнів вакцинопрофілактики, зокрема через пандемію COVID-19, що створює додаткові ризики формування VDPV. Нашу позицію щодо необхідності відмовитися від живої вакцини в глобальному масштабі сьогодні розділяють й інші вчені [59]. Такий підхід, насамперед стосується України, в якій, завдяки створенню нами відповідної наукової доказової бази ще на початку 2000-х років було впроваджено спочатку 1, потім 2 перших щеплення ІПВ до національного календаря. Україна в цьому напрямку стала першою країною на теренах колишнього СНД. І наприкінці статті ми хочемо повторити фразу із нашої монографії, написаної в ще в 2012 р., що «перспективою найближчого майбутнього повинен бути перехід на ІПВ на всіх етапах вакцинального комплексу та ревакцинації» [1].

## Висновки

1. Щорічна кількість випадків поліомієліту, викликаного «диким» поліовірусом типу 1, протягом 2016–2021 рр. становила від 6 до 140. Перехід у світі на використання bOPV замість tOPV, який відбувся в квітні–травні 2016 р. і мав на меті припинити формування та циркуляцію cVDPV2, навпаки призвів до різкого посилення інтенсивності його циркуляції як серед людей, так і в ОНС. Загальна кількість випадків поліомієліту, етіологічно пов'язаних із cVDPVs, зросла з 32 у 2015 р. до 1 113 – у 2020 р., а кількість країн, де реєструвалися ці випадки – відповідно з 7 до 25.

2. Динаміка зростання циркуляції cVDPV2 спостерігалася як серед людей (випадки поліомієліту: з 2 у 2016 р. до 1 081 – у 2020 р.; інші випадки виявлення вірусу у людей: з 3 у 2016 р. до 332 – у 2021 р.), так і в ОНС (з 5 штамів у 2016 р. до 537 – у 2020 р.). У 2022 р. поліовіруси вакцинного походження та VDPVs почали виявляти в тих країнах, де вже багато років не застосовують оральну вакцину (США, Велика Британія).

Така ситуація пов'язана з відсутністю наукового підходу, який повинен передувати глобальним практичним діям, дефіцитом ІПВ у світовому масштабі для забезпечення своєчасного належного рівня імунітету до поліовірусу типу 2, який неможливо створити, використовуючи bOPV та одиничні дози ІПВ.

3. Нова жива моновалентна вакцина nOPV2, розроблена на основі модифікованого поліовірусу типу 2, поки що не пройшла всіх етапів ліцензування, але з 2020 р. рекомендована ВООЗ для використання в екстрених випадках при спалахах поліомієліту,

викликаних cVDPV2, і широко застосовується в країнах Азії та Африки. Вона потребує подальшого дослідження для кінцевих висновків щодо генетичної стабільності нового вакцинного вірусу з урахуванням ризику його тривалої циркуляції серед людей і в навколишньому середовищі та наведених у літературі даних щодо виявленої тенденції до збільшення генетичних змін вірусу зі збільшенням часу, що минув після вакцинації, а також здатності до рекомбінації з ентеровірусами виду С.

4. Однією із спроб подолання дефіциту у світі IPV ВООЗ розглядає можливість використання фракційного внутрішньошкірного введення 1/5 дози IPV. Такий варіант застосування вакцини поки що офіційно не підтверджено виробниками вакцин і не внесено в інструкції з їх використання, однак за рекомендаціями Стратегічної консультативної групи експертів з імунізації ВООЗ вже додано до календарів щеплень деяких країн (Куба, Шрі-Ланка, Бангладеш, Індія). Наявність широких розбіжностей між показниками сероконверсії при застосуванні IPVf у різних країнах, зокрема до поліовірусу типу 2, проти якого переважно і спрямований цей захист, свідчать про те, що 2 дози IPVf є недостатніми для формування належного рівня специфічного імунітету до цього вірусу, який би усунув на майбутнє ризики формування та циркуляції VDPV2.

5. Нові інактивовані поліомієлітні вакцини із штамів Себіна, які натеper активно розробляються, а деякі вже застосовуються, є перспективними препаратами для кінцевої стадії ерадикації поліомієліту. Але зараз вони потребують подальших досліджень щодо тривалості збереження рівнів специфічних антитіл та безпеки й ефективності одночасного використання з іншими вакцинами, що передбачені календарями щеплень.

6. В Україні епідемічну ситуацію з поліомієліту можна оцінити як вкрай незадовільну. Це підтверджується недопустимо низькими рівнями охоплення 3 щепленнями дитячого населення, починаючи з 2009 року. Протягом 2016–2021 рр. ці показники в Україні становили 55,2–83% із коливанням у межах адміністративних регіонів від 20,7% до 96,5%. Ефективність епідеміологічного нагляду за ГВП/поліомієлітом є дуже низькою, оскільки показник виявлення ГВП протягом 2020–2021 рр. був у 1,9–2,5 раза нижче індикаторного. Спалах поліомієліту 2021 р. фактично залишився без адекватної відповіді, яка б дозволила досягти несприйнятливості до поліовірусів достатнього прошарку дитячого населення. Військові дії в країні значно посилили вже наявну проблему.

7. Єдиним способом спочатку знизити, а потім припинити ризики формування та циркуляції cVDPVs в Україні є перехід на застосування винятково IPV на всіх етапах вакцинації з обов'язковим дотриманням рівня охоплення щепленнями 95% і вище. Цю нашу рекомендацію внесено до оперативного плану реалізації Стратегії розвитку імунізаційної профілактики та захисту населення від інфекційних хвороб, яких можна запобігти шляхом проведення імунізаційної профілактики, на період до 2030 року, згідно з яким відмова від використання ОПВ та повний перехід на використання в Календарі щеплення винятково IPV заплановано на 1 квартал 2024 року.

## Література

1. Задорожна В. І. (за редакцією) Поліомієліт: імунізаційна профілактика та її вплив на еволюцію епідемічного процесу ДІА: Київ. 2012. 272 с.
2. Задорожна В. І. Вчення Л. В. Громашевського про ліквідацію інфекційних хвороб у світлі сьогодення. Мат. наук.-практ. конф. Вчення Л. В. Громашевського на сучасному етапі розвитку епідемічного процесу: до 120-річчя від дня народження. К. 2007. 36–43 с.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on vaccine-derived polioviruses--worldwide, April 2011–June 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012. Sep 21;61:741–6. PMID: 22992572
4. Global Polio Eradication Initiative (2015). Reporting and classification of vaccinated-derived polioviruses. [http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Resources/VDPV\\_ReportingClassification.pdf](http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Resources/VDPV_ReportingClassification.pdf)
5. Shaghghi M., Soleyman-Jahi S., Abolhassani H., Yazdani R., Azizi G., Rezaei N., Barbouche M. R., McKinlay M. A., Aghamohammadi A. New insights into physiopathology of immunodeficiency-associated vaccine-derived poliovirus infection; systematic review of over 5 decades of data. *Vaccine.* 2018; 36:1711–1719. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.02.059.
6. Kitamura K., Shimizu H. The Molecular Evolution of Type 2 Vaccine-Derived Polioviruses in Individuals with Primary Immunodeficiency Diseases. *Viruses.* 2021 Jul 20;13(7):1407. doi: 10.3390/v13071407. PMID: 34372613; PMCID: PMC8310373).
7. Polio Eradication Strategy 2022–2026: Delivering on a promise. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
8. World Health Organization. (2011). Second meeting of the GPEI Independent Monitoring Board = Deuxième réunion du Comité de suivi indépendant de l'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite. *Weekly Epidemiological Record = Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 86 (19), 177–179. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/241754>
9. Zimmermann M., Hagedorn B., Lyons H. Projection of Costs of Polio Eradication Compared to Permanent Control. *J Infect Dis.* 2020 Feb 3;221(4):561–565. doi: 10.1093/infdis/jiz488. PMID: 31565733).
10. <https://extranet.who.int/polio/public/CaseCount.aspx>
11. Hampton L. M., Farrell M., Ramirez-Gonzalez A., Menning L., Shendale S., Ian Lewis I et al. Cessation of use of trivalent oral polio vaccine and introduction of inactivated poliovirus vaccine worldwide, 2016. *Weekly Epidemiological Record.* 2016 Sep2; 36–37: 421–427.
12. SAGE meeting, 10–12 April 2012: [https://www.who.int/news-room/events/detail/2012/04/10/default-calendar/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization-\(sage\)----april-2012](https://www.who.int/news-room/events/detail/2012/04/10/default-calendar/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization-(sage)----april-2012)
13. WHO, Polio Eradication & Endgame Strategic Plan 2013–2018. PEESP\_EN\_A4.pdf ([polioeradication.org](http://polioeradication.org)).
14. World Health Organization. (2015). WHO global action plan to minimize poliovirus facility-associated risk after type-specific eradication of wild polioviruses and sequential cessation of oral polio vaccine use: GAPIII. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/208872>
15. Basic-indicators.pdf. <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/>
16. Global Polio Surveillance Status Report, 2019. Geneva: World Health Organisation; 2019 (WHO/POLIO/19.08) Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
17. AFP/polio data. <https://extranet.who.int/polio/public/CaseCount.aspx>
18. All children aged 1 to 9 in London to be offered a dose of polio vaccine <https://www.gov.uk/government/news/all-children-aged-1-to-9-in-london-to-be-offered-a-dose-of-polio-vaccine>
19. European Centre for Disease Prevention and Control: Update on the polio situation in the EU/EEA and the world. 16 Aug 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/update-polio-situation-eueea-and-world>.
20. <https://extranet.who.int/polio/public/CaseCount.aspx>.
21. Zhang M., Yang, J., Bai Y. et al. Epidemiological survey and genetic characterization of type 3 vaccine-derived poliovirus isolated from a patient with four doses of inactivated polio vaccine in Henan Province, China. *Infect Dis Poverty* 2022; 11: 124. <https://doi.org/10.1186/s40249-022-01028-1>. – <https://idjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s4>.

22. WHO. (2021). 35th meeting of the European Regional Certification Commission for Poliomyelitis Eradication: 6–7 September 2021. Virtual meeting hosted in Copenhagen, Denmark. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. WHO-EURO-2022-5197-44961-64000-eng.pdf
23. WHO. Circulating vaccine-derived poliovirus type 2 (cVDPV2) – Ukraine (22 Oct 2021) Circulating vaccine-derived poliovirus type 2 (cVDPV2) – Ukraine (who.int)
24. WHO: Global Polio Eradication Initiative (2012). 7th meeting of the Independent Monitoring Board. Weekly Epidemiological Record., 87(51/52), 509–512.
25. Задорожна В. І., Циганчук О. М. Поліомієліт: нові виклики на шляху до ерадикації Інфекційні хвороби. 2016. 4: 5–12 с.
26. WHO. (2021). 35th meeting of the European Regional Certification Commission for Poliomyelitis Eradication: 6–7 September 2021. Virtual meeting hosted in Copenhagen, Denmark. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. WHO-EURO-2022-5197-44961-64000-eng.pdf).
27. [https:// www. \(2011\). 25th meeting of the European Regional Certification Commission for Poliomyelitis Eradication: 23–25 August 2011. /www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0019/164512/25th-RCC-Report-final.pdf\).](https://www.who.int/)
28. <https://www.gov.uk/government/publications/inactivated-polio-vaccine-ipv-booster-information-for-healthcare>.
29. <https://www.gov.uk/government/news/all-children-aged-1-to-9-in-london-to-be-offered-a-dose-of-polio-vaccine>.
30. <https://www.cdc.gov/media/releases/2022/s0913-polio.html>
31. <https://reliefweb.int/report/world/epidemiological-update-detection-poliovirus-wastewater-considerations-region-americas-30-december-2022>.
32. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON366>
33. <https://polioeradication.org/where-we-work/israel/>.
34. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu>.
35. <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers/polio>.
36. Okayasu H., Sein C., Chang Blanc D., Ramirez Gonzalez A., Macklin G., Sutter RW. Intradermal Administration of Fractional Doses of Inactivated Poliovirus Vaccine: A Dose-Sparing Option for Polio Immunization. *The Journal of Infectious Disease*. 2017; 216 (1):161–167. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix038>.
37. Cadorna-Carlos J., Vidor E., Bonnet M-C. Randomized controlled study of fractional doses of inactivated poliovirus vaccine administered intradermally with a needle in the Philippines, *International Journal of Infectious Diseases*. 2012; 16(2): e110–e116, ISSN 1201-9712, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.10.002>.
38. World Health Organization. (2016). Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, October 2016 – conclusions and recommendations = Réunion du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination, octobre 2016 – conclusions et recommandations. *Weekly Epidemiological Record*. 2016. 91 (48): 561–582. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/251816>
39. Xu J., Wang Q., Kuang S., Rong R., Zhang Y., Fu X., Tang W. Immunogenicity of sequential poliovirus vaccination schedules with different strains of poliomyelitis vaccines in Chongqing, China: a cross-sectional survey. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Jul 3;17(7):2125–2131. doi: 10.1080/21645515.2020.1868269. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33759702; PMCID: PMC8189127
40. [https://immunizationdata.who.int/pages/disease/polio.html?iso3code=&targetpop\\_general=](https://immunizationdata.who.int/pages/disease/polio.html?iso3code=&targetpop_general=)
41. [https://privivki.uz/upload/Calendar\\_new\\_a5\\_flyer\\_rus.pdf](https://privivki.uz/upload/Calendar_new_a5_flyer_rus.pdf).
42. Satoh H., Tanaka-Taya K., Shimizu H., Goto A., Tanaka S., Nakano T., Hotta C., Okazaki T., Itamochi M., Ito M., Okamoto-Nakagawa R., Yamashita Y., Arai S., Okuno H., Morino S., Oishi K. Polio vaccination coverage and seroprevalence of poliovirus antibodies after the introduction of inactivated poliovirus vaccines for routine immunization in Japan. *Vaccine*. 2019 Mar 28;37(14):1964–1971. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.02.034. Epub 2019 Mar 1. PMID: 30827736.,
43. Liao G., Li R., Li C., Sun M., Jiang S., Li Y., Mo Z., Xia J., Xie Z., Che Y., Yang J., Yin Z., Wang J., Chu J., Cai W., Zhou J., Wang J., Li Q. Phase 3 Trial of a Sabin Strain-Based Inactivated Poliovirus Vaccine. *J Infect Dis*. 2016 Dec 1; 214(11):1728–1734. doi: 10.1093/infdis/jiw433. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27658691.
44. Knowlson S., Burlison J., Giles E., Fox H., Macadam A.J., Minor P. D. New Strains Intended for the Production of Inactivated Polio Vaccine at Low-Containment After Eradication. *PLoS Pathog*. 2015; 11(12): e1005316. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005316>
45. Cramer J. P., Jimeno J., Han H. H., Lin S., Hartmann K., Borkowski A., Sáez-Llorens X. Safety and immunogenicity of experimental stand-alone trivalent, inactivated Sabin-strain polio vaccine formulations in healthy infants: A randomized, observer-blind, controlled phase 1/2 trial. *Vaccine*. 2020 Jul 14; 38(33):5313–5323. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.05.081. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32563609; PMCID: PMC7347011.
46. First Sabin Inactivated Poliovirus Vaccine (sIPV) Achieved WHO Prequalification. [first\\_sipv\\_prequalified\\_by\\_who.pdf](first_sipv_prequalified_by_who.pdf) (dcvmn.org),
47. Vaccines | Free Full-Text | Safety, Immunogenicity and Lot-to-Lot Consistency of Sabin-Strain Inactivated Poliovirus Vaccine in 2-Month-Old Infants: A Double-Blind, Randomized Phase III Trial (mdpi.com)
48. Hotta C., Ogawa T., Shirasawa H. Surveillance of immunity acquired from poliovirus immunization including vaccination with the Sabin strain-derived inactivated vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(5):1154–1159. doi: 10.1080/21645515.2019.1572408. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30676843; PMCID: PMC6605838.
49. Jiang R., Liu X., Sun X., Wang J., Huang Z., Li Ch., Li Z., Zhou J. et al. Immunogenicity and safety of the inactivated poliomyelitis vaccine made from Sabin strains in a phase IV clinical trial for the vaccination of a large population. *Vaccine*. 2021; 39 (9):1463–1471, ISSN 0264-410X, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.01.027>.
50. Sun X., Xu Y., Tang F., Xiao Y., Wang Z., Wang B., Zhu X., Yang X. and Chen H. Immunogenicity and safety of concomitant administration of the chinese inactivated poliovirus vaccine with the diphtheria-tetanus-acellular pertussis (DTaP) vaccine in children: A multicenter, randomized, noninferiority, controlled trial. *Front. Immunol*. 2022; 13:905634. doi:10.3389/fimmu.2022.905634.
51. Vaccines | Free Full-Text | Safety, Immunogenicity and Lot-to-Lot Consistency of Sabin-Strain Inactivated Poliovirus Vaccine in 2-Month-Old Infants: A Double-Blind, Randomized Phase III Trial (mdpi.com)
52. Intravacc's Sabin Inactivated Polio vaccine (sIPV), out-licensed to LG Chem, receives WHO prequalification (prnewswire.com).
53. Zaman K., Bandyopadhyay A. S., Hoque M. et al. Evaluation of the safety, immunogenicity, and faecal shedding of novel oral polio vaccine type 2 in healthy newborn infants in Bangladesh: a randomised, controlled, phase 2 clinical trial. *Lancet* 2022; published online Dec 7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02397-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02397-2). [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)02397-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)02397-2/fulltext) .
54. World Health Organization. (2020). Implementation of novel oral polio vaccine type 2 (nOPV2) for circulating vaccine-derived poliovirus type 2 (cVDPV2) outbreak response: technical guidance for countries. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333520>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
55. Van Damme P., De Coster I., Bandyopadhyay A., Revets H., Withanage K., De Smedt P. et al. The safety and immunogenicity of two novel live attenuated monovalent (serotype 2) oral poliovirus vaccines in healthy adults: a double-blind, single-centre phase 1 study. *Lancet*. 2019; 394(10193):148–158. doi:10.1016/S0140-6736(19)31279-6.
56. Bandyopadhyay A. S., Zipursky A. A novel tool to eradicate an ancient scourge: the nOPV2 story. *Lancet Infect Dis*. 2022; (published online Sept 23) [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00582-5](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00582-5).
57. WHO Global Polio Eradication Initiative Polio today – circulating vaccine-derived poliovirus. <https://polioeradication.org/polio-today/polio-now/this-week/circulating-vaccine-derived-poliovirus/> Date: 2022 Date accessed: September 8, 2022.
58. Martin J., Burns C. C., Jorba J. et al. Genetic characterization of novel oral polio vaccine type 2 viruses during initial use phase under Emergency Use Listing–worldwide, March–October, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022; 71: P. 786–790.
59. John T.J., Dharmapalan D. Lessons from Vaccine-Related Poliovirus in Israel, UK and USA. *Vaccines*. 2022; 10(11): 1969. <https://www.mdpi.com/2076-393X/10/11/1969>.

# ВАКЦИНАЦІЯ ПРОТИ COVID-19 ТА ЇЇ ЕФЕКТИВНІСТЬ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ПАНДЕМІЇ

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

На 18.12.2022 р. в Україні одну і більше доз вакцини отримали 16 215 901 особа, закінчений вакцинальний комплекс – 15 398 654, бустерну дозу отримали 3 149 986 осіб. Під час 3-ої хвилі підйому захворюваності, пов'язаної з варіантом Delta вірусу SARS-CoV-2 (41–52-й тижні 2021 р.) середня частка вакцинованих серед захворілих становила 11,2% із вираженою тенденцією до зростання (+8,1% на тиждень). Частка вакцинованого населення за цей період зросла з 15,16% до 35,77%. Вакциновані особи не є повністю захищеними від інфікування, крім того, вони можуть бути джерелом збудника інфекції. Зазначене не враховувалося при запровадженні карантинних обмежень, коли вакцинованим надавалися соціальні переваги в усіх сферах, із хибним акцентом на їх несприйнятливості до збудника, штучно вилучивши їх з епідемічного процесу. Частка госпіталізованих пацієнтів серед вакцинованих та невакцинованих мала близькі значення (26,8% та 25,1% відповідно). За 7,5 тижня 2022 р. (початок і пік 4-ої хвилі, коли циркулював вірус варіанту Omicron B.1.1.529) визначено суттєвий прямиий кореляційний зв'язок між кількістю випадків COVID-19 і кількістю випадків серед вакцинованих ( $R=0,98$ ). Це дозволяє припустити, що попередня вакцинація не виявилася ефективною щодо маніфестних форм COVID-19, пов'язаних із варіантом Omicron. Ефективність вакцинації щодо попередження госпіталізації у цей період також виявилася низькою. Протягом 5 тижнів 2022 р. частка госпіталізованих пацієнтів серед вакцинованих та невакцинованих захворілих складала відповідно 17,1% та 16,7%. Під час 5-ої хвилі (31–47-й тижні 2022 р., переважна циркуляція вірусу варіанту Omicron B.5) частка вакцинованих серед захворілих становила 26,6–33,2%, корелюючи з кількістю випадків COVID-19 загалом ( $R=1,0$ ) і з часткою вакцинованого населення. Кореляція між кількістю госпіталізованих та кількістю випадків серед вакцинованих була прямою вираженою силою ( $R=0,97$ ). Це не дозволяє говорити про вплив вакцинації на зниження тяжкості клінічного перебігу COVID-19 в Україні у цей час. Люди, які живуть із ВІЛ, за даними анкетування, хворіли на COVID-19 у 4,5 рази частіше, ніж населення загалом. Хоча прихильність ЛЖВ до вакцинації була в 1,6 рази вищою, ніж серед населення, не виявлено статистично достовірної різниці щодо захворюваності вакцинованих і невакцинованих (відповідно 50,5% та 57,2%). Серед ЛЖВ 94,4% захворілих на COVID-19 не потребували госпіталізації. Поняття популяційного імунітету щодо COVID-19 натеper доцільно застосовувати лише до варіанту Omicron вірусу SARS-CoV-2, і доти, доки не відбудуться певні антигенні зміни цього вірусу, що дозволять йому уникати вже сформованої імунної відповіді на теперішній варіант вірусу. У подальшому для рутинної вакцинації, яка при теперішньому рівні вірулентності вірусу є доцільною для груп ризику, мають застосовуватися антигенно актуальні вакцини (аналогічно, як для грипу).

**Ключові слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, пандемія, вакцинація, ефективність вакцинації.





V. I. Zadorozhna, V. R. Shahinian, T. A. Sergejeva, N. P. Vinnik, S. V. Antonyak

## VACCINATION AGAINST COVID-19 AND ITS EFFECTIVENESS AT DIFFERENT STAGES OF THE PANDEMIC

SI «The L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine»

**A**s of December 18, 2022, 16,215,901 people in Ukraine received one or more doses of the vaccine, 15,398,654 people received a vaccine complex, and 3,149,986 people received a booster dose. During the 3rd wave of the rise in incidence associated with the Delta variant of the SARS-CoV-2 virus (weeks 41–52, 2021), the average proportion of those vaccinated among the sick was 11.2% with a pronounced upward trend (+8.1 % in Week). The proportion of the vaccinated population during this period increased from 15.16% to 35.77%. Vaccinated persons are not completely protected from infection, in addition, they can be a source of the infectious agent. This was not taken into account when introducing quarantine restrictions, when the vaccinated were given social preferences in all areas, with a false emphasis on their immunity to the pathogen, artificially excluding them from the epidemic process. The proportion of hospitalized patients among vaccinated and unvaccinated had similar values (26.8% and 25.1%, respectively). For 7.5 weeks of 2022 (the beginning and peak of the 4th wave, when the Omicron B.1.1.529 variant virus was circulating), a strong direct correlation was determined between the number of COVID-19 cases and the number of cases among those vaccinated ( $R=0.98$ ). This suggests that previous vaccination was not effective against Omicron variant-associated overt forms of COVID-19. The effectiveness of vaccination in preventing hospitalization during this period was also low. During the 5 weeks of 2022, the proportion of hospitalized patients among vaccinated and unvaccinated cases was 17.1% and 16.7%, respectively. During the 5th wave (weeks 31–47, 2022, predominant circulation of the Omicron B.5 variant virus), the proportion of those vaccinated among the sick was 26.6–33.2%, correlating with the number of cases of COVID-19 in general ( $R=1.0$ ) and with the proportion of the vaccinated population. The correlation between the number of hospitalized and the number of cases among those vaccinated was a direct strength ( $R=0.97$ ). This does not allow us to talk about the impact of vaccination on reducing the severity of the clinical course of COVID-19 in Ukraine during this period of time. People living with HIV were 4.5 times more likely to have COVID-19 than the general population, according to the survey. Although the commitment of PLHIV to vaccination was 1.6 times higher than among the population, there was no statistically significant difference in the incidence of vaccinated and unvaccinated (50.5% and 57.2%, respectively). Among PLHIV, 94.4% of those with COVID-19 did not require hospitalization. The concept of population immunity in relation to COVID-19 is now appropriate to apply only to the Omicron variant of the SARS-CoV-2 virus, and then until certain antigenic changes in this virus occur that allow it to avoid an already formed immune response to the current variant virus. In the future, for routine vaccination, which at the current level of virulence of the virus is appropriate for risk groups, antigenically topical vaccines should be used (similarly to influenza).

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, pandemic, vaccination, vaccination effectiveness.

**Вступ.** Після появи SARS-CoV-2 та швидкого його поширення світом людство перебувало в очікуванні формування популяційного імунітету до цієї інфекції. Основні сподівання були направлені на вакцини, які почали розробляти одразу після секвенування емерджентного збудника, а саме штаму Wuhan-Hu-1, отриманого в грудні 2019 року [1]. Не вщухали дискусії, зокрема й на платформах ВООЗ, щодо рівня популяційного імунітету [2]. Вони продовжуються і до цього часу [3–7]. Головним чином, необхідний рівень популяційного імунітету оцінювався у 50–85% населення, що був розрахований із застосуванням різних математичних моделей. На жаль, натепер після 3-ох років пандемії ці розрахунки підтвердження не отримали.

Вакцини проти COVID-19 розроблені були дуже швидко, надзвичайна ситуація сприяла впровадженню інноваційних технологій, які б за звичайних умов потребували випробовування десятиріччями. При цьому до 3-ої фази клінічних випробувань було допущено ту малу частку із загальної кількості вакцин-претендентів, яка попередньо показала свою ефективність і безпеку. Серед розроблених вакцин переважали ті, що основані на м-РНК технологіях, векторні, інактивовані та рекомбінантні білкові. Оскільки часу на їх випробування згідно із загальноприйнятим алгоритмом у зв'язку з надзвичайною епідемічною ситуацією не було, тому було прийнято рішення щодо екстреного застосування тих препаратів, які з цією метою були схвалені United States Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), ВООЗ, а також регуляторними органами тих країн, де їх надалі використовували. Незважаючи на безпрецедентну широкомасштабність та тривалість кампанії вакцинації проти COVID-19, пандемія до цього часу не подолана, а еволюція нового збудника та зміни у паразитарній системі продовжуються.

**Метою роботи** була оцінка ефективності використання вакцин проти COVID-19 у світі та Україні на різних етапах епідемічного процесу цієї емерджентної інфекції.

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз літератури щодо вакцин проти COVID-19, які використовуються у світі, та їх ефективності. За результатами аналізу щотижневих звітів «Епідемічна ситуація щодо поширення коронавірусної хвороби COVID-19 в Україні» за червень 2021–48 тижнів 2022 рр. та інших даних, доступних на сайті ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» (ЦГЗ) [8, 9], оцінено ефективність вакцинації в Україні. Також використано статистичні дані щодо стану вакцинації проти COVID-19 як в Україні загалом, так і за її адміністративними регіонами [10].

Згідно з даними проведеного нами у вересні–грудні 2022 р. анкетування, оцінено вплив вакцинації на захворюваність на COVID-19 серед представників групи ризику – людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ). Проведено опитування 558 ЛЖВ, які знаходились під наглядом у клініці нашого Інституту. Опитування було анонімним.

Загалом у роботі застосовували комплекс описово-оціночних та аналітичних прийомів епідеміологічного методу дослідження в поєднанні з методами математичної статистики.

### **Результати та їх обговорення.**

#### **Вакцини проти COVID-19 та питання їх ефективності.**

США були однією з перших серед країн, що почали застосовувати вакцини проти COVID-19. Після отримання

дозволу для екстреного застосування від FDA 23.08.2021 р. вакцина Pfizer-BioNTech для людей віком від 16 років почала продаватися під торговою маркою COMIRNATY. 08.07.2022 р. FDA також схвалила вакцину для дітей віком 12–15 років. Дозування вакцини проти COVID-19 залежить від віку на день вакцинації, а не від ваги. Для дітей віком 6 міс.–11 років доза є меншою, ніж для підлітків та дорослих, що також залежить від віку. Натепер у США рекомендовано 4 вакцини проти COVID-19, які застосовуються для первинної вакцинації та ревакцинації. Крім уже зазначеної вакцини COMIRNATY, це – вакцини Moderna, Novavax Johnson & Johnson's Janssen (J&J/Janssen) [11]. У ЄС European Medicines Agency (EMA) рекомендовано 7 вакцин, зокрема і 4 попередні, характеристики яких наведено в таблиці 1 [12].

Як видно з наданих матеріалів, на сьогодні уже застосовуються оновлені бівалентні мРНК-вакцини, які містять складові оригінального штаму та штамів Omicron BA.1 або Omicron BA.4–5. Однак ці вакцини використовують поки що лише для ревакцинації.

Відносно епідеміологічної ефективності вакцин проти COVID-19 (зниження захворюваності у щеплених порівняно з нещепленими), існують численні дослідження із суперечливими результатами. Початково визначена ефективність для більшості вакцин в процесі їх масового використання виявилася значно нижчою. Надалі її показники продовжували зменшуватися, що залежало від виду використаних вакцин, їх комбінації на різних етапах вакцинації, віку реципієнтів вакцини, часу, що минав після вакцинації, антигенної зміни циркулюючих варіантів вірусу SARS-CoV-2. Оскільки застосування вакцин не призводило до формування стійкого несприйнятливої прошарку населення, як це очікувалося раніше, ефективність вакцинації почали оцінювати також за її впливом на тяжкість перебігу інфекції, її запобіганням госпіталізації та летальності від COVID-19.

За даними одного з мета-аналізів, у період, який передував циркуляції варіанту Omicron (06.08.2020–06.10.2021 р.), загальна ефективність вакцин для повністю вакцинованих осіб (отримали 1 або 2 дози залежно від вакцини) проти COVID-19, госпіталізації, госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, летальних випадків становила відповідно 89,1%, 97,2%, 97,4% та 99,0%. Ефективність вакцин для попередження випадків захворювання серед загальної популяції осіб старше 16 років, людей похилого віку та медичних працівників становила 86,1%, 83,8% і 95,3% відповідно. Для повністю вакцинованих ефективність вакцини Pfizer-BioNTech дорівнювала 91,2%, Moderna – 98,1%, CoronaVac – 65,7% [13]. Такі високі показники ефективності, особливо щодо запобігання захворюванню, викликають подив, оскільки навіть в клінічних дослідженнях, які проводили виробники вакцин, зокрема для мРНК-вакцин, ці показники були значно нижчими.

Дослідження, проведені в Греції з використанням математичного аналізу, показали ефективність 2 доз будь-якої вакцини проти варіантів вірусу Delta і Omicron на рівні 95% і 85% відповідно у вікових групах 15–59 та 60–79 років. Однак протягом 6 міс. спостережень ці показники виявилися нижчими на 5–10% і 15–20% відповідно у даних вікових групах. Для осіб старше 80 років показник ефективності проти Omicron дорівнював близько 60%, протягом 6 міс. він знизився до 50%. Три дози вакцини збільшували ефективність вакцинації до

Таблиця 1. Вакцини проти COVID-19, рекомендовані в ЄС.

Назва вакцини	Виробник	Дата видачі дозволу	Вид вакцини	Характеристика вакцини	Вік та особливості застосування
Comirnaty (розроблено BioNTech і Pfizer)	BioNTech Manufacturing GmbH (Німеччина, Бельгія)	Умовний дозвіл 21.12.2020. Стандартне реєстраційне посвідчення: 10.10.2022	мРНК	Містить тозінамеран, молекулу мРНК для продукції білка з вихідного штаму SARS-CoV-2. Comirnaty також доступний у вигляді двох адаптованих вакцин: Comirnaty Original/Omicron BA.1 містить тозінамеран і рилтозінамеран, іншу молекулу мРНК для продукції білка субваріанту Omicron BA.1. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 містить тозінамеран і фамтозінамеран, ще одну молекулу мРНК для продукції білка підваріантів Omicron BA.4 і BA.5.	Із 6 міс. адаптовані вакцини застосовують лише для осіб, які пройшли принаймні первинний курс вакцинації. Дорослим і дітям від 5 років вводять 2 ін'єкції в/м з інтервалом 3 тижні. Дорослим і підліткам від 12 років по 30 мкг; дітям від 5 до 11 років – 10 мкг. Дітям від 6 міс. до 4 років – 3 дози по 3 мкг; перші 2 дози вводять з інтервалом 3 тижні, 3-ю – через 8 тижнів після 2-ої дози.
Вакцина проти COVID-19 (інактивована, ад'ювантна) Valneva	Valneva Austria GmbH (Австрія)	Реєстраційне посвідчення: 24.06.2022	Інактивована	Уханський штам hCoV-19 / Italy / INMIP-isl / 2020.	18–50 років. Для первинної вакцинації. Вводиться двічі в/м із інтервалом 4 тижні.
Jcovden (раніше COVID-19 Vaccine Janssen)	Janssen-Cilag International NV (Бельгія)	Умовне реєстраційне посвідчення: 03.11.2021. Щорічне оновлення: 01.03.2022	Векторна	Аденовірус типу 26, що кодує спайковий глікопротеїн SARS-CoV-2 (Ad26.CoV2-S).	18 років і старше. Вводиться 1 раз в/м. Бустерну дозу можна вводити щонайменше через 2 місяці після першої дози. Бустерну дозу також можна вводити після двох доз однієї з мРНК-вакцин, дозволених у ЄС. Час введення бустерної дози після мРНК-вакцини залежить від того, коли зазвичай вводяться бустери для цієї мРНК-вакцини.
Nuvaxovid	Novavax CZ, a.s. (Чехія)	Умовне реєстраційне посвідчення: 20.12.2021. Щорічне оновлення: 03.10.2022	Рекомбінантна, ад'ювантна	Містить версію спайк-білка, SARS-CoV-2 (білка спайку вірусу, який викликає COVID-19), отриманого за рекомбінантною технологією.	12 років і старше Первинна вакцинація – 2 ін'єкції в/м з інтервалом 3 тижні. Бустерна вакцинація – людям віком від 18 років приблизно через 6 міс. після первинної вакцинації. Бустерну дозу також можна ввести після первинної вакцинації мРНК або аденовірусною векторною вакциною з інтервалом, рекомендованим до цих вакцин.
Spikevax (раніше COVID-19 Vaccine Moderna)	Moderna Biotech Spain S.L.	Умовне реєстраційне посвідчення: 01.06.2021 Щорічне оновлення: 04.10.2021 Стандартне реєстраційне посвідчення: 10.03.2022	мРНК	Містить елазомеран, молекулу мРНК для продукції білка з вихідного штаму SARS-CoV-2. Spikevax також доступний у вигляді 2 адаптованих вакцин: Spikevax бівалентна Original/Omicron BA.1 містить елазомеран і додаткову молекулу мРНК, меласомеран для продукції білка підваріанту Omicron BA.1 SARS-CoV-2; Spikevax бівалентна Original/Omicron BA.4-5 містить елазомеран і додаткову молекулу мРНК, давесомеран, для продукції білка підваріантів Omicron BA.4 і BA.5 SARS-CoV-2.	Із 6 міс. Первинна вакцинація – 2 ін'єкції в/м, з інтервалом 28 днів. Дорослим і підліткам від 12 років – 100 мкг, дітям від 6 до 11 років – 50 мкг, дітям від 6 міс. до 5 років – 25 мкг. Бустерна вакцинація – дорослим і підліткам від 12 років, через 3 міс. після первинної вакцинації Spikevax або іншою мРНК-вакциною або вакциною з аденовірусним вектором. Бустерну дозу адаптованих вакцин можна вводити дорослим і підліткам від 12 років через 3 міс. після первинної вакцинації або бустерної дози.
Vaxzevria (раніше COVID-19 Vaccine AstraZeneca)	Astra Zeneca AB (Швеція).	Умовне реєстраційне посвідчення: 29.01.2021. Щорічне оновлення: 11.09.2021 Стандартне реєстраційне посвідчення: 31.10.2022	Векторна	ChAdOx1-SARS-CoV-2.	18 років і старше.
VidPrevtyn Beta	Sanofi Pasteur (Франція)	Реєстраційне посвідчення: 11.10.2022	Рекомбінантна, ад'ювантна	Містить отриману за рекомбінантною технологією версію спайкового білка варіанту Beta SARS-CoV-2.	18 років і старше. Можна використовувати одноразово як бустер у людей, які вже отримали мРНК- або аденовірусну векторну вакцину.

95% проти обох варіантів вірусу для 2 перших груп, а для осіб старше 80 – до 90% із наступним зменшенням на 10–15% у всіх групах спостереження. В осіб старше 80-ти років три дози вакцини були ефективними для попередження 81,4% летальних випадків і 57,7% випадків використання штучної вентиляції легень [14].

За результатами іншого метааналізу, проведеного для 11 вакцин, повний вакцинальний комплекс був ефективним проти варіантів вірусу Alpha, Beta, Gamma, Delta та Omicron у 88,0%, 73,0%, 63,0%, 77,8% і 55,9% випадках відповідно. Бустерна вакцинація була ефективною проти варіантів Delta та Omicron в 95,5% і 80,8% відповідно. Згідно з даними дослідження, мРНК-вакцини мали вищі показники ефективності стосовно варіантів вірусу Alpha, Beta, Gamma, Delta [15].

Досліджуючи вакцинальний статус і дані про інфікування SARS-CoV-2 серед 10,4 млн людей у США протягом 18-місячного спостереження, показано, що попереднє захворювання + вакцинація забезпечували більш протективну дію проти COVID-19, ніж тільки перенесена інфекція (81,75% проти 70,33%). Вакцинація також була ефективнішою щодо запобігання летальних випадків (58,50% проти 5,24%). У період, який передував циркуляції вірусу варіанту Delta, для всіх вакцин, що застосовувались у США, простежувалася захисна дія. Протягом періоду циркуляції варіанту Delta такий ефект мали лише бустерна, змішана вакцинація та вакцина Ad26.COVS.2; у період циркуляції Omicron жодна з вакцин не мала захисної дії проти симптоматичної інфекції. Незалежно від варіанту вірусу, навіть одна доза вакцини захищала від летальних наслідків. Але це не стосувалося вакцини Ad26.COVS.2 [16].

Спостереження за вакцинованими підлітками 12–17 років (249 763 особи) у Сінгапурі, які були щеплені мРНК-вакциною Pfizer-BioNTech, показали ефективність двох доз проти COVID-19, етіологічно пов'язаного з варіантами вірусу Delta та Omicron, на рівні 66% і 25% відповідно, для попередження госпіталізації – 83% і 75%. Три дози захищали від симптоматичного прояву інфекції, пов'язаної з Omicron, на 56%, від госпіталізації – на 96% [17].

При аналізі ефективності вакцинації в попередженні госпіталізації, ускладнень, зокрема і летальності, нами не знайдено досліджень, які б урахували вплив на ці показники застосування специфічної етіотропної терапії, яку в багатьох країнах призначають з перших днів діагностованого COVID-19 в групах ризику незалежно від вакцинального анамнезу.

Велике дослідження протягом 29.12.2020–09.02.2022 рр. було проведено в штаті Індіана (США) через найбільшу медичну інформаційну мережу догляду за пацієнтами в країні (INPC), із залученням 267 847 вакцинованих хоча б однією дозою та 267 847 раніше перехворілих на COVID-19 осіб. Обидві групи були ідентичними за віком, статтю, расовою/етнічною приналежністю, територією проживання та клінічними діагнозами. За кожною особою спостерігали протягом 6 місяців. Порівнювали кумулятивну захворюваність на COVID-19, відвідування лікарів невідкладної допомоги з будь-яких причин, госпіталізацію та летальність. Захворюваність на COVID-19 протягом періоду спостереження виявилася значно вищою серед вакцинованих (6,7%), ніж серед раніше перехворілих (2,9%). Однак летальність від усіх причин у вакцинованих була на 37%

нижчою, ніж у раніше перехворілих. Рівень звернень до лікарні невідкладної допомоги з усіх причин і госпіталізацій був на 24% і 37% нижчим у вакцинованих, ніж у раніше перехворілих. Аналогічна тенденція спостерігалася в різних вікових групах. Автори не знайшли пояснення отриманих результатів, але роблять висновок, що, незважаючи на значно вищу захворюваність на COVID-19 серед вакцинованих (у 2,3 рази), ніж серед раніше перехворілих, про реальні переваги вакцинації, на їх погляд, свідчать нижчі показники відвідувань лікарень із усіх причин, госпіталізацій і летальності від будь-яких причин серед вакцинованих [18]. На наш погляд, такий висновок є недостатньо обґрунтованим і недостатньо коректним. Методичним недоліком цієї роботи була відсутність групи порівняння – осіб, які не були вакциновані й не хворіли раніше на COVID-19, в якій логічно було б визначити всі вивчені показники в групі вакцинованих осіб. Вибір як групи порівняння перехворілих на COVID-19 є некоректним. Можна передбачити, що серед перехворілих всі зазначені показники будуть вищими, що пов'язано з особливостями клінічного перебігу хвороби, ризиками формування післяковідного синдрому, необхідністю тривалого спостереження за деякими пацієнтами на етапі реконвалесценції, підвищеною ймовірністю повторних госпіталізацій та летальності внаслідок перенесеної інфекції.

Отже, наведені вище результати аналізу прямої та опосередкованої (зменшення госпіталізацій, летальності) ефективності вакцинації значно відрізняються за певними показниками, що залежить від впливу багатьох додаткових чинників, зокрема віку вакцинованих, виду вакцини, кількості доз, часу, що минув після її введення, преморбідної патології, циркулюючого варіанту вірусу тощо. Однак простежується чітка тенденція щодо значно вищих показників епідеміологічної ефективності вакцин у період, що передував циркуляції варіанту вірусу Omicron. Під час циркуляції Omicron підвищення ефективності вакцинації для зниження ризику госпіталізації спостерігалось після введення бустерної дози.

Є низка важливих досліджень про формування та тривалість імунної відповіді після перенесеного COVID-19 у порівнянні з поствакцинальним імунітетом та ефективність вакцинації однією дозою після перенесеного захворювання. Результати досліджень вказують на те, що одна доза вакцини проти COVID-19 викликала більш високий рівень специфічної імунної відповіді у медпрацівників із попередньо перенесеною інфекцією [19, 20]. В іншому дослідженні були проаналізовані в динаміці декілька компонентів імунної пам'яті до SARS-CoV-2 (В-клітин імунної пам'яті, CD8+ та CD4+ Т-клітин) у 188 перехворілих із різним ступенем тяжкості захворювання, щоб підтвердити тривалість природної імунної відповіді після COVID-19 [21]. Незважаючи на різні показники імунної відповіді в обстежених, ці дослідження показали, що стійкий імунітет проти вторинного захворювання COVID-19 на той час був можливим для більшості людей після інфікування. Ці дані були враховані в деяких країнах при організації вакцинальної кампанії, однак варто було б на наукові результати орієнтуватися ширше, особливо щодо питань оптимального терміну та кількості доз вакцини після перенесеного захворювання, зокрема й в Україні, з метою посилення постковідного імунітету в умовах дефіциту вакцин та швидкого підйому захворюваності.

**Україна.** Наприкінці 2020 р. в Україні була затверджена Дорожня карта з впровадження вакцинації від гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, і проведення масової вакцинації у відповідь на пандемію COVID-19 в Україні у 2021–2022 рр., згідно з якою вакцинацією повинно було бути охоплено не менше 50% населення України (20 866 390 осіб) [22]. Також у квітні 2021 р. було затверджено Національний план вакцинопрофілактики COVID-19 [23]. Цим документом визначалася необхідність забезпечення до 31.12.2021 р. охоплення вакцинацією більшої частини дорослого населення, а саме 23 939 194 особи, що, відповідно до даних Державної служби статистики України на початок 2021р., становило 70% населення віком від 18 років та старше. Як зазначено в самій Дорожній карті, її було підготовлено за участі національних і міжнародних партнерів у сфері громадського здоров'я та імунізації, Національної технічної групи експертів з імунізації (НТГЕІ), державних органів виконавчої влади та розглянуто на засіданні оперативного штабу МОЗ України з реагування на ситуації з поширення інфекційних хвороб, яким можна запобігти шляхом вакцинації. Зрозуміло, що в умовах обмеженого доступу до вакцин на початку вакцинальної кампанії в Україні поставало питання про необхідність визначення пріоритетних груп населення, які мали б отримати вакцину першими. Як зазначено в Дорожній карті, зважаючи на необхідність вироблення етичних та практичних критеріїв пріоритетності доступу до вакцин ВООЗ, Стратегічна консультативна група експертів з імунізації (SAGE), Європейська технічна консультативна група експертів (ETAGE) та інші міжнародні партнери розробили рекомендації з цього питання [24, 25]. На основі цих рекомендацій НТГЕІ надала національні рекомендації, згідно з якими 26.11.2020 р. МОЗ України були затверджені 9 пріоритетних груп для вакцинації, визначені 4 етапи вакцинальної кампанії, реалізація якої передбачалася протягом 2 років. Слід зауважити, що до розробки цієї Дорожньої карти були залучені різні міжнародні організації та експерти, але не були залучені профільні наукові медичні установи держави. Зазначені рекомендації фактично являли собою переклад українською мовою рекомендацій та настанов міжнародних організацій. Без сумніву, важливо було вивчати логістику та досвід вакцинальних кампаній в інших країнах, ознайомлюватися з рекомендаціями міжнародних урядових та неурядових організацій. Але водночас потрібно ураховувати організаційні та технічні можливості вакцинальної кампанії в конкретній країні, рівень її діагностичних спроможностей, особливості епідемічного процесу та його динаміку, стан системи охорони здоров'я для надання первинної та спеціалізованої медичної допомоги, наукові досягнення, обсяг яких та практичне значення швидко зростали. Зазначене є необхідним для того, щоб сформувати та реалізувати оптимальну політику протидії пандемії COVID-19, у тому числі вакцинальну кампанію, зокрема, в Україні, щоб максимально ефективно використати доступні ресурси для збереження життя та здоров'я якнайбільшої кількості населення країни.

Однак, хоча вже у грудні 2020 р. при аналізі летальності від COVID-19, що є визначальним критерієм наслідків пандемії, було виявлено, що в Україні паці-

єнти віком від 60 років та старше складають 81,8% від усіх померлих від цієї хвороби, вакцинацію цієї вікової групи передбачалося проводити лише на 2-му етапі. Безумовно, це знизило ефективність вакцинальної кампанії загалом.

Не обґрунтованим на той час було і те, що наполегливо рекомендували проходити повний курс вакцинації (2 дози) тим, хто був у цільовій групі за планом і мав підтвердження нещодавно перенесеного COVID-19, оскільки вже в лютому 2021 р. були наукові публікації щодо ефективності однієї (як бустерної дози) у перехворілих [26]. Також при організації кампанії вакцинації важливо використовувати оптимальні щодо рівня імунної відповіді терміни між дозами вакцинального комплексу, не змінюючи їх, щоб не зашкодити досягненню вищих показників охоплення щепленнями. Враховуючи дефіцит вакцин проти COVID-19 як на глобальному рівні, так і в Україні, їх раціональне використання сприяло б підвищенню ефективності вакцинації.

**Вакцини, зареєстровані в Україні, та деякі статистичні дані.** На кінець грудня 2022 р. в Україні було дозволено до використання 7 вакцин проти COVID-19 (табл. 2). Деякі з них вже були охарактеризовані вище.

<i>Таблиця 2. Вакцини проти COVID-19, що дозволені для використання в Україні.</i>		
<b>Назва</b>	<b>Виробник</b>	<b>Вид вакцини</b>
Комірнати / Comirnaty™	БайоНТек Менюфекчуринг ГмбХ, Німеччина; Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ, Бельгія	мРНК
Вакцина ChAdOx1 nCoV-19 Corona Virus (рекомбінантна), КОВІШЕЛД / ChAdOx1 nCoV-19 Corona Virus Vaccine (Recombinant) COVISHIELD	Серум Інститют оф Індія, Пвт. Лтд., Індія	Векторна
ВАКСЗЕВРІЯ (VAXZEVRIA) (було: Вакцина АстраЗенека проти COVID-19 / COVID-19 Vaccine AstraZeneca)	СК біосайнс Ко., Лтд (№97), Республіка Корея	Векторна
Вакцина проти COVID-19 (ChAdOx1-S [рекомбінантна]) COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant])	КАТАЛЕНД АНАНЬІ С.Р.Л., Італія	Векторна
КОВІД-19 ВАКЦИНА ЯНССЕН (COVID-19 VACCINE JANSSEN)	Янссен Фармацевтика НВ, Бельгія	Векторна
КоронаВак	Синовак Лайф Саєнсіс Ко., Лтд, Китайська Народна Республіка	Інактивована
КОВАКСИН Вакцина для профілактики коронавірусу (SARS-CoV-2), цільновірусна, інактивована / COVAXIN® Whole Virion, Inactivated Coronavirus (SARS-CoV-2) Vaccine	БХАРАТ БІОТЕК ІНТЕРНЕТШІП ЛІМІТЕД, Індія	Інактивована

Вакцинація проти COVID-19 розпочалася в Україні 24 лютого 2021 року. Поступово її обсяг збільшувався і відповідно зростала частка вакцинованих серед населення, серед захворілих на COVID-19 і серед госпіталізованих із цією інфекцією. Станом на 23 лютого 2022 р. принаймні одне щеплення отримали 15 729 617 осіб, що становило 38,24% від населення України (табл. 3) [10]. Від того часу (станом на 18 грудня 2022 р.) кількість вакцинованих збільшилася лише на 486 284 особи [27].

Таблиця 3. Статистика щодо вакцинації проти COVID-19 в Україні.

Вакцинальний статус	На 23 лютого 2022 р.		На 18 грудня 2022 р.
	Кількість осіб	Частка від населення (%)	Кількість осіб
1 доза і більше	15 729 617	38,24	16 215 901
Всі необхідні дози (вакцинальний комплекс)	15 201 112	36,96	15 398 654
Бустерна доза	724 557	1,76	3 149 986
Додаткова доза (за медичними показаннями)	28 024	0,07	35 495

Вакцинальний комплекс, який для більшості вакцин складається з 2 щеплень, отримало 36,96% населення. Для бустерної дози цей показник становив лише 1,76%. Загальна кількість використаних доз вакцини дорівнювала 31 683 310. Серед них найбільша частка припадала на мРНК-вакцину Pfizer/BioNTech (46,6%) та інактивовану Sinovac (31,0%). Частка використаних доз векторних вакцин та мРНК Moderna становила відповідно 12,8% та 9,6% [10].

За даними, що надаються ЦГЗ відносно захворілих, які були вакциновані, неможливо проаналізувати відповідні показники з урахуванням кількості отриманих хворими щеплень, оскільки до категорії вакцинованих віднесено усіх пацієнтів, що отримали одне і більше щеплень, та назви отриманої вакцини. Тому наведені нижче результати аналізу стосуються вакцинованих, які отримали щонайменше одне щеплення будь-якою вакциною проти COVID-19. Аналіз проводився окремо за 2021 та 2022 рр., оскільки відбувалася зміна циркулюючих варіантів вірусу SARS-CoV-2, які різною мірою відрізнялися за антигенною спорідненістю від вихідного уханського штаму, на підставі якого розроблялися вакцини, та зумовлювали різну інтенсивність захворюваності під час чергових хвиль.

**2021 рік.** Упродовж 11.10–31.12.2021 р. (41–середина 52 тижнів), тобто під час 3-ої хвилі підйому захворюваності, етіологічно пов'язаної переважно з варіантом Delta вірусу SARS-CoV-2, частка захворілих, які були вакциновані проти COVID-19, коливалася в межах 5,5–17,3% на тиждень (у середньому 11,2%; 95% ДІ: 8,6–13,9) від загальної кількості випадків, маючи виражену тенденцію до зростання (+8,1% на тиждень).

Частка вакцинованого населення за цей проміжок часу збільшилася з 15,16% до 35,77%. Нами не були встановлені кореляційні зв'язки між захворюваністю на COVID-19 та охопленням щепленнями в Україні, зокрема й на регіональному рівні. Тобто, збільшення показника охоплення щепленнями проти COVID-19 не відповідало зниженню рівня захворюваності. Це свідчить про те, що вакциновані особи не захищені від інфікування і відповідно можуть бути джерелом збудника інфекції, як і невакциновані. Це підтверджується і результатами досліджень інших авторів, які показали, що під час спалаху в коледжі з високим рівнем охоплення щепленнями (99%) в м. Коннектикут (США) захворіло 199 студентів (11%) із 1 788. 97% захворілих були повністю щеплені [28]. На жаль, це не враховувалося при запровадженні карантинних обмежень як в Україні, так і в багатьох інших країнах, коли вакцинованим особам надавалися соціальні переваги в усіх сферах, із хибним акцентом на їх несприйнятливості до збудни-

ка COVID-19, штучно вилучивши їх з епідемічного процесу. Навіть траплялися випадки, коли вакцинованих з ознаками ГРВІ не направляли на діагностичне тестування на COVID-19, що впливало на зменшення частки вакцинованих серед загальної кількості офіційно зареєстрованих захворілих на COVID-19.

Стосовно частки госпіталізованих пацієнтів серед вакцинованих та невакцинованих захворілих на COVID-19, то ця інформація була доступною з офіційних джерел до лютого 2022 року. Привертає увагу той факт, що цей показник протягом вересня–грудня 2021 р. (3-я хвиля) для обох груп населення мав близькі значення, причому був трохи вищим серед вакцинованих. Зокрема, для вакцинованих він дорівнював 26,8% проти 25,1% для невакцинованих.

**2022 рік.** Аналіз проводили окремо за 7,5 тижня 2022 р. (за 55 днів до початку воєнних дій, початок і пік 4-ої хвилі) і за 17–48-й тижні 2022 р. (періоди між підйомом захворюваності та 5-а хвиля).

За 7,5 тижня 2022 р. (за період 01.01–23.02.2022 р.) нами було проведено кореляційний аналіз по території та в часі між деякими показниками, пов'язаними з вакцинацією (табл. 4). На жаль, офіційна статистична інформація періодично змінювалася за формою надання даних з деяких показників, що не дозволило їх проаналізувати в динаміці за весь час епідемії, а лише за певний проміжок часу.

Таблиця 4. Кореляційний зв'язок між деякими показниками, пов'язаними з вакцинацією (за період 01.01–23.02.2022 р. (55 днів) по території та в часі).

Показник кореляції між:	R по Україні	Мінімальний R по регіонах	Максимальний R по регіонах
Кількістю випадків COVID-19 і кількістю випадків серед вакцинованих	0,98	0,1	0,99
Кількістю випадків COVID-19 і кількістю вакцинованих осіб	-0,01	0,05	0,95
Часткою вакцинованих осіб і часткою випадків COVID-19 серед вакцинованих	0,29	-0,81	0,55
Кількістю госпіталізованих із COVID-19 та числом вакцинованих	-0,11	Не досліджували	Не досліджували
Кількістю випадків COVID-19 серед вакцинованих і числом госпіталізованих серед вакцинованих	0,76	0,19	0,80
Часткою вакцинованих і часткою госпіталізованих серед вакцинованих	0,22	-0,42	0,37

Це був період циркуляції варіанту Omicron вірусу SARS-CoV-2 (B.1.1.529), який завдяки значній кількості мутацій набув здатності уникати імунного захисту, набутого в результаті вакцинації або перенесеної попередньої інфекції, викликаній іншими варіантами SARS-CoV-2.

Загалом в Україні за цей період визначено дуже високий прямиий кореляційний зв'язок між кількістю випадків COVID-19 і кількістю випадків цієї інфекції серед вакцинованих ( $R=0,98$ ), тобто вакциновані хворіли не рідше, ніж невакциновані. Навпаки, між загальною кількістю вакцинованих осіб і кількістю випадків COVID-19 зв'язок відсутній ( $R=-0,01$ ), водночас як при ефективності вакцинації зв'язок має бути зворотним: чим більше вакцинованих, тим менше захворілих. Зв'язок між часткою вакцинованих осіб і часткою випад-

ків COVID-19 серед вакцинованих загалом по Україні є прямим слабкої сили ( $R=0,29$ ). Це є свідченням того, що при збільшенні обсягів вакцинації відбувається зростання відсотку вакцинованих серед хворих. Аналогічне явище можна було б спостерігати, наприклад, при проведенні масових щеплень проти будь-якої іншої інфекції. При цьому серед захворілих на COVID-19 зростала би кількість вакцинованих проти цієї іншої інфекції. Зазначене є підставою стверджувати, що попередня вакцинація не виявилася ефективною щодо попередження маніфестних форм COVID-19, етіологічно пов'язаних із варіантом Omicron.

Крім того, ми провели оцінку впливу вакцинації на захворюваність на COVID-19 у представників групи ризику, до якої належать ЛЖВ. Із 558 опитуваних 334 особи (59,9%) отримали хоча б одне щеплення проти COVID-19. Показник охоплення щепленнями серед цієї категорії пацієнтів виявився в 1,6 раза вищим порівняно із загальним показником охоплення населення України, який на той період становив 38,24% [10], що підтверджує вищу прихильність ЛЖВ до вакцинації. Водночас, серед опитаних 54,5% (304 ЛЖВ) перехворіли на COVID-19, що приблизно в 4,5 раза більше порівняно з даними офіційної статистики для населення України загалом. Серед 224 невакцинованих ЛЖВ захворіло 113 осіб (50,5±3,3%), серед 334 – 191 особа (57,2±2,7%). Статистично показники не відрізняються, отже, частка захворілих серед щеплених та нещеплених проти COVID-19 ЛЖВ виявилася однаковою. Крім того, слід зазначити, що у переважній більшості вакцинованих та невакцинованих пацієнтів (94,4%) захворювання не потребувало госпіталізації. Лише один хворий був госпіталізований у відділення інтенсивної терапії. Даний пацієнт отримав три щеплення проти COVID-19. Безумовно ці дані можна використовувати лише як попередні, засновані на даних анкетування, але вони виявилися достатньо показовими.

Слабкий зв'язок між кількістю госпіталізованих із COVID-19 та числом вакцинованих ( $R=0,11$ ); часткою вакцинованих і часткою госпіталізованих серед вакцинованих ( $R=0,22$ ) і, навпаки, сильний зв'язок між кількістю випадків COVID-19 серед вакцинованих і числом госпіталізованих серед вакцинованих ( $R=0,76$ ) також свідчить про низьку ефективність вакцинації щодо попередження госпіталізації при COVID-19, етіологічно пов'язаному з варіантом Omicron. Також протягом 5 тижнів 2022 р. (початок 4-ої хвилі) тенденція щодо частки госпіталізованих пацієнтів серед вакцинованих та невакцинованих захворілих на COVID-19 не змінилася у порівнянні з 3-ю хвилею 2021 р., а показники дорівнювали відповідно 17,1% та 16,7%.

Що стосується аналізу даних за 32 тижні (із 25.04 по 01.12, 17–48-й тижні) 2022 р. (періоди між підйомом захворюваності та 5-а хвиля, коли переважно циркулював варіант Omicron вірусу SARS-CoV-2 B.5), то коректні офіційні дані щодо частки вакцинованих серед захворілих в Україні були доступні для аналізу за період 19–48-го тижнів, тобто лише за 30 тижнів (за винятком 25-го тижня, коли цей показник по всіх регіонах дорівнював 100%, що насправді неможливо) (рис. 1). Протягом серпня–листопада (31–47-й тижні, 5-а хвиля) частка вакцинованих серед захворілих становила 26,6–33,2%. За 46-й і 47-й тижні вона дорівнювала відповідно 28,1% (від 5,4 до 43,6% по окремих

адміністративних регіонах) та 26,6% (від 2,7% до 49,5%). На 48-му тижні значення цього показника зросло до 50,3% (від 13,2% до 88,1%), тобто майже в 2 рази порівняно з попереднім тижнем за умови майже незмінного рівня захворюваності (відповідно 4 810 та 4 991 випадок). Підвищення цього показника відбулося в більшості регіонів порівняно з попередніми тижнями. Однак найбільш вираженим воно було в областях із найнижчими попередніми показниками. Причому у тому регіоні, де показник був найменшим (2,7%) на 47-му тижні, наступного тижня він виріс до найвищого значення по Україні (88,1%), збільшившись у 32,6 раза. В іншій області його зростання відбулося від 4,6% до 70,7% (у 15,4 раза). З епідеміологічного погляду цей факт пояснення не знаходить і можна припустити, що він пов'язаний з недосконалістю системи епідеміологічного нагляду. Додатковим підтвердженням цього припущення є також значні розбіжності цього показника по окремих регіонах (у десятки разів), особливо при порівнянні тих областей, де показники охоплення населення вакцинацією мають близькі значення. На це треба звернути увагу, особливо при організації роботи на первинному рівні надання медичної допомоги з метою належної лабораторної діагностики всіх підозрілих випадків незалежно від вакцинального статусу пацієнта.

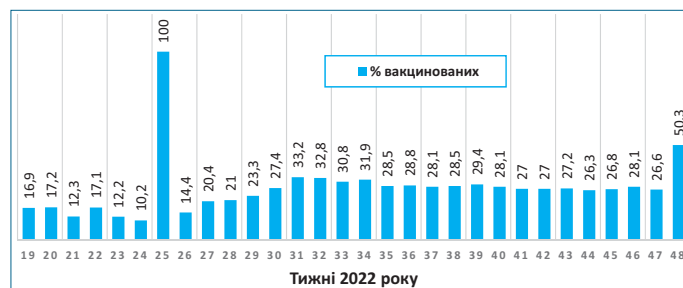


Рис. 1. Частка вакцинованих проти COVID-19 серед захворілих в Україні за тижнями 2022 р.

Середньотижнева частка вакцинованих осіб від усіх захворілих на COVID-19 по регіонах за 32 тижні 2022 р. (17–48-й тижні 2022 р.) коливалася в межах 13,45–37,7% (рис. 2) при показнику  $28,35 \pm 7,01$  (95% ДІ: 25,24–31,46) по Україні. В аналізі не враховані дані з Донецької, Луганської та Херсонської обл., більшість території яких була тимчасово окупована).

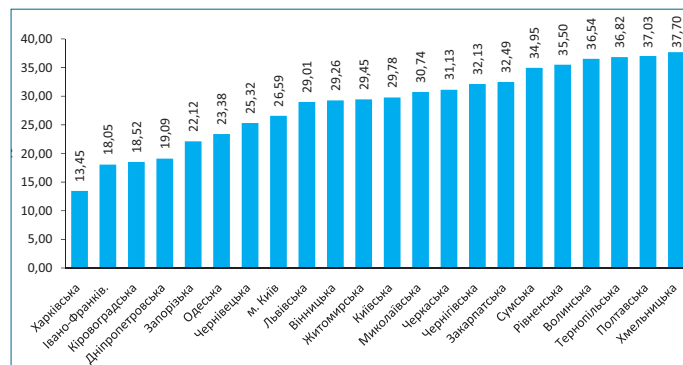


Рис. 2. Середньотижнева частка вакцинованих осіб від усіх захворілих на COVID-19 за регіонами України (17–48-й тижні 2022 р.).

У 5 областях показник відповідав рівню охоплення щепленнями в області на 23.02.2022 р., у 13 – середньотижневій частці вакцинованих осіб від усіх захворілих на COVID-19 в Україні. Лише в 4 областях цей показник мав низькі значення – у 1,9–3,4 раза нижче показника охоплення вакцинацією населення. Загалом

середньотижнева тенденція (Тсер.) приросту/спаду частки вакцинованих захворілих від загальної кількості випадків була низькою (0,07%), що свідчить про стабільність цього показника і його пряму залежність від кількості вакцинованого населення. Середньотижнева тенденція приросту/спаду числа захворілих серед вакцинованих становила 0,6%. Отже, підсумовуючи наведені дані, незважаючи на відмінність їх у декількох областях, загалом вакциновані особи становлять значну частку серед захворілих, складаючи майже третину під час останньої (5-ої) хвилі підйому захворюваності та корелюючи з кількістю випадків в цілому ( $R=1$ ) і з часткою вакцинованого населення.

Оскільки форми звітності порівняно з початком 2022 р. дещо змінилися, оцінити частку госпіталізованих серед вакцинованих і невакцинованих пацієнтів у період циркуляції варіанту Omicron вірусу SARS-CoV-2 (B.5) виявилось неможливо. Водночас кореляція між кількістю госпіталізованих та кількістю випадків серед вакцинованих загалом по Україні була прямою вираженої сили ( $R=0,97$ ). Сильний або дуже сильний зв'язок між цими показниками був характерним для 21 із 22 регіонів. Зв'язок між кількістю летальних випадків і кількістю захворілих вакцинованих також виявився високим ( $R=0,76$ ). Такі результати не дозволяють говорити про вплив вакцинації на зниження тяжкості клінічного перебігу COVID-19 в Україні в цей час.

Отже, за результатами проведеного аналізу можна стверджувати, що на тлі зниження вірулентності варіанту Omicron вірусу SARS-CoV-2, про що свідчать значно нижчі рівні госпіталізації та летальності порівняно з попередніми періодами епідемії, та його суттєвої антигенної відмінності від штаму вірусу, на основі якого були розроблені вакцини, що застосовувалися в Україні, як невакциновані, так і вакциновані особи однаково були залучені до епідемічного процесу COVID-19. Що стосується поняття популяційного імунітету щодо COVID-19, то натепер його доцільно застосовувати лише до варіанту Omicron вірусу SARS-CoV-2, і то до того часу, поки не відбудуться певні антигенні зміни цього вірусу, які дозволять йому уникати вже сформованої імунної відповіді на теперішній циркулюючий варіант вірусу SARS-CoV-2 (B.5). Що стосується подальшої стратегії вакцинації, то, як показує вже наявний досвід, вакцинні штами мусять змінюватися відповідно до набуття циркулюючими вірусами такої кількості антигенних розбіжностей, яка дозволяє їм уникати імунної відповіді, що сформувалася на попередній варіант вірусу (аналогічно, як для грипу). Відповідно для рутинної вакцинації мають застосовуватися антигенно актуальні вакцини, оптимальну періодичність якої ще необхідно дослідити.

### Висновки.

1. За літературними даними встановити чіткий показник епідеміологічної ефективності вакцинації проти COVID-19 (захворюваність серед вакцинованих порівняно із захворюваністю невакцинованих) не є можливим у зв'язку з відсутністю уніфікованого підходу до її визначення. На цей показник впливає низка факторів: антигенні властивості вірусу, вік вакцинованих, вид вакцини, кількість її доз, час, що минув після її введення, преморбідна патологія, анамнез захворювання на COVID-19 перед вакцинацією тощо. Але можна простежити тенденцію щодо значно вищих показників

епідеміологічної ефективності у період, що передував циркуляції варіанту вірусу Omicron. Під час циркуляції Omicron підвищення ефективності вакцинації спостерігалось тільки проти госпіталізації та лише після введення бустерної дози. Однак при аналізі ефективності вакцинації в попередженні госпіталізації, ускладнень, зокрема летальності, не впливає на ці показники застосування специфічної етіотропної терапії, яку в багатьох країнах призначають з перших днів діагностованого COVID-19 у групах ризику незалежно від вакцинального анамнезу.

2. При плануванні та організації кампанії масової вакцинації проти COVID-19, особливо в умовах дефіциту вакцин, як це було на початку вакцинації в Україні, для підвищення її ефективності доцільно було враховувати як основні вікові групи ризику щодо летальності, так і доступні наукові дані щодо особливостей формування специфічної імунної відповіді на природне інфікування та вакцинацію, зокрема після перенесеного COVID-19, формуючи тим самим оптимальну політику вакцинації.

3. В Україні під час 3-ої хвилі підйому захворюваності, пов'язаної переважно з варіантом Delta вірусу SARS-CoV-2 (41–52-й тижні 2021 р.), збільшення показника охоплення щепленнями проти COVID-19 не супроводжувалося зниженням рівня захворюваності, у тому числі на регіональному рівні. За цей період частка вакцинованих осіб серед захворілих зросла з 15,16% до 35,77%. Нами не встановлено позитивного впливу вакцинації на зменшення кількості госпіталізації хворих на COVID-19: частка госпіталізованих пацієнтів серед вакцинованих та невакцинованих мала близькі значення (26,8% та 25,1% відповідно). При запровадженні карантинних обмежень не враховувалось, що вакциновані особи можуть бути джерелом збудника інфекції, їм надавалися соціальні переваги в усіх сферах, із хибним акцентом на їх несприйнятливості до збудника COVID-19.

4. За 7,5 тижня 2022 р. (початок і пік 4-ої хвилі, циркуляція варіанту Omicron вірусу SARS-CoV-2 B.1.1.529) не встановлено позитивного впливу вакцинації на інтенсивність епідемічного процесу COVID-19, етіологічно пов'язаного із варіантом Omicron, про що свідчить виражений прямий кореляційний зв'язок між кількістю випадків COVID-19 і кількістю випадків серед вакцинованих ( $R=0,98$ ) та відсутність зворотного зв'язку між загальною кількістю вакцинованих і кількістю випадків COVID-19 ( $R=-0,01$ ). Ефективність вакцинації щодо попередження госпіталізації при COVID-19, етіологічно пов'язаному з варіантом Omicron, також виявилася низькою. Протягом 5 тижнів 2022 р. тенденція щодо частки госпіталізованих пацієнтів серед вакцинованих та невакцинованих захворілих на COVID-19 не змінилася у порівнянні з 3-ою хвилею (відповідно 17,1% та 16,7%).

5. Під час 5-ої хвилі підйому захворюваності (коли переважно циркулював варіант Omicron вірусу SARS-CoV-2 (B.5)), вакциновані особи становили значну частку серед захворілих, складаючи майже третину і корелюючи з кількістю випадків COVID-19 загалом ( $R=1,0$ ) і з часткою вакцинованого населення. Кореляція між кількістю госпіталізованих та кількістю випадків серед вакцинованих загалом по Україні була прямою вираженої сили ( $R=0,97$ ). Це не дозволяє говорити про



вплив вакцинації на зниження тяжкості клінічного перебігу COVID-19 в Україні в цей період.

6. Пацієнти, що відносяться до групи ризику (ЛЖВ), за даними анкетування, хворіли на COVID-19 у 4,5 раза частіше, ніж населення загалом. Хоча прихильність ЛЖВ до вакцинації була в 1,6 раза вищою, ніж серед населення, не виявлено статистично достовірної різниці щодо захворюваності вакцинованих і невакцинованих (відповідно 50,5% та 57,2%); 94,4% захворілих не потребували госпіталізації.

7. Протягом всього періоду вакцинальної кампанії проти COVID-19 в Україні (3–5-та хвили підйому захворюваності) не встановлено впливу вакцинації на зниження показників захворюваності та госпіталізації хворих на COVID-19. Популяційний імунітет щодо COVID-19 формується переважно завдяки набутому імунітету лише до варіанту Omicron вірусу SARS-CoV-2, його тривалість залежатиме від виникнення певних антигенних змін вірусу, які дозволять йому уникати вже сформованої імунної відповіді на теперішній варіант вірусу. У подальшому для рутинної вакцинації, яка при теперішньому рівні вірулентності вірусу є доцільною для груп ризику, мають застосовуватися антигенно актуальні вакцини (аналогічно, як для грипу), оптимальну періодичність якої ще необхідно дослідити.

8. Значні розбіжності між часткою вакцинованих серед захворілих по окремих регіонах України, незрозумілі одночасні різкі підйоми цього показника у всіх регіонах в окремі періоди спостереження свідчать про певні прогалини в епідеміологічному нагляді. Зазначене повинно бути ураховано, особливо при організації роботи на первинному рівні надання медичної допомоги з метою належної лабораторної діагностики всіх підозрілих випадків незалежно від вакцинального статусу пацієнта.

## Література

1. Novel coronavirus complete genome from the Wuhan outbreak now available in GenBank. NCBI Insights. – <https://ncbiinsights.ncbi.nlm.nih.gov/2020/01/13/novel-coronavirus/>
2. Coronavirus disease (COVID-19): Herd immunity, lockdowns and COVID-19 (Updated 31 December 2020) – <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/herd-immunity-lockdowns-and-covid-19>
3. Datta S, Roy A. Herd Immunity Against Coronavirus: A Review. *Recent Pat Biotechnol.* 2022 Aug 3;16(3):256–265. doi: 10.2174/187220831666220408113002. PMID: 35400332
4. Russell RS. Herd Immunity Against COVID-19: More Questions Than Answers. *Viral Immunology*, 34(4), P. 211–212. Published Online: 13 May 2021 <https://doi.org/10.1089/vim.2021.0075>
5. Nejadghaderi SA, Safiri S. The dilemma of herd immunity for COVID-19. *J Med Virol.* 2021 May;93(5):2578–2579. doi: 10.1002/jmv.26768. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33386744.
6. Kwok K. O., Lai F., Wei W. I., Wong SYS, Tang JWT. Herd immunity – estimating the level required to halt the COVID-19 epidemics in affected countries. *J Infect.* 2020 Jun;80(6):e32–e33. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.027. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32209383; PMCID: PMC7151357.
7. Kwok K. O., Lai F., Wei W. I., Wong SYS, Tang JWT. Herd immunity – estimating the level required to halt the COVID-19 epidemics in affected countries. *J Infect.* 2020; 80(6): e32–e33.
8. Рівні епідемічної небезпеки поширення COVID-19 в Україні <https://phc.org.ua/news/rivni-epidemichnoi-nebezpeki-poshirennya-covid-19-v-ukraini-23>
9. COVID-19\_operinfo <https://cloud.phc.org.ua/index.php/s/L26pPBzdq8t8yRA?path=%2F>
10. Вакцинація від коронавірусу в Україні. <https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/vaccination/ukraine/>
11. Overview of COVID-19 Vaccines. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/overview-covid-19-vaccines>.
12. EMA (COVID-19 vaccines: authorized.- <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-authorized>
13. Zheng C., Shao W., Chen X., Zhang B., Wang G., Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2022 Jan; 114:252–260. doi: 10.1016/j.ijid.2021.11.009. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34800687; PMCID: PMC8595975.
14. Lytras Th., MD, Mellou K., Gkolfinopoulou K., Gerolymatos G., Paraskevis D., Zaoutis Th., Tsioudras S., Effectiveness of COVID-19 Vaccines Against Severe Disease and Death and its Durability Over Time Against the Omicron Variant, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 9, Issue Supplement\_2, December 2022, ofac492.1571, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac492.1571>
15. Zeng B., Gao L., Zhou Q., Yu K., Sun F. Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 variants of concern: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2022 May 23;20(1):200. doi: 10.1186/s12916-022-02397-y. PMID: 35606843; PMCID: PMC9126103.
16. Effectiveness of COVID-19 Vaccines in the US: Real-World Evidence from the National COVID Cohort Collaborative. / Yuanyuan Fu, Kaipeng Wu et al. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4287470> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4287470>
17. Protection against omicron (B.1.1.529) BA.2 reinfection conferred by primary omicron BA.1 or pre-omicron SARS-CoV-2 infection among health-care workers with and without mRNA vaccination: a test-negative case-control study / Carazo S., Skowronski, DM., Brisson M. et al., – *The Lancet Infectious Diseases* Vol 23 January 2023. P.45–55. [www.thelancet.com/infection](http://www.thelancet.com/infection)
18. SARS-CoV-2 Infection, Hospitalization, and Death in Vaccinated and Infected Individuals by Age Groups in Indiana 2021–2022 / Tu W., Zhang P., Roberts A. et al. / *AJPH.* Vol. 113 Issue 1. Published Online: December 14, 2022. <https://ajph.aphapublications.org/doi/10.2105/AJPH.2022.307112>
19. Single-dose of BBV-152 and AZD1222 increases antibodies against spike glycoprotein among healthcare workers recovered from SARS-CoV-2 infection. / Parai D, Choudhary HR, Dash GC et al. *Travel Med Infect Dis.* 2021 Nov–Dec;44:102170. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.102170. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34653614
20. Binding and Neutralization Antibody Titers After a Single Vaccine Dose in Health Care Workers Newly Infected With SARS-CoV-2 / Saadat S, Rikhtegaran Tehrani Z, Logue J, et al. *JAMA.* 2021;325(14):1467–1469. doi:10.1001/jama.2021.3341
21. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection / Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM et al. *Science.* 2021 Jan 6: eabf4063. doi: 10.1126/science.abf4063. Online ahead of print. PMID: 33408181
22. Дорожня карта з впровадження вакцини від гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, і проведення масової вакцинації у відповідь на пандемію COVID-19 в Україні у 2021–2022 роках. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v3018282–20#Text>
23. Про затвердження Національного плану вакцинопрофілактики гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, на період до 31 грудня 2022 року. Розпорядження КМУ від 12.04.2021 № 340-р ([rada.gov.ua](http://rada.gov.ua))
24. WHO SAGE Roadmap for prioritizing uses of COVID-19 vaccines <https://www.who.int/publications/m/item/who-sage-roadmap-for-prioritizing-uses-of-covid-19-vaccines-in-the-context-of-limited-supply>
25. Discussion Draft of the Preliminary Framework for Equitable Allocation of COVID-19 Vaccine <https://www.nap.edu/resource/25917/25914.pdf>
26. Krammer F., Srivastava K., Simon V. Robust spike antibody responses and increased reactogenicity in seropositive individuals after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccin <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.29.21250653v1.full-text>
27. Все про вакцинацію від COVID-19 в Україні. <https://vaccination.covid19.gov.ua/>
28. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Outbreak at a College With High Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Bart SM, Curtiss ChC, Earnest R. et al. *Vaccination Coverage-Connecticut*, August 2021–September 2021, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 75, Issue Supplement\_2, 1 October 2022, P. 243–250, <https://doi.org/10.1093/cid/ciac422>.

## ЗМІНИ ЧУТЛИВОСТІ ДО АНТИБІОТИКІВ У ШТАМІВ БАКТЕРІЙ ПРИ ЇХ СУМІСНОМУ КУЛЬТИВУВАННІ З КУЛЬТУРАМИ КЛІТИН ЛЮДИНИ ТА ТВАРИН

<sup>1</sup>Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України, м. Київ, Україна

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

**А**утомікрофлора постійно підтримує біологічну рівновагу макроорганізму, але стреси, інфекції, нерациональна антибіотикотерапія, екологічні негаразди можуть змінювати її вплив. Для корекції порушень нормофлори здавна використовують препарати-пробіотики, які містять штами представників нормофлори. Проте процес взаємодії представників аутомікрофлори та пробіотичних штамів при корекції порушень нормофлори недостатньо вивчено. В роботі представлено результати визначення чутливості штамів ентерококів, виділених з препарату-пробіотика, та клебсієл, ізольованих від людини, при сумісному культивуванні їх у культурах клітин, які слугували моделлю макроорганізму. Встановлено, що після сумісного культивування штаму *Klebsiella pneumoniae* з резистентним пробіотичним штамом *Enterococcus faecium* у культурі клітин штаму *Klebsiella pneumoniae* з чутливого став резистентним до амікацину; щодо меропенему та цефтазидиму штаму *Klebsiella pneumoniae* став із чутливого помірно стійким. Така реверсія може вказувати на наявність плазмідної резистентності штаму *Klebsiella pneumoniae*, яка з'явилася після сумісного культивування з резистентним пробіотичним штамом у культурі клітин.

**Ключові слова:** антибіотики, культури клітин, ентерококи, клебсієли, резистентність.

D. P. Yegorov<sup>1</sup>, C. L. Rybalko<sup>2</sup>, S. M. Grigor'eva<sup>2</sup>, D. B. Starosila<sup>2</sup>, V. P. Shirobokov<sup>1</sup>

## CHANGES IN SENSITIVITY TO ANTIBIOTICS IN BACTERIAL STRAINS DURING THEIR CO-CULTIVATION WITH HUMAN AND ANIMAL CELL CULTURES

<sup>1</sup>O. O. Bogomolets National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>SI "The L. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

**А**utomicroflora constantly supports the biological balance of the macroorganism, but stress, infections, irrational antibiotic therapy, and environmental disturbances can disrupt its effect. Probiotic preparations, which contain strains of representatives of the normal flora, have long been used to correct violations of the normal flora. However, the process of interaction between representatives of the automicroflora and probiotic strains in the correction of violations of the normal flora has not been sufficiently studied. The paper presents the results of determining the sensitivity of strains of enterococci isolated from the probiotic preparation and *Klebsiella* isolated from humans, when they are co-cultivated in cell cultures that served as a model macroorganism. It was established that after the co-cultivation of the strain of *Klebsiella pneumoniae* with the resistant probiotic strain of *Enterococcus faecium* in cell culture, the strain of *Klebsiella pneumoniae* became resistant to amikacin from being sensitive; in relation to meropenem and ceftazidime, the strain of *Klebsiella pneumoniae* became moderately resistant from sensitive. Such reversion may indicate the presence of plasmid resistance of the *Klebsiella pneumoniae* strain, which appeared after co-cultivation with a resistant probiotic strain in cell culture.

**Key words:** antibiotics, cell cultures, enterococci, *Klebsiella*, resistance.

**Актуальність.** Одним із критеріїв оцінки пробіотиків є властивість їх антибіотикорезистентності, яка повинна бути характеристикою відбору перспективних для виробничої технології штамів. Але ці властивості здатні до значного варіювання, наприклад, може відбуватися їх втрата при технологічних пасажах або може бути присутня так звана надбана резистентність (плазмідна). Плазмідна резистентність зумовлена присутністю R-плазмід та може виникати при антибіотикотерапії, хімотерапії, променевої терапії макроорганізму. Присутність у мікроорганізмах рухливих елементів (транспозонів) дозволяє здійснити перенесення генів антибіотикорезистентності не тільки серед близьких видів бактерій, але й серед видів, що таксономічно віддалені один від одного.

Для з'ясування природної чутливості штамів ентерококів, виділених із препарату-пробіотика, та клібсієл, ізольованих від людини, використовували спосіб визначення чутливості бактерій та грибів до антибіотиків при культивуванні їх в клітинах людини і тварин [1, 2].

У клініко-діагностичних лабораторіях МОЗ України використовується стандартний диско-дифузійний метод визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків. Однак відомо, що при взаємодії мікробних клітин із клітинами макроорганізму змінюються адгезивні властивості бактерій, що веде до зміни чутливості у бактерій. Феномен реверсії чутливості до антибіотиків вперше було виявлено у молочнокислих бактерій при їх взаємодії з лімфобластоїдними клітинами людини.

**Метою досліджень** було визначення природної чутливості штамів ентерококів, виділених з препарату-пробіотика, та клібсієл, ізольованих від людини, при культивуванні їх у культурах клітин.

**Матеріали та методи.** Штами мікроорганізмів: штам *Enterococcus faecium*, виділений з «лінексу»; штам *Klebsiella pneumoniae*, виділений з біоматеріалу – вміст товстого кишечника здорової дитини. Культури клітин: HEp-2 – клітинна лінія пухлини людини; BHK – клітини нирки сірійського хом'яка; MDCK – клітини нирки собаки; RK-13 – клітини нирки кролика. Середовище RPMI-1640 для вирощування культур клітин без додавання антибіотиків. Поживні середовища для вирощування ентерококів і ентеробактерій та визначення антибіотикочутливості: ентерококагар, агар Ендо, агар Мюлера-Хінтона. Диски з антибіотиками виробництва Himedia, Індія та «Аспект» (Україна), зареєстровані в Україні: аміноглікозиди; цефалоспорины; макроліди; фторхінолони; ванкоміцин, лінезолід, амоксицилін, тайгециклін. Для дослідження використовували диско-дифузійний метод. Чутливість до антибіотиків вивчали перед культивуванням (вихідна) та після культивування в культурах клітин. Контроль здійснювали стандартними тест-культурами: *Escherichia coli* 25922, *S. aureus* ATCC 25923 і *P. aeruginosa* ATCC 27853. Враховуючи діаметр зони затримки росту досліджуваних бактерій навкруги дисків з антибіотиками, вивчені штамми були поділені на три групи: чутливі – S; стійкі – R, помірно стійкі або помірно чутливі – I.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Досліджуваний штам *Enterococcus faecium* попередньо культивували на ентерококагарі, відбирали та відсівали ізольовану колонію на простий поживний агар у пробірці. Вирощену через 24 години інкубування

в термостаті при температурі +37 °C культуру використовували для вивчення її чутливості до антибіотиків. Суспензію клітин досліджуваних бактерій (в концентрації 0,5 ОД) засівали на середовище Мюлера-Хінтона, накладали диски з антибіотиками. Вимірювання зон затримки росту здійснювали через 18–24 години за допомогою штангель-циркуля.

Отримані результати чутливості *Enterococcus faecium* («лінекс») до антибіотиків надано в таблиці 1.

<i>Enterococcus faecium</i>	Назва антибіотиків	Затримка росту в мм
S	ванкоміцин 17	28
S	лінезолід 23	28–30
I	ципрофлоксацин 21	19–20
R	цефтазидим	0
R	цефуроксим	0
R	амоксицилін	0
R	бензилпеніцилін	0
R	оксацилін	0
R	лінкоміцин	12
R	кліндаміцин	14
R	гентаміцин	10
R	цефтріаксон	0
R	цефепім	0
R	амікацин	11
S	тайгециклін	28
S	фурамаг	20
R	азитроміцин	15
R	левофлоксацин	14

R – стійкий; S – чутливий; I – помірно стійкий

Досліджуваний штам *Enterococcus faecium* виявився стійким до 13 антибіотиків: цефалоспоринів 3-го покоління: цефтазидиму, цефуроксиму, цефтріаксону; 4-го покоління – цефепіму; також до амоксициліну, бензилпеніциліну, оксациліну, лінкоміцину, кліндаміцину; аміноглікозидів 2-го та 3-го покоління: гентаміцину та амікацину; до макроліду – азитроміцину. Чутливість була виявлена до ванкоміцину, лінезоліду, тайгецикліну та фурамагу. Щодо двох різних фторхінолонів *Enterococcus faecium* виявився помірно стійким до ципрофлоксацину та стійким до левофлоксацину.

Для внесення в культури клітин використовували чисту бактеріальну культуру *Enterococcus faecium*, ізольовану з ентерококагару та попередньо вирощену на щільному поживному агарі в пробірці. Далі штам *Enterococcus faecium* вирощували в культивованих одношарових клітинних лініях протягом 24 годин. Для цього 1 см<sup>3</sup> суспензії мікроорганізмів (у концентрації 1,0×10<sup>8</sup> КУО/мл–0,5 ОД за стандартом Мак-Фарланда) вносили в культури клітин та культивували в середовищі RPMI-1640 без додавання сироватки та антибіотиків в термостаті при температурі +37 °C. Як контроль використовували виготовлену суспензію мікроорганізмів (в концентрації 0,5 ОД за стандартом Мак-Фарланда)

У таблиці 2 наведено результати дослідження чутливості *Enterococcus faecium* після пасажу через культури клітин.

# Оригінальні дослідження

**Таблиця 2. Чутливість *Enterococcus faecium* після пасажу через культури клітин**

	Ванко-міцин	Ліне-золід	Ципро-флоксацин	Цефта-зидим	Цефу-роксим	Амокси-цилін
<b>Зони затримки росту в мм</b>						
HEp-2	30	34	25	0	0	0
BHK	28	30	22	0	0	0
MDCK	30	34	26	0	0	0
RK-13	30	36	25	0	0	0

У таблиці 2 вказано зони затримки росту після пасажу через культури клітин.

Після культивування знову ізолювали методом висіву на ентерококагар штам *E. faecium* та вивчали, чи змінилися показники чутливості до антибактеріальних препаратів.

У таблиці 3 наведено результати дослідження порівняння чутливості *E. faecium* до та після пасажу через культури клітин.

**Таблиця 3. Порівняння чутливості *E. faecium* до та після пасажу через культури клітин**

	Ванко-міцин	Ліне-золід	Ципро-флоксацин	Цефта-зидим	Цефу-роксим	Амокси-цилін
<b>Зони затримки росту в мм <i>E. faecium</i> до пасажу</b>						
	28	28–30	19–20	0	0	0
<b>Зони затримки росту в мм <i>E. faecium</i> після пасажу</b>						
HEp-2	30	34	25	0	0	0
BHK	28	30	22	0	0	0
MDCK	30	34	26	0	0	0
RK-13	30	36	25	0	0	0

Як впливає з таблиці 3, зони затримки росту *E. faecium* після пасажу через культуру клітин HEp-2 збільшилася на 2 мм щодо ванкоміцину, на 4–6 мм щодо лінезоліду, на 5–6 мм щодо ципрофлоксацину (від I до S). До таких антибіотиків, як цефтазидим, цефуроксим та амоксицилін *E. faecium* залишився стабільно резистентним. Після пасажу через культуру клітин BHK показники, що досліджувалися, практично не змінилися, за винятком чутливості до ципрофлоксацину, яка збільшилася на 2 мм. У такий спосіб з помірно чутливого *E. faecium* став чутливим (від I до S).

Після пасажу через культури клітин MDCK та RK-13 відмічено також зростання діаметрів зони затримки росту *E. faecium* на 2 мм до ванкоміцину, на 4–6–8 мм до лінезоліду, на 6–7 мм до ципрофлоксацину (від I до S); до цефтазидиму, цефуроксиму та амоксициліну *E. faecium* залишився стабільно резистентним також.

Наступним етапом досліджень було приготування суміші мікроорганізмів різних родів: клебсієл (грамнегативні) та ентерококів (грампозитивні). Для цього штам *Klebsiella pneumoniae* попередньо вирощували на агарі Ендо, штам *E. faecium* на ентерококагарі. Пересівали ізольовані колонії на щільний поживний агар, після вирощування на ньому протягом 24 годин використовували для приготування суспензій мікроорганізмів. Суспензію клітин бактерій, які досліджувались (в концентрації 0,5 ОД за стандартом Мак-Фарланда), в рівних кількостях змішували в пробірці та по 1 см<sup>3</sup> суспензії суміші мікроорганізмів додавали до культур клітин та культивували в середовищі RPMI-1640 без додавання антибіотиків в термостаті при температурі ±37 °C. Через 24 години інкубування отримували куль-

туральну рідину та вивчали її чутливість до антибактеріальних препаратів диско-дифузійним методом.

В таблиці 4 наведено результати порівняння чутливості до α/β суспензій штаму *Klebsiella pneumoniae* до пасажу та суміші штамів *Klebsiella pneumoniae* та *Enterococcus faecium* після пасажу через культуру клітин.

**Таблиця 4. Чутливість суспензії штаму *Klebsiella pneumoniae* до пасажу та суміші штамів: *Klebsiella pneumoniae* та *Enterococcus faecium* після пасажу через культуру клітин**

		Амі-ка-цин	Цеф-тази-дим	Цеф-тріак-сон	Це-фепім	Ципро-флоксацин	Ме-ро-пен-ем	Ті-га-цил
<b>Зони затримки росту в мм</b>								
Klebsiella pneumoniae до пасажу		23	30	32	34	30	28	12
1	HEp-2	23	28	29–30	30	28	24	19
2	BHK	22	29	29	30	25	22	19
3	MDCK	24	29	32	32	30	22	19
4	RK-13	22	28	29	34	30	22	19
<b>Колонії другої зони</b>								
1	HEp-2	20 3 мм	щіль-но до диска	20 9 мм	щіль-но до диска	28	щіль-но до диска	19
2	BHK	щіль-но до диска	18 11 мм	22 4–6 мм	20 10 мм	20 5 мм	12 10 мм	19
3	MDCK	20 4 мм	щіль-но до диска	щіль-но до диска	щіль-но до диска	30	щіль-но до диска	19
4	RK-13	щіль-но до диска	15 та щіль-но до диска	24	21	23	щіль-но до диска	19

Як впливає з таблиці 4, після пасажу спостерігалось розділення зон затримки росту на дві зони. В зоні затримки росту при дослідженні методом мікроскопії за Грамом визначали наявність грампозитивних диплококів та грамнегативних паличок.

Було проведено розділення суміші *Klebsiella pneumoniae* та *Enterococcus faecium* методом висіву на різні середовища: Ендо та ентерококагар. Було ізольовано штам *Klebsiella pneumoniae*, виділено із суміші з ентерококом з середовища Ендо та визначено його чутливість до антибіотиків.

В таблиці 5 наведено дані порівняння чутливості чистої культури *Klebsiella pneumoniae* до α/β до та після пасажу через культури клітин.

**Таблиця 5. Порівняння чутливості чистої культури *Klebsiella pneumoniae* до α/β до та після пасажу через культури клітин**

Амікацин		Цефта-зидим		Цефтріаксон		Цефепім		Ципро-флоксацин		Меропенем		Тігацил	
<b>Зони затримки росту в мм</b>													
до	після	до	після	до	після	до	після	до	після	до	після	до	після
23	12	30	15	32	25	34	20	30	27	28	14	12	19
<b>Різнитця</b>													
9		15		7		14		3		14		+7	

Як видно на таблиці 5, зони затримки росту *Klebsiella pneumoniae* навкруги дисків з антибіотиками після пасажу через культури клітин значно зменшилися. Зі штаму, чутливого до антибіотика амікацину, штам *Klebsiella pneumoniae*, що досліджувався, набув резистентності. Стосовно меропенему та цефтазидиму штам *Klebsiella pneumoniae* став помірно стійким з чутливого. Зони затримки росту навколо цефтріаксону, цефепіму та ципрофлоксацину також зменшилися на 5 мм, 12 мм, 8 мм, тобто штам залишився чутливим до вищевказаних препаратів. Чутливість штаму *Klebsiella pneumoniae* до тігацилу після пасажу не змінилася.

Паралельно з цим дослідженням вивчалась чутливість до антибіотиків у штаму *Klebsiella pneumoniae*, який було проведено через культури клітин як монокультуру. Отримані дані чутливості *Klebsiella pneumoniae* до та після пасажу через культури клітин наведено в таблицях 6 та 7.

**Таблиця 6. Чутливість *Klebsiella pneumoniae* до а/б до пасажу через культури клітин та після**

	Амі-кацин	Цефтазидим	Цефтріаксон	Цефепім	Ципрофлоксацин	Меропенем	Тігацил
<b>Зони затримки росту в мм</b>							
	23	30	32	34	30	28	12
HEp-2	21	30	29		28	26	19
BHK	24	32	32		29	26	19
MDCK	24	30	30		29	24	19
RK-13	22	32	30	34	29	25	19

**Таблиця 7. Різниця в чутливості штаму *Klebsiella pneumoniae* після пасажу через культури клітин**

	Амі-кацин	Цефтазидим	Цефтріаксон	Цефепім	Ципрофлоксацин	Меропенем	Тігацил
<b>Зони затримки росту в мм різниця до та після пасажу</b>							
HEp-2	-2	0	-3	-	-2	-2	+7
BHK	+1	+2	0	-	-1	-2	+7
MDCK	+1	0	-2	-	-1	-4	+7
RK-13	-1	+2	-2	0	-1	-3	+7

З даних таблиці 7 з'ясовується, що до всіх антибіотиків, які використовувались в дослідженнях, відбулися незначні зміни чутливості штаму *Klebsiella pneumoniae*, що віддзеркалювалося як скорочення або збільшення зон затримки росту на 3–4 мм. Тобто штам залишився чутливим до вищевказаних препаратів. При цьому зона затримки росту штаму *Klebsiella pneumoniae* до тігацилу після пасажу збільшилася на 7 мм, чутливість залишилася.

Було проведено моніторинг змін чутливості до антибіотиків у пробіотичного штаму ентерококу, клінічного штаму клебсієл та їх суміші до та після їх пасажів через культури клітин. Зазначено, що після сумісного пасажу клінічного штаму клебсієл з пробіотичним штамом ентерококу, досліджуваний штам *Klebsiella pneumoniae* перетворився з чутливого на резистентний щодо антибіотика амікацину; стосовно меропенему та цефтазидиму штам *Klebsiella pneumoniae* став помірно стійким із чутливого.

Щодо монокультури клінічного штаму клебсієл змін чутливості на резистентність виявлено не було. Така трансформація може вказувати на наявність плазмідної резистентності штаму *Klebsiella pneumoniae*, яка з'явилася після сумісного культивування з резистентним пробіотичним штамом у культурі клітин. Відновлення чутливості у

клінічного штаму клебсієл спостерігалось через декілька пасажів на поживних середовищах, які містили кров.

Отже, при конструюванні пробіотиків, щоб не призвести до мікроекологічних порушень мікробіоценозів людини та тварин, доцільно вибирати штами з резистентністю, яка не зумовлена плазмідним фактором. Для цього можна використовувати методику пасажів через культури клітин, що слугуватиме моделлю взаємодії штамів мікроорганізмів між собою у макроорганізмі.

## Висновки

1. Для запобігання мікроекологічних порушень мікробіоценозів людини та тварин при конструюванні пробіотиків доцільно використовувати методику пасажів через культури клітин для виявлення штамів з набутою резистентністю.

2. За рахунок культивування в перещеплюваних культурах клітин людини і тварин, визначення чутливості клінічних штамів бактерій до антибіотиків найбільш ефективно, бо дозволяє виявити ті антибіотики, які не призводять до зміни чутливості мікроорганізмів.

## Література

- Rybalko S. L., Pokas Ye. V., Deyev V. A., Liaskovski T. M., Furzikova T. M., Ivanskaya N.V. et al. Antibiotic resistance changes in strains of bacteria and yeast-like fungi following their growth in established cell lines of human and animal origin. ISSN 0233-7657. Біополімери і клітина. 2006. Т. 22. № 5.
- Рыбалко С. Л., Лясковский Т. М., Подгорский В. С., Гармашева И. Л., Коваленко Н. К. Реверсия антибиотикочувствительности молочнокислых бактерий в перевиваемых культурах лимфобластоидных клеток человека. Микробиологический журнал. 2006. Т. 68. №6. 43–51 с.
- Рыбалко С. Л., Покас О. В., Деев В. А., Лясковский Т. М., Дядюк С. Т., Саенко В. Ф. Спосіб зміни антибіотикорезистентності ентеробактерій на антибіотикочутливість. Патент України на корисну модель № 20587 від 15.01.2007 р.
- Anvar H., van Biesen M., Dasgupta K. Interaction of biofilm bacteria with antibiotics in a novel in vitro chemostat system. Antimicrob. Agents Chemother. 1989. 33. P. 1824–1826.
- Anvar H., Costerton J. W. Effective use of antibiotics in the treatment of biofilm-associated infections. ASM News. 1992. 58. P. 665–668.
- Gilbert P., Collier J., Brown M. R. Influence of growth rate on susceptibility to antimicrobial agents: biofilms, cell cycle, dormancy, and stringent response. Antimicrob. Agents Chemother. 1990. 34. P. 1865–1868.
- Costerton J., Cheng K.-J., Geesey G. G., Anvar H. Bacterial biofilms in nature and disease. Ann. Rev. Microbiol. 1987. 41. P. 435–464.
- Gilbert P. Attachment and biofilm formation: the critical event in microbial pathogenesis. J. Pharm. Pharmacol. 1997. 49. suppl. 4. P. 8.
- Голубев Д. Б., Соминина А. А., Медведева М. Н. Руководство по применению клеточных культур в вирусологии. Ленинград: Медицина. 1976. 54 с.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eleventh informational supplement. New York., 2001. Vol. 2. P. 79.
- Серия технических докладов ВОЗ (критерии для интерпретации результатов испытаний, основанные на методе Бауэр-Кирби). Женева. 1984. N 673. 147–169 с.
- Onveji C. O., Nicolau D. P., Nightingale C., Bow L. Interferon-gamma effects on activities of gentamicin and vancomycin against *Enterococcus faecalis* resistant to the drugs: an in vitro study with human neutrophils. Int. J. Antimicrob. Agents. 1999. П. P. 31–37.
- Ouadrhiri Y., Scoreaux B., Sibille Y., Tulkens P.M. Mechanism of the intracellular killing and modulation of antibiotic susceptibility of *Listeria monocytogenes* in THP-1 macrophages activated by gamma-interferon. Antimicrob. Agents Chemother. 1999. 43. P. 1242–1251.
- Difco Manual Dehydrated culture media and reagents for microbiology: Tenth edition.—Detroit, 1994. P. 844–850. УДК 616.002.828: [577.181.5+62-581/584] +57.017.4.
- Жалко-Титаренко В. П., Бондаренко В. Н., Григорьев А. В. Динамика взаимодействия шигелл с эпителием в процессе заражения. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1986. № 4, 21–24 с.

# ПАНДЕМІЯ COVID-19 ТА НЕІНФЕКЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЯК МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА ПРОБЛЕМА ПСИХО-СОМАТИЧНОГО І СОЦІАЛЬНОГО БЛАГОПОЛУЧЧЯ СУСПІЛЬСТВА, УСКЛАДНЕНА ВІЙНОЮ В УКРАЇНІ

*Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М. Д. Стражеска НАМН України»*

**П**роаналізовано негативний вплив пандемії COVID-19 на перебіг хронічних неінфекційних захворювань, зокрема, хвороб системи кровообігу, основні показники захворюваності та смертності. Розглянуто постковідний синдром, простежено ускладнення в умовах війни.

**Об'єкт і методи дослідження:** офіційні статистичні дані МОЗ, ЦГЗ, ВООЗ, застосовано бібліографічний, інформаційно-аналітичний, статистичний методи аналізу.

**Ключові слова:** пандемія COVID-19, хвороби системи кровообігу, захворюваність, смертність, поширеність, постковідний синдром.

V. M. Kornatsky, V. A. Handziuk

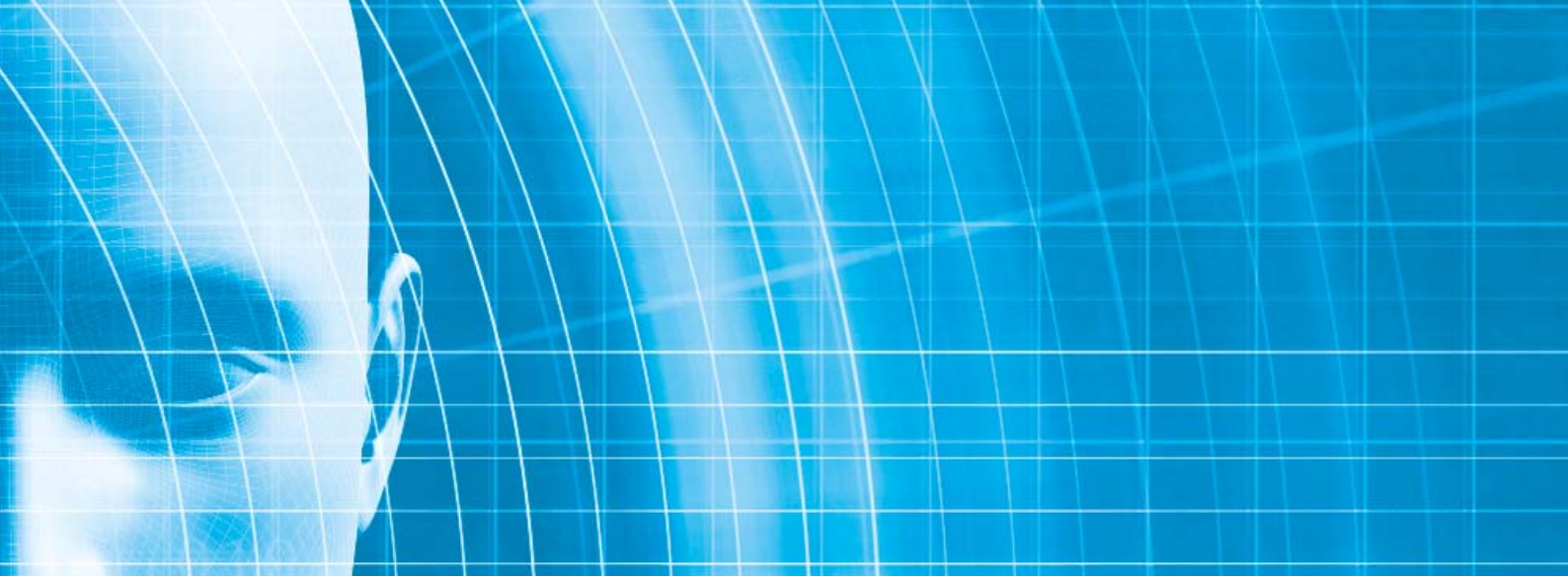
# THE COVID-19 PANDEMIC AND NON-INFECTIOUS DISEASES AS A MEDICAL AND SOCIAL PROBLEM OF THE PSYCHO-SOMATIC AND SOCIAL WELL-BEING OF THE POPULATION, COMPLICATED BY THE WAR IN UKRAINE

*State Institution "National Scientific Center "The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"*

**T**he negative impact of the COVID-19 pandemic on the course of chronic non-infectious diseases in particular diseases of the circulatory system, the main indicators of morbidity and mortality were analyzed. Post-war syndrome was considered, complications associated with the war conditions were analyzed.

**Object and methods of research:** official statistical data of the Ministry of Health, Public Health Central of Ukraine, WHO, bibliographic, information-analytical, statistical methods of analysis are applied.

**Key words:** COVID-19 pandemic, diseases of the circulatory system, morbidity, mortality, prevalence, post-COVID syndrome.



**В**есвітня пандемія гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2 (надалі – COVID-19), та її наслідки стали одними із найсерйозніших викликів людству за останні сімдесят років. Адже кількість померлих від цієї хвороби є найбільшою втратою людського потенціалу від часів Другої світової війни. Ці втрати перевищили навіть число загиблих під час війни у В'єтнамі (1955–1975), Корейської війни (1950–1953) та геноциду в Камбоджі (1975–1979). Станом на 12 грудня 2021 р. у світі на цю хворобу захворіло – 270 161 252 особи, а ще 5 320 609 осіб – померло.

Пандемія стала проблемою для системи охорони здоров'я багатьох країн і спричинила серйозні збої у наданні медичної допомоги. Насамперед це стосується людей, які хворіють на неінфекційні захворювання і потребують постійного медичного догляду. До пандемії COVID-19 неінфекційні захворювання (надалі – НІЗ) були на першому місці серед причин смертності у світі та в Україні. Попри COVID-19, вони й досі утримують цю позицію.

Карантин, ізоляція та соціальне дистанціювання призвели до появи та поширення нездорового харчування, малорухливого способу життя, вживання алкоголю та куріння, тобто основних факторів ризику виникнення неінфекційних захворювань: цукрового діабету, серцево-судинних захворювань, онкологічних, хронічних респіраторних захворювань та психічних розладів.

Серцево-судинні захворювання – найпоширеніша супутня патологія серед хворих на COVID-19. Пацієнти із кардіоміопатією, ішемічною хворобою серця, артеріальною гіпертензією, серцевою недостатністю мають важчий перебіг хвороби і вищий рівень смертності. Цитокіновий шторм (неконтрольоване збільшене виділення речовин, які провокують запалення, стимулює імунні клітини атакувати власний організм) під час COVID-19 викликає пряме пошкодження міокарда та призводить до тромбоутворення. Навіть пацієнти з легкою формою COVID-19, які не були госпіталізовані, зазнають ураження серцево-судинної системи та мають супутні ускладнення.

Повномасштабна війна змінила життя людей. Багато хто опинився в тяжких життєвих обставинах, стресових умовах, зумовлених втратою близьких людей, перебуванням під постійними бомбардуваннями, евакуацією та переміщенням далеко від дому. Неконтрольований стрес призводить до втрати здоров'я та підвищення ризику виникнення НІЗ.

На ситуацію в царині смертності населення (як в Україні, так і у всьому світі) суттєво вплинула пандемія COVID-19. Навіть через понад два роки після 11 березня 2020 р., коли ВООЗ охарактеризувала COVID-19 як надзвичайну ситуацію в галузі охорони здоров'я, що викликала міжнародне занепокоєння, COVID-19 продовжує залишатися глобальною загрозою для здоров'я.

Останніми роками НІЗ перебувають в центрі уваги вчених та практикуючих лікарів усього світу. Для України ця проблема має першочергове значення у зв'язку з великою поширеністю НІЗ і високою частотою інвалідизації та смертності внаслідок цих захворювань.

Серцево-судинні захворювання (переважно ішемічна хвороба серця та інсульт) є основними причинами смертності й одними з основних факторів інвалідності в усьому світі. Такі висновки отримані з дослідження Глобального тягаря хвороб (GBD – Global Burden of Disease) за 2019 рік [1].

Вага серцево-судинних захворювань продовжує зростати протягом десятиліть майже в усіх країнах із середнім і низьким рівнем доходу. Викликає тривогу і той факт, що стандартизований за віком показник почав зростати в деяких країнах із високим рівнем доходу, де раніше він знижувався.

Виявлення випадків серцево-судинних захворювань майже подвоїлося з 271 млн в 1990 р. до 523 мільйонів у 2019 р., а кількість смертей від них неухильно збільшувалася з 12,1 млн в 1990 р. до 18,6 млн у 2019 році [2].

НІЗ в Україні є причиною понад 80% втрачених років потенційного життя через передчасну смертність та інвалідність, а також близько 90% всіх смертей з високим рівнем передчасної смертності, особливо від серцево-судинних захворювань.

У національному масштабі смертність від серцево-судинних захворювань за останні 29 років зросла майже на 8%: до 449 376 у 2019 р., що склало 64,3% від загальної кількості смертей, тоді як у 1990 р. зафіксовано 350 605 смертей від серцево-судинних захворювань – 56,5% відповідно.

Особливу увагу ООН і ВООЗ звертають на профілактику і боротьбу з НІЗ, які досягнуті успіхами на глобальному і національному рівнях у забезпеченні заходів захисту від передчасної смерті, спричиненої серцевими, легенежими, онкологічними хворобами, діабетом.

Згідно з прогнозами United Nations Development Programme, через пандемію COVID-19 уперше за ос-

танні 30 років розпочалася деградація глобального людського потенціалу – сукупного показника здоров'я, освіти і доходу. Вагому роль у цьому зіграли, крім COVID-19, й неінфекційні захворювання, найважливіші з-поміж яких хвороби системи кровообігу (ХСК). З останніми ситуація стала тривожною ще до пандемії COVID-19. Коронавірус, звісно ж, ускладнив становище: визнається, що сьогодні панує не просто пандемія COVID-19, а синдемія, тобто одночасне поширення інфекційної патології та неінфекційних захворювань [3].

ВООЗ оприлюднила дані щодо взаємозв'язку COVID-19 і НІЗ:

- пандемія ускладнила діагностику, лікування, реабілітацію та надання паліативної допомоги людям, що страждають на НІЗ;

- НІЗ та фактори ризику їх виникнення (метаболічні, поведінкові та екологічні) пов'язані з вищою чутливістю до SARS-CoV-2, вищим ризиком тяжкого перебігу захворювання і смерті;

- пандемія та протиепідемічні заходи, передусім самоізоляція, посилили вплив на людей з такими поведінковими факторами, як низький рівень фізичної активності, нездорове харчування, зловживання алкоголем;

- є висока ймовірність зростання навантаження на служби охорони здоров'я після відновлення їхньої роботи в «допандемічному» обсязі через появу серцево-судинних хвороб в осіб, які перехворіли на COVID-19;

- фоксування уваги і концентрація фінансових та людських ресурсів на пандемії ускладнили профілактику усіх НІЗ, і насамперед – серцево-судинних захворювань (ССЗ).

За останній час в системі охорони громадського здоров'я є суттєві успіхи, а також прогрес на шляху досягнення глобальних цілей розвитку, але пандемія COVID-19, яка забирає тисячі життів, порушує звичний побут людей, може значно нашкодити.

Згідно з новими оцінками ВООЗ, кількість смертей, прямо чи опосередковано пов'язаних з пандемією COVID-19 (надлишкова смертність), з 1 січня 2020 р. до 1 січня 2022 р. склала приблизно 14,9 млн (від 13,3 млн до 16,6 млн). Під терміном «надлишкова смертність» розуміється різниця між кількістю смертей, зареєстрованих у світі в 2020–2021 рр., і кількістю летальних випадків, які можна було б очікувати, якби пандемії не було.

При цьому 84% надлишкових смертей за час, коли SARS-CoV-2 був найбільш активний, припадає на країни Південно-Східної Азії, Європи і Америки. Найбільше число смертей зареєстровано у 10 країнах. Частіше від COVID-19 і його наслідків вмирали чоловіки – 57% смертей; 43% летальних випадків зареєстровано серед жінок.

Згідно з даними ВООЗ, від початку пандемії у світі виявлено 512 607 587 випадків інфікування SARS-CoV-2. Найбільша кількість заражень зареєстрована у США – майже 81 млн осіб. Далі Індія (понад 43 млн) і Бразилія (понад 30 млн хворих). Смертей також найбільше у США – від COVID-19 і ускладнень, ним спровокованих, там загинуло майже мільйон осіб.

Станом на середину травня 2022 р., у Європейському регіоні ВООЗ зафіксовано понад 2 млн випадків смерті від наслідків COVID-19; кількість заражень досягла 218 мільйонів.

Після нового підйому у першій половині березня пандемія COVID-19 у Європі пішла на спад, а за першу половину травня кількість захворілих і померлих знизилась на 26% і 24% відповідно. Водночас у всіх країнах Європи продовжується поступове зняття антикоронавірусних обмежень [1].

На сьогодні тривалість життя і рівень здоров'я населення різних країн світу зросли. На жаль, темпи приросту недостатні для досягнення мети щодо стійкого розвитку, а COVID-19 призведе до ще більшого їх уповільнення. Пандемія висвітила гостру необхідність спрямувати фінансування в країнах на зміцнення систем охорони здоров'я і первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД), які найкраще справляються із справами таких хвороб, як COVID-19, та багатьма іншими загрозами для здоров'я, з якими люди зустрічаються щоденно. Система охорони здоров'я (ОЗ) і безпека в ній – це різні сторони одного цілого.

У 2021 р. Україна посіла 99 рейтингове місце з індексом здоров'я (Health Care Index 2021) 0,72 у загальній оцінці медицини в світі. Низький рівень рейтингу зумовлений як проблемами діяльності системи охорони здоров'я, доступності та якості медичної допомоги, так і показниками здоров'я.

Зокрема:

- згідно з даними Держстату, щорічно Україна втрачає понад 500 тис. громадян;

- згідно з даними ООН, приблизно третина українців помирає у віці до 65 років;

- смертність чоловіків працездатного віку перевищує аналогічний показник навіть у країнах із валовим національним продуктом меншим, ніж в Україні;

- середня тривалість життя нашого населення, яка у 2021 р. становила 69,7 року (65,2 для чоловіків і 74,4 для жінок), на 11 років менша, ніж мешканців ЄС (на 8 років для жінок і на 12 років – для чоловіків). Головним чинником таких відмінностей є висока смертність від хвороб системи кровообігу, яка в Україні (за її стандартизованим коефіцієнтом) в середньому в 1,8 раза перевищує її рівень в Європейському Союзі та вдвічі перевищує цей коефіцієнт для Європейського регіону ВООЗ;

- згідно з даними ВООЗ у 2018 р., Україна посідала перше місце у світі за рівнем дитячого алкоголізму;

- захворюваність впродовж останніх 10 років зростає на 38%, а медична галузь тільки фіксує тривожну тенденцію і практично не впливає на її розвиток;

- дитяча смертність, яка в Україні вдвічі вища порівняно з Європейськими країнами 2020 р.: 6,9 та 3,2 на 1 000 новонароджених.

Отже, перетворення в медичній сфері супроводжуються низкою проблем: низькою доступністю (як фінансовою, так і структурною та географічною) і низькою якістю медичної допомоги (виявлення онкологічних захворювань на пізніх стадіях, охоплення пацієнтів спеціальним лікуванням тощо), низькою якістю вищої медичної освіти в Україні (українських медичних закладів вищої освіти немає в міжнародних рейтингах), низькою культурою збереження здоров'я населення (низький рівень вакцинації в Україні, що зі свого боку веде до високої смертності та негативних наслідків для здоров'я в подальшому) та продовженням реалізації задекларованих гарантій щодо доступності та безоплатності медичної допомоги коштами пацієнтів –



близько 50% всіх витрат в системі ОЗ відбувається з кишень пацієнтів [3].

Неінфекційні захворювання, такі як діабет, рак і хвороби серця, є причиною понад 70% усіх летальних випадків у світі (41 мільйон). Серед них – 15 млн випадків передчасної смерті у віці від 30 до 69 років. В структурі смертності від НІЗ найбільша частка припадає на хвороби системи кровообігу, від яких щорічно помирає 17,9 млн осіб. На другому місці онкологія (9 млн випадків), респіраторні хвороби (3,9 млн) і діабет (1,6 мільйона). На ці 4 групи припадає 80% усіх смертей від НІЗ. Понад 85% із цих передчасних смертей припадає на країни з низьким і середнім рівнем доходів. Ріст поширеності хвороб спричинений п'ятьма основними факторами ризику: тютюнопалінням, недостатньою фізичною активністю, надмірним споживанням алкоголю, нездоровим харчуванням і забрудненням повітря. ВООЗ вважає необхідним допомагати урядам країн досягти глобальну мету, яка полягає у підвищенні рівня фізичної активності до 2030 р. на 15%, в тому числі за рахунок впровадження рекомендованих заходів ACTIVE, спрямованих на підвищення щоденного фізичного навантаження.

Вказані вище фактори ризику спричиняють порушення психічного здоров'я, які можуть розвиватися з раннього віку: половина усіх психічних захворювань проявляється вже до 14 років, але в більшості випадків вони не діагностуються і не лікуються. Зокрема, третьою причиною смертності серед молоді у віці 15–19 років є самогубство.

Уряди країн середнього і низького рівня доходів закликають світових лідерів «подвоїти зусилля» на шляху зменшення на третину до 2030 р. передчасної смертності від НІЗ, а також підтримки психічного здоров'я і благополуччя. «Підтримка і покращення якості життя людей сприяє зміцненню людської гідності, необхідної для прогресу з погляду економічного зростання, соціальної справедливості та співіснування людей, – заявив Генеральний директор ВООЗ д-р Тедрос Адханом Гебрейесус. – Здоров'я необхідне для миру і демократії. Мова йде не про великі витрати, а про грамотні інвестиції».

Доповідь Комісії високого рівня ВООЗ містить 6 рекомендацій:

1. Очільники держав і урядів мають взяти на себе відповідальність за профілактичні заходи у сфері НІЗ, а не покладати її лише на міністрів охорони здоров'я, оскільки для виконання цього розпорядження необхідна співпраця і взаємодія багатьох секторів.

2. Визначити конкретний набір пріоритетних завдань щодо НІЗ і психічного здоров'я, враховуючи потреби громадського здоров'я, і запровадити заходи для їх виконання.

3. Переорієнтувати системи охорони здоров'я країн для внесення в їхню політику і плани загального охоплення послугами профілактику НІЗ і боротьбу з ними, а також охорону психічного здоров'я.

4. Підвищити ефективність регулювання і налагодити належну взаємодію з приватним сектором, науковим співтовариством, громадянським суспільством і місцевими спільнотами.

5. Міжнародне співтовариство мусить розробити нову економічну концепцію для фінансування дій щодо НІЗ і психічного здоров'я.

6. Посилити звітність перед своїми громадянами за дії стосовно НІЗ й психічного здоров'я, і спростити існуючі міжнародні механізми [1].

ЄБ ВООЗ проводить цілеспрямовану роботу на шляху боротьби з НІЗ: постійний моніторинг за зменшенням дії факторів ризику на їх розвиток дозволив досягти значного прогресу. Практично в усіх країнах європейського регіону, де є достовірні дані, з середини 2000-х рр. спостерігається зниження рівня передчасної смертності.

Окремого розгляду заслуговує стан здоров'я пацієнтів з НІЗ, які хворіли на COVID-19: багато пацієнтів, які перенесли гострі прояви COVID-19, перебувають лише на початку шляху до одужання. На які наслідки очікувати після гострої фази коронавірусної інфекції? Це залежить від поширеності й тяжкості вірусних уражень у різних типах клітин і органах. Незважаючи на величезну кількість наукових публікацій, чітка картина віддалених наслідків COVID-19 залишається нез'ясованою.

У лютому 2020 р. ВООЗ повідомила, що період від початку захворювання на COVID-19 до клінічного одужання для легких випадків становить приблизно 2 тижні, а для важкого перебігу – 3–6 тижнів. Проте згодом з'ясувалося, що в частини хворих симптоми захворювання зберігаються значно довше [6].

Після перенесеного гострого інфекційного захворювання, викликаного SARS-CoV-2, до амбулаторій часто звертаються пацієнти через 3–4 місяці та пізніше із серйозними порушеннями функції різних органів і систем. Вони вже одужали від COVID-19 тієї чи іншої форми важкості перебігу хвороби, у них негативний результат ПЛР-тесту, вони не заразні для оточуючих, їм не видають листа непрацездатності, для них не виділено окремого фінансування, не передбачені спеціальні медичні відділення для лікування та мульти-системної медикаментозної реабілітації.

Водночас багатьох пацієнтів турбують серйозні наслідки перенесеної хвороби і симптоми, яких не було до захворювання. Найчастіше – це загальна слабкість, швидка втомлюваність, астенія (з гр. *Ἀσθένεια* – безсилля), головний біль, який не зупиняють анальгетики, задишка, порушення роботи серця, підвищення артеріального тиску, нездатність виконувати звичний об'єм роботи, труднощі з концентрацією уваги та пам'яттю, підвищена дратівливість, втрата нюху або смаку, погіршення зору і слуху, ураження нирок, болі в м'язах і суглобах, свербіж і висипання на шкірі, набряки кінцівок, лихоманка, прогресування цукрового діабету, тромбози артеріального або венозного русла, випадіння волосся тощо [7–12].

Симптоми зустрічаються у 20–30% перехворілих, нерідко після легкого або безсимптомного перебігу хвороби. Ці стани отримали терміни: «постковідний синдром – Post-COVID-19», «тривалий ковід – Long-COVID-19», «постковідні далекобійники – Post-COVID long hauler» (Резолюція телемосту «Наслідки пандемії: Long COVID. Трагедія «далекобійників» 17.06.2021).

Постковідний синдром, також відомий як синдром після COVID, гострі наслідки COVID-19 (PASC), хронічний синдром COVID (CCS) – це стан, що характеризується тривалими наслідками, які зберігаються і після типового періоду реконвалесценції після COVID-19. Постковідний синдром може мати негативний вплив

майже на будь-яку систему органів, включаючи нейророзуміння розлади дихальної та нервової систем, психічного здоров'я, обміну речовин, кровоносної системи, шлунково-кишкові розлади, нездужання, втому, біль в опорно-руховому апараті та анемію. Зазвичай обговорюється широкий спектр симптомів, до яких входять втома, головний біль, задишка, аносмія (втрата нюху), паросмія (нездатність правильно визначити запах), м'язова слабкість, низька температура та когнітивні дисфункції [13].

Точна природа проявів та кількість людей, які відчувають довготривалі симптоми, невідома і варіює залежно від популяції, яка вивчається, та періоду часу дослідження. Попереднє опитування Управління національної статистики Великої Британії засвідчило, що приблизно 10% людей, у яких виявився позитивний результат на SARS-CoV-2, відчували один або декілька симптомів довше 12 тижнів.

Поки що тривають дослідження різних аспектів Post-COVID. Визначення хвороби незрозуміле, і ще рано робити висновки щодо механізму її розвитку. Системи охорони здоров'я в деяких країнах були задіяні для роботи з цією групою пацієнтів шляхом створення спеціалізованих клінік та надання консультацій. Однак, хвороба недостатньо добре охарактеризована, не має зрозумілого механізму та не має фіксованих діагностичних критеріїв, тому вважається ідіопатичною хворобою з винятковим діагнозом.

Деякі дослідники вважають цілком можливим, що хтось інфікований SARS-CoV-2 може страждати тривалим COVID після того, як вважається відносно здоровим. Наприклад, широко розрекламоване дослідження в 2020 р. показало, що інфекція SARS-CoV-2 призвела до серцевих ускладнень під час опитування студентів-спортсменів, однак згодом інші дослідники поставили під сумнів це твердження, припускаючи, що результати через діагностичне упередження або плутанину з іншими станами були недостовірними. Зовсім недавно дослідники повідомили, що початкова тяжкість захворювання не корелює позитивно з тяжкістю симптомів після COVID-19, а часто впливає на здорових пацієнтів, які не отримували медичної допомоги.

Британський національний інститут здоров'я і досконалості допомоги (NICE) дає COVID-19 такі клінічні визначення: гострий COVID-19 для ознак та симптомів протягом перших 4 тижнів після зараження; нові або постійні симптоми через 4 тижні або більше після початку гострого COVID-19, який поділяють на тривалий симптоматичний COVID-19 для симптомів від 4 до 12 тижнів після початку, та синдром Post-COVID-19 для симптомів, які зберігаються через 12 і більше тижнів після початку. NICE описує термін Post-COVID, який він використовує «на додаток до визначень клінічних випадків», як загальноновживаний для опису ознак та симптомів, які продовжуються або розвиваються після гострого COVID-19. Він складається як з тривалого симптоматичного COVID-19 (з 4 до 12 тижнів) та постковідного синдрому (12 тижнів або більше) [14].

NICE визначає синдром Post-COVID-19 як «Ознаки та симптоми, які розвиваються під час або після інфекції, що відповідає COVID-19, тривають понад 12 тижнів і не пояснюються альтернативним діагнозом. Зазвичай він має сукупність, часто перехрест симптомів, який

може коливатися і змінюватися з часом і може вплинути на будь-яку систему в організмі. Синдром Post-COVID-19 може розглядатися до 12 тижнів, тоді як також оцінюється можливість альтернативного основного.

Деякі повідомлення про тривалі захворювання після зараження з'явилися під час пандемії COVID-19, в тому числі у пацієнтів, які мали легку або середню початкову інфекцію, а також тих, хто потрапив до лікарні з більш важкими інфекціями. Станом на січень 2021 р. точна захворюваність була невідомою. Захворюваність з часом зменшується, оскільки багато людей повільно одужують. Деякі ранні дослідження показали, що від 20% до 33% осіб з COVID-19 відчували симптоми, які тривали довше місяця. Телефонне опитування в США в першій половині 2020 р. показало, що близько 35% осіб з позитивним тестом на SARS-CoV-2 мали низку симптомів, які тривали довше трьох тижнів. Станом на грудень 2020 р., Управління національної статистики у Великій Британії підрахувало, що серед усіх людей, які мали позитивний тест на SARS-CoV-2, близько 21% відчували симптоми довше п'яти тижнів, а близько 10% – симптоми довше 12 тижнів.

Хоча у кожного, хто заразився, може розвинути постковід, людям, які потребують госпіталізації, зазвичай треба більше часу для відновлення. Більшість (до 80%) тих, хто потрапив до лікарні з важкою формою захворювання, відчують тривалі проблеми, включаючи втому та задишку. Пацієнти з важкою початковою інфекцією, особливо ті, кому потрібна штучна вентиляція легень, щоб допомогти диханню, також, ймовірно, страждають на синдром після інтенсивної терапії та одужання. Дослідження пацієнтів, які були госпіталізовані в Ухані, показало, що у більшості спостерігався принаймні один симптом через півроку. Пацієнти, які були важкохворими, певний час скаржились на непрацездатність функції легенів. Серед 1 733 пацієнтів, яких виписали з лікарні та пройшли спостереження приблизно через півроку, найпоширенішими симптомами були втома або слабкість у м'язах (63%), утруднення сну (26%) та тривога або депресія (23%) [18].

Деякі люди страждають на тривалі неврологічні симптоми, незважаючи на те, що ніколи не були госпіталізовані з приводу COVID-19; перше дослідження такої особливості було опубліковане в березні 2021 року. Найчастіше ці негоспіталізовані пацієнти відчували «помітні та стійкі» туманності мозку і втому, які впливають на їхню свідомість та якість життя».

У січні 2021 р. дослідження у Великій Британії продемонструвало, що 30% пацієнтів, які одужали, були повторно госпіталізовані до лікарні протягом 140 днів, а 12% від загальної кількості померли. У багатьох пацієнтів вперше розвинувся діабет, а також виникли проблеми з серцем, печінкою та нирками. На той час режим інсулінової недостатності був невідомим [20].

У березні 2021 р. Індонезійська асоціація лікарів під час опитування 463 осіб припустила, що 63,5% респондентів самостійно повідомили про тривалі симптоми після зараження SARS-CoV-2. Точний набір симптомів не уточнювався, проте, згідно зі статтею, найчастіше повідомлялося про втому та кашель, біль у м'язах та головний біль.

У травні 2021 р. глобальний систематичний огляд, проведений дослідниками Стенфордського університету, показав, що широкий спектр симптомів зберіга-

ється у понад 70% пацієнтів з COVID-19 через декілька місяців після одужання від початкової фази захворювання. Більшість пацієнтів цього дослідження були раніше госпіталізовані. Найпоширенішими затяжними симптомами були задишка, втома та розлади сну. Загалом під час дослідження було виявлено 84 клінічні ознаки або симптоми, включаючи втрату смаку та запаху, а також такі когнітивні розлади, як втрату пам'яті та труднощі з концентрацією уваги, депресію та тривогу.

#### Висновки

• Клінічна картина COVID-19 змінюється, з'являються нові штами, і у налагоджену роботу світових систем охорони здоров'я цей збудник вносить суттєві зміни на всіх рівнях.

• Враховуючи, що рівень здоров'я формується та визначається генетичними і екологічними чинниками, соціально-економічними, суспільно-політичними, а також безпосередньо охороною здоров'я, які орієнтовно впливають по 25% кожний, а загалом у тій чи іншій мірі складають стресову ситуацію організму людини, що впливає на імунітет, – картина захворюваності на COVID-19, особливості розвитку і перебігу є індивідуальними внаслідок рівня соматичного, психічного та соціального благополуччя.

#### Література

1. Доповідь ВООЗ «Світова статистика охорони здоров'я 2021 рік». [https://ukraine.un.org/sites/default/files/2022-06/UNCountryResultsReport2021UA\\_v02.pdf](https://ukraine.un.org/sites/default/files/2022-06/UNCountryResultsReport2021UA_v02.pdf).
2. Центр громадського здоров'я України. «Результати дослідження глобального тягаря хвороб України» 23.10.2020 року. <https://phc.org.ua/news/rezultati-doslidzhennya-globalnogo-tyagarya-khvorob-v-ukraini>
3. Рингач Н. О., Власик Л. Й. Зміни у структурі смертності в Україні: реальні та прогнозовані ISSN 1681-2786. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2022. № 2 (92): 25–32 с.
4. Рингач Н. О. Серце в епоху COVID-19 «Дзеркало тижня. Україна». 06 червня, 2021. <https://www.nas.gov.ua/UA/Messages/Pages/View.aspx?MessageID=7904>
5. Голубовська О. А. Постковідний синдром: патогенез та основні напрями реабілітації, м. Київ, Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя» № 3 (496), 2021 р.
6. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. Aging Clinical and Experimental Research. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01616-x>.

7. Levison M. E. Commentary: what we know so far about post-COVID syndrome. <https://www.msmanuals.com/professional/news/editorial/2020/09/23/20/17/post-covid-syndrome>.
8. Галушко О. А. Астенічний синдром у постковідного пацієнта (огляд публікацій та власний досвід). Здоров'я України. XXI сторіччя. 2021. № 6 (499): 22–23 с.
9. Barker-Davies R., O'Sullivan O., Senaratne K. et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. Br. J. Sports Med. 2020; 54: P. 949–959.
10. Varga Z., Flammer A., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. The Lancet. 2020; 395 (2): P. 1417–1418.
11. Hasichaolu, Zhang X., Li X. et al. Circulating cytokines and lymphocyte subsets in patients who have recovered from COVID-19. Biomed. Res. Int. 2020 Nov 26; 2020: 7570981.
12. Zhang W., Zhao Y., Zhang F. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. Clinical Immunology. 2020; 214: 108393.
13. Коваленко С. В. Досвід застосування методів синдромно-патогенетичної терапії при пневмонії, спричиненій COVID-19, в умовах пульмонологічного відділення. Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя». 2020. № 13-14. 481-482 с. <https://www.uf.ua/wp-content/uploads/2020/08/syndromno-patogenetychna-terapiya-pry-pnevmoniyi-sprychynenij-COVID-19-S.V.Kovalenko.pdf>
14. Akhmerov A., Marban E. COVID-19 and the heart. Circ. Res. 2020. 126: P. 1443–1455.
15. Cecchini R., Cecchini F. Medical Hypotheses. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. 2020; 143: 110102.
16. Zhao H-M, Xie Yu-X, Wang C. Chinese Association of Rehabilitation Medicine, Respiratory rehabilitation committee of Chinese Association of Rehabilitation Medicine, Cardiopulmonary Rehabilitation Group of Chinese Society of Physical Medicine and Rehabilitation. Recommendations for respiratory rehabilitation of COVID-19. <https://mednexus.org/doi/full/10.1097/CM9.0000000000000848>
17. Najjar S., Najjar A., Chong D. et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. Journal of Neuroinflammation. 2020; 17: 231.
18. Бачення України: реформування та відновлення соціально-гуманітарної сфери у перспективі 2030 року. UAReforms. (Онлайн платформа громадянського суспільства на підтримку реформ). <https://uareforms.org/reforms/Vision-of-Ukraine-2030>
19. Wijeratne T. et al. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community. Journal of the Neurological Sciences. 2020; 419: 117179.
20. Carvalho-Schneider C. et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. Clin. Microbiol. Infect. 2020 Oct 5. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.052 [Epub ahead of print].

#### Відомості про авторів:

**Корнацький Василь Михайлович** – завідувач відділу медико-соціальних проблем кардіології, член-кор. НАМН України, д.м.н., професор, заслужений лікар України, заступник директора ННЦ з науково-клінічної роботи.

**Роль у виконанні роботи:** збір бази даних, аналіз даних, огляд літератури.

**Гандзюк Володимир Андрійович** – керівник відділу інфекційного контролю ННЦ, к.м.н., заслужений лікар України, ст.н.с. відділу медико-соціальних проблем кардіології.

*E-mail: epidem\_amnu@ukr.net*

**Роль у виконанні роботи:** збір бази даних, аналіз даних, огляд літератури.

#### Information about the authors:

**Vasyl Mykhailovych Kornatskyi** – head of the Medical and Social Problems of Cardiology Department, member-cor. National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, MD, PhD, Honored Doctor of Ukraine, Deputy Director of the National Center for Scientific and Clinical Work.

**Role in the performance of the work:** database collection, data analysis, literature review.

**Handziuk Volodymyr Andriyovych** – head of the Infection Disease Control Department of the National Center, MD, PhD, Honored Doctor of Ukraine, senior research fellow of the Medical and Social Problems of Cardiology Department.

**Role in the performance of the work:** database collection, data analysis, literature review.

# ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА — МЕТОДИЧНА ОСНОВА ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет МОЗ України

<sup>2</sup>Сумський державний університет МОН України

**І**нфекційна епідеміологія як дисципліна про закономірності розвитку епідемічного процесу інфекційних хвороб складається із загальної (теорія епідеміології) та спеціальної (прикладної) епідеміології, що взаємопов'язані одна з одною через систему епідеміологічного нагляду. Основою епідеміологічного нагляду є теоретичні (вчення про епідемічний процес та природну осередкованість, теорія саморегуляції паразитарних систем, соціально-екологічна концепція тощо), методичні (епідеміологічна діагностика) та організаційні (мережа закладів охорони здоров'я, громадське здоров'я, фізичні особи та інші) принципи. Епідеміологічна діагностика є основою моніторингу епідемічного процесу. З позицій епідеміологічного нагляду, епідеміологічна діагностика – це процес постановки епідеміологічного діагнозу, тобто оцінка епідемічної ситуації та її детермінант (причин) на конкретній території серед певних груп населення у час, що вивчається, з метою раціоналізації планування та здійснення профілактичних і протиепідемічних заходів й розробки епідеміологічного прогнозу. За допомогою семіотики, діагностичної техніки та епідеміолого-діагностичного мислення проводиться епідеміологічна діагностика. Семіотика – розділ вчення про епідемічний процес, що розглядає закономірності його прояву. Діагностична техніка – це сукупність технічних прийомів, що забезпечують розпізнавання проявів епідемічного процесу. Епідеміолого-діагностичне мислення – логічний метод, що використовується в процесі діагностики епідемічної ситуації, зводиться до побудови гіпотез, що пояснюють прояви епідемічного процесу, і перевірки цих гіпотез. Насамперед методологічною основою є професійна підготовка фахівців та прийоми формальної логіки. Основними методами епідеміологічної діагностики є ретроспективний та оперативний епідеміологічний аналіз захворюваності на інфекційні хвороби. Причому ретроспективний аналіз є основою епідеміологічної діагностики, він дозволяє встановити прояви епідемічного процесу в часі, за територіями та групами населення; визначити ступінь впливу на його інтенсивність і динаміку дії різних факторів, скласти якісну і кількісну характеристику їх причинно-наслідкових зв'язків і обґрунтувати головні напрями профілактики окремих захворювань або груп інфекційних хвороб.

Отже, в умовах реформування охорони здоров'я важливо та необхідно, впроваджуючи нові підходи щодо визначення випадку інфекційного захворювання та проведення епідеміологічного нагляду за ними, знати розділи епідеміологічної діагностики і використовувати методи епідеміологічного аналізу для постановки епідеміологічного діагнозу й прогнозування інфекційної захворюваності.

**Ключові слова:** епідеміологія, інфекційні хвороби, епідемічний процес, епідеміологічний нагляд, епідеміологічна діагностика.

A. P. Podavalenko<sup>1</sup>, N. G. Malysh<sup>2</sup>

# EPIDEMIOLOGICAL DIAGNOSTICS — METHODOLOGICAL BASIS OF EPIDEMIOLOGY SURVEILLANCE

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

<sup>2</sup>Sумы State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine

**I**nfectious epidemiology as a discipline on the patterns of development of the epidemic process of infectious diseases consists of general (theory of epidemiology) and special (applied) epidemiology, which are interconnected through the system of epidemiological surveillance. Three principles are the basis of epidemiological surveillance: theoretical (doctrine of the epidemic process and natural centrality, the theory of self-regulation of parasitic systems, socio-ecological concept, etc.), methodical (epidemiological diagnosis) and organizational (network of health care institutions, public health, individuals and others). Epidemiological diagnosis is the basis of monitoring the epidemic process. From the point of view of epidemiological surveillance, epidemiological diagnostics is the process of making an epidemiological diagnosis, i. e. an assessment of the epidemic situation and its determinants (causes) in a specific territory among certain population groups at the time being studied. It is conducted in order to rationalize the planning and implementation of preventive and anti-epidemic measures and the development of epidemiological forecasts. Epidemiological diagnosis is carried out with the help of semiotics, diagnostic techniques, and epidemiological-diagnostic thinking. Semiotics is a branch of the study of the epidemic process that examines the patterns of its

manifestation. The diagnostic technique is a set of technical methods that ensure the recognition of the manifestations of the epidemic process. Epidemiological-diagnostic thinking is a logical method used in the process of diagnosing an epidemic situation. It consists of the construction of hypotheses that explain the manifestations of the epidemic process, and the verification of these hypotheses. First of all, the methodological basis is the professional training of specialists and techniques of formal logic. The leading methods of epidemiological diagnosis are retrospective and operational epidemiological analysis of the incidence of infectious diseases. Moreover, retrospective analysis is the basis of epidemiological diagnostics. It allows to establish the manifestations of the epidemic process in time, by territories and population groups; determine the degree of influence on its intensity and dynamics of various factors, make a qualitative and quantitative description of their cause-and-effect relationships and, as a result, substantiate the main directions of prevention of individual diseases or groups of infectious diseases.

Therefore, while introducing new approaches to identifying cases of infectious diseases and conducting epidemiological surveillance of them, in the conditions of health care reform, it is important and necessary to know the sections of epidemiological diagnostics and to use the methods of epidemiological analysis for making epidemiological diagnoses and forecasting infectious diseases.

**Key words:** epidemiology, infectious diseases, epidemic process, epidemiological surveillance, epidemiological diagnosis.

**Мета лекції:** в умовах реформування системи охорони здоров'я ознайомлення лікарів різних спеціальностей щодо ролі епідеміологічної діагностики в структурі епідеміологічного нагляду та їх взаємозалежності, а також підвищення рівня знань лікарів-епідеміологів щодо постановки епідеміологічного діагнозу завдяки використанню комплексу прийомів, методів епідеміологічної діагностики, яка є методичною основою епідеміологічного нагляду за інфекційними хворобами.

Дослідження спалахів інфекційних хвороб, епідемій сприяло тому, що у медицині сформувався новий метод дослідження – епідеміологічний, який з часом все більше удосконалювався та утверджувався. Епідеміологічний метод давав змогу вивчати якісну, внутрішню, невидиму сутність епідемій, що проявлялася захворюваністю, в умовах дії на них соціальних, природних та біологічних чинників. Величезний вклад у пізнання внутрішніх процесів розвитку та згасання епідемій вніс Л. В. Громашевський, який розкрив сутність механізму передачі збудника, рушійні сили епідемічного процесу та роль соціальних, біологічних і екологічних чинників у його розвитку. Вітчизняний вчений, епідеміолог Д. К. Заболотний охарактеризував епідеміологію як науку, що займається вивченням причин виникнення та розвитку епідемій, умов, які сприяють їх поширенню, та розробляє заходи боротьби з ними. Вперше наука «епідеміологія» як самостійна галузь медицини, що займається дослідженням причин виникнення і поширення заразних хвороб у людському суспільстві та застосовує отримані знання для боротьби, попередження й, зрештою, для повного їх викорінення, була визнана у 1960 році в Празі на міжнародному симпозіумі [1]. Минав час і на кожному історичному етапі розвитку епідеміології виникали нові розділи та напрями, що створювали передумови до формування комплексної загальнонаукової дисципліни. В термінологію медичної спільноти ввійшли визначення «інфекційна епідеміологія» та «неінфекційна епідеміологія», а епідеміологію визнали наукою, яка вивчає закономірності виникнення та поширення будь-яких патологічних станів серед людей, а також розробляє заходи боротьби та профілактики [2–4]. Зважаючи на схожість мети, завдань та методів дослідження епідеміології інфекційних та неінфекційних хвороб, не можна не підкреслити тієї принципової обставини, що ні мета, ні завдання, ні метод не визначають якісної своєрідності та відособленості кожної дисципліни як самостійної галузі знань.

У сучасних умовах реформування охорони здоров'я, реорганізації протиепідемічної служби та впровадження системи громадського здоров'я визнано, що за допомогою епідеміологічних досліджень можна встановити причини розвитку будь-яких патологічних процесів серед населення. Наразі в усьому світі широке визнання отримало поняття «клінічна епідеміологія», яка є методологічною основою «доказової медицини» [5–8]. Клінічна епідеміологія досліджує закономірності поширення, лікування та профілактику будь-яких захворювань, використовуючи епідеміологічні методи, а доказова медицина – це технологія пошуку, аналізу та оцінки достовірної наукової інформації про найефективніші, найнебезпечніші, найновіші та економічно вигідні медичні технології діагностики, лікування та профілактики захворювань. Отже, методичну основу клінічної епідеміології складають епідеміологічні дослідження (випадок-контроль, когортні дослідження, рандомізовані контрольовані дослідження тощо), які є важливим джерелом отримання доказів, необхідних для практичної діяльності [9]. Лікарі різних клінічних спеціальностей мають знати сучасні профілактичні програми інфекційної та неінфекційної патології, методологію їх розробки та обґрунтування, а також вміти застосовувати результати доказової інформації для розробки епідеміологічно обґрунтованих клінічних рекомендацій та стандартів діагностики, методів лікування і профілактики.

Водночас аналітичний вид діяльності лікаря-епідеміолога передбачає епідеміологічний аналіз інфекційної захворюваності з використанням статистичних методів, зокрема аналіз кількісних характеристик епідемічного процесу в динаміці, виявлення закономірностей на основі вивчення якісних ознак епідемічного процесу при різних нозологічних формах, а також визначення провідного типу епідемічного процесу, використовуючи прийоми епідеміологічної діагностики тощо. Отже, предметом вивчення інфекційної епідеміології залишається епідемічний процес. За визначенням Л. В. Громашевського, епідемічний процес є безперервним процесом взаємодії макроорганізму та мікроорганізму (збудника-паразита) на популяційному рівні, який проявляється при певних умовах поодинокими і множинними захворюваннями, а також безсимптомними формами інфекцій, супроводжується поширенням інфекційної захворюваності серед людей і забезпечує збереження збудника у природі як біологічного виду [10, 11].

Визначення інфекційної епідеміології як дисципліни про закономірності розвитку епідемічного процесу свідчить про складність її структури. Насамперед необхідно розглядати інфекційну епідеміологію як систему знань, що нараховує багато різних структур, але дві з них є основними – це загальна епідеміологія (теорія епідеміології) та спеціальна (прикладна) епідеміологія. При цьому загальна епідеміологія складається із взаємопов'язаних структурних частин, які присвячені загальним закономірностям розвитку такого явища як епідемічний процес. До цих структурних частин відносяться вчення про закономірності розвитку епідемічного процесу заразних хвороб людини, природну осередковість хвороб та теоретичне обґрунтування ліквідації інфекційних хвороб. Зазначені структурні частини взаємопов'язані одна з одною і, що очевидно, із спеціальною епідеміологією через систему епідеміологічного нагляду. Епідеміологічний нагляд – це безперервна оцінка стану та тенденцій розвитку епідемічного процесу для визначення причин його розвитку та своєчасного прийняття рішень, що забезпечують проведення заходів, адекватних епідемічній ситуації. Основою епідеміологічного нагляду є теоретичні (вчення про епідемічний процес та природну осередковість, теорія саморегуляції паразитарних систем, соціально-екологічна концепція тощо), методичні (епідеміологічна діагностика) та організаційні (мережа закладів охорони здоров'я, громадського здоров'я, фізичних осіб та інші) принципи.

Створення в Україні системи громадського здоров'я спонукало до розробки та впровадження нормативно-правових документів щодо визначення епідеміологічного нагляду (спостереження), постановки його мети та завдань, а також організації та проведення спостереження за інфекційними хворобами на національному (Міністерство охорони здоров'я та Центр громадського здоров'я), регіональному (заклади охорони здоров'я та громадського здоров'я центральних органів виконавчої влади) та локальному (заклади та установи охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування) рівнях. Отже, епідеміологічний нагляд (спостереження) – це систематичний та безперервнодіючий збір, облік, складання та аналіз, тлумачення, поширення даних медико-санітарного призначення, епідемічного благополуччя населення і показників середовища життєдіяльності для оцінки та прийняття необхідних відповідних заходів у сфері громадського здоров'я. Слід зазначити, що система громадського здоров'я – це комплекс інструментів та заходів, що здійснюються суб'єктами громадського здоров'я, спрямованих на зміцнення здоров'я населення, запобігання хворобам, збільшення тривалості та заохочення здорового способу життя шляхом об'єднання зусиль суспільства. Завданнями епідеміологічного нагляду є моніторинг, оцінка епідемічної ситуації та виявлення тенденцій і оцінка темпів динаміки епідемічних процесів інфекційних хвороб на відповідній території у певний проміжок часу; прогнозування розвитку епідемічного процесу на майбутній період та визначення обсягу основних профілактичних та протиепідемічних заходів; виявлення та ідентифікація будь-яких спалахів інфекційних хвороб із визначенням джерела, часу, місця їх виникнення, постраждалого населення, факторів та умов передачі збудника; надання пропозицій та запровадження обґрунтованих заходів реагування відповідно до епідемічної ситуації; моніторинг і оцінка профілактичних та протиепідемічних програмних заходів з метою їх

раціонального коректування; визначення груп ризику та потреби у цільових профілактичних заходах; оцінка тягаря інфекційних хвороб у структурі загальної захворюваності, смертності населення та на систему охорони здоров'я [12–14].

Тож епідеміологічний нагляд можна представити як систему взаємопов'язаних та взаємообумовлених елементів або підсистем (інформаційна, діагностична та управлінська). Функції інформаційної підсистеми – це збір даних про інфекційну захворюваність, стан здоров'я населення та фактори середовища життєдіяльності. Функції діагностичної підсистеми – встановити причинно-наслідковий зв'язок між інфекційними хворобами та факторами середовища життєдіяльності на підставі аналізу отриманої інформації в результаті проведення клініко-діагностичного, мікробіологічного, імунологічного, соціально-екологічного та інших моніторингів і поставити епідеміологічний діагноз. Управлінський моніторинг передбачає розробку, планування та впровадження програм профілактичних й протиепідемічних заходів, адекватних епідемічній ситуації, проведення контролю ефективності профілактичних та протиепідемічних заходів і в разі потреби – їх корекцію. Діяльність цього блоку має бути направлена на всі ланки епідемічного процесу: джерело збудника інфекції, шляхи і фактори передачі та сприйнятливий організм.

Збір даних при проведенні епідеміологічного нагляду є важливим етапом для виконання зазначених завдань, які спрямовані передовсім на розпізнавання захворюваності та епідеміологічного стану населення, що за своєю сутністю є епідеміологічною діагностикою. Його результатом є формулювання епідеміологічного діагнозу про причини (фактори ризику) виникнення та поширення патологічних станів. Якість інформації про випадки захворювання, фактори середовища життєдіяльності, про стан та чисельність населення є запорукою будь-якого епідеміологічного дослідження. Помилки, які допускають на цьому етапі епідеміологічного нагляду, практично неможливо потім усунути.

Тож для потреб епідеміологічного нагляду в контексті програми «Єдине здоров'я» на міжнародному, а також на національному, регіональному та локальному рівнях введено поняття «стандартне епідеміологічне визначення випадку», яке ґрунтується на клінічних, епідеміологічних та лабораторних критеріях певної нозологічної форми [15]. Таке визначення випадку забезпечує однакову діагностику кожного випадку, незалежно від того, коли і де він виник та хто його виявив, дозволяє порівняти кількість випадків, які виникли в певний час та в певному місці з кількістю випадків, які виникли в іншому місці та в інший час. Епідеміологічне визначення не завжди співпадає з клінічним визначенням випадку, оскільки застосовується не для клінічної діагностики та вибору лікування, а для того, щоб чітко визначити випадок інфекційного захворювання. В епідеміологічній практиці застосування визначення випадку дозволяє забезпечити активне виявлення випадків при епідеміологічному розслідуванні навіть тоді, коли клінічний діагноз не сформульований.

Аналіз сучасних тенденцій розвитку епідеміології, як загальномедичної науки, свідчить про широке використання аналітичних методів. Це значною мірою стимулювало еволюцію епідеміологічної науки загалом і визначило спрямованість її розвитку: епідеміологія досить вираз-

но трансформувалася з описової науки в аналітичну, що дало можливість сформулювати основні принципи епідеміологічної діагностики, її цілі, завдання та сутність. Епідеміологічну діагностику правомірно можна розглядати як розпізнавання епідеміологічних ризиків інфекційної захворюваності та епідеміологічного стану населення, враховуючи основне завдання реформи охорони здоров'я – переорієнтацію від політики лікування до політики профілактики хвороб. Тож у системі епідеміологічного нагляду та контролю за інфекційними хворобами назріла необхідність переходу від стратегії втручання в епідемічний процес на підставі захворюваності (тобто факту, що стався) до стратегії оцінки ризику з розробкою та впровадженням системи забезпечення епідеміологічної безпеки, що базується на цьому підході. Епідеміологічний ризик – це вірогідність негативного впливу на захворюваність (та/або його наслідків) окремих груп населення, обумовлених зовнішніми та/або внутрішніми факторами, які діють в певний час на конкретній території. Епідеміологічний ризик включає визначення потенційних і реальних небезпек ускладнення епідемічної ситуації, оцінку ймовірності (ступеню) її ускладнення, а також розрахунок можливих наслідків та інтегрального збитку під впливом окремих або сукупних чинників ризику.

Що ж таке епідеміологічна діагностика? Які сучасні уявлення про цей напрям епідеміології?

Епідеміологічна діагностика – система методів розпізнавання конкретних проявів епідемічного процесу, причин та умов його розвитку [16]. Це розпізнавання проявів захворюваності й епідемічного стану населення на основі епідеміологічних методів дослідження і наукових даних про причину, умови й механізм виникнення та поширення захворювань. Це змістовні дослідження епідемічної ситуації із застосуванням всіх методик сучасної епідеміології й усього апарату епідеміологічного мислення. Цей процес передбачає аналіз епідеміологічних даних, формулювання гіпотез щодо сутності епідемічного процесу та роботу з їхньої перевірки. Епідеміологічна діагностика – це основа профілактичної та протиепідемічної роботи [17]. При цьому епідеміологічна діагностика є основою моніторингу епідемічного процесу. З позицій епідеміологічного нагляду, епідеміологічна діагностика – це процес постановки епідеміологічного діагнозу, що є логічною формулою, яка містить оцінку епідемічної ситуації та причин її виникнення на конкретній території серед певних груп населення в досліджуваній відрізку часу з метою раціоналізації профілактичних і протиепідемічних заходів та розробки епідеміологічного прогнозу.

*Розділи епідеміологічної діагностики:* семіотика, діагностична техніка, епідеміолого-діагностичне мислення.

**Семіотика епідеміологічної діагностики** – розділ вчення про закономірності проявів епідемічного процесу (тенденція, динаміка, рівень захворюваності, розподіл захворюваності по території, в різних групах населення тощо). Смертність, інвалідність, тимчасова втрата працездатності можуть бути непрямими показниками проявів епідемічного процесу.

Кожна із зазначених характеристик епідемічного процесу має своє діагностичне значення, способи оцінки та одиниці виміру, ступінь інформативності та прийоми графічного зображення.

Діагностична цінність тенденції полягає в тому, що вона відображає силу дії причин виникнення і розвитку

епідемічного процесу та умов, за яких вони діють. Інтенсивність епідемічного процесу оцінюється у різних вікових, соціальних, професійних та інших групах населення, може бути представлена не тільки маніфестними формами хвороби, але і частотою латентних форм, носіями збудників, рівнем інфікованості. Вивчаючи тенденцію епідемічного процесу, можна виявити не тільки частоту появи захворювань, але і визначити пріоритетні за рівнем ризику захворювання групи населення.

Динаміка епідемічного процесу характеризує зміни його тенденцій у часі. Ця характеристика відображає посилення або послаблення у часі (багаторічні, місячні чи інші інтервали) сили дії причин та умов розвитку епідемічного процесу. Динаміку епідемічного процесу можна вивчати за нозологічними формами, на окремих територіях та у різних групах населення. У цьому випадку кожна з розробок може представляти свою цінність для постановки діагнозу.

Вивчаючи тенденцію епідемічного процесу на різних територіях, можна виявити відмінності в силі впливу причин та умов за окремими регіонами, районами, містами, населеними пунктами тощо. Під час аналізу території необхідно розділити їх залежно від впливу природних, екологічних, соціальних та інших факторів. Застосування картографічного методу істотно розширює можливості та інформативність цього аналізу, а виконання картодіаграм забезпечує наочність отриманих результатів.

Діагностична цінність структурних показників (розподіл захворюваності в різних групах) полягає в тому, що вони вказують на співвідношення окремих частин проявів епідемічного процесу. Не висвітлюючи інтенсивності процесу, представлені у поступовій динаміці, вони дозволяють оцінити зміни у співвідношенні елементів. У процесі аналізу структурні показники використовуються для вивчення вікової, соціальної, професійної, етіологічної та інших характеристик епідемічного процесу.

**Діагностична техніка** – комплексний статистичний аналіз даних обліку інфекційної захворюваності порівняно з даними вивчення біолого-екологічних характеристик збудників інфекцій, імунобіологічних особливостей груп населення, а також природних і соціальних умов, в яких розвивається епідемічний процес.

Діагностична техніка – це сукупність технічних прийомів, що забезпечують розпізнавання проявів епідемічного процесу. Основними технічними прийомами, які використовуються для цього, є:

- організація збору епідеміологічної інформації;
- використання обліково-звітних форм, що містять відомості про інфекційні хвороби;
- статистична обробка даних про захворюваність;
- облік впливу соціальних та природних умов на рівні захворюваності;
- облік даних лабораторних досліджень (біологічні властивості збудників, імуноструктура населення тощо);
- побудова таблиць, малюнків, графіків, картограм.

Крім цього, як технічні прийоми можуть бути використані гігієнічні, хімічні, бактеріологічні, клінічні, інструментальні, санітарно-технічні, метеорологічні та інші методи.

Якість і повнота епідеміологічної інформації є важливою умовою для проведення епідеміологічної діагностики. До інформації, яка необхідна для епідеміологічних досліджень, відноситься частота зареєстрованої захворюваності; частота безсимптомних форм інфекції; властивості циркулюючих збудників; структура населення

щодо сприйнятливості та імунітету в динаміці; ефективність проведення протиепідемічних заходів; результати спостереження за епідемічно значущими об'єктами та продукцією; епідемічна та епізоотична обстановка на території, у тому числі суміжних, звідки можливе занесення збудників інфекції; природні, екологічні та соціально-економічні умови території; демографічні процеси тощо.

Епідеміолого-діагностичне мислення – логічний метод, який використовують в процесі діагностики епідемічної ситуації для обґрунтування гіпотези про причинно-наслідкові зв'язки захворюваності з факторами та умовами виникнення цієї захворюваності. Методологічною основою є професійна підготовка фахівців та прийомми формальної логіки.

Це найважливіше та водночас найскладніше завдання епідеміологічних досліджень, яке забезпечує виявлення проблем профілактики, а також висунування, перевірку і доказ гіпотез щодо умов та механізму розвитку епідемічного процесу при конкретній нозологічній формі інфекційної хвороби. Виявлення підвищення рівня захворюваності у певних групах населення дозволяє припустити можливе існування основних факторів ризику або індивідуальних чинників. Гіпотезу можна перевірити під час проведення додаткових досліджень, спланованих для того, щоб продемонструвати, чи є виявлена залежність стійкою і чи збільшується рівень захворюваності пропорційно ступеня впливу досліджуваного чинника.

**Епідеміолого-діагностичне мислення** базується на загальній та спеціальній професійній підготовці епідеміолога (компетентності); вихідних відомостей щодо конкретної інфекційної хвороби, які зазначені в інструктивно-методичних документах МОЗ України; нових наукових даних щодо конкретної інфекційної хвороби.

При формулюванні гіпотез про причини та умови розвитку епідемічного процесу використовують два взаємопов'язані підходи: 1) встановлюють прояви епідемічного процесу, висунувають гіпотезу, яка їх пояснює, а потім звіряють з науковими даними; 2) чи/або на основі наукових даних формують гіпотезу, що пояснює прояви епідемічного процесу, потім її звіряють з конкретними (фактичними) проявами епідемічного процесу.

У деяких випадках сформульована гіпотеза може бути підтверджена контрольованим експериментом, в якому роблять спробу вплинути на частоту виникнення захворювання шляхом зменшення ступеня впливу причинного фактору. Зрештою, тільки у такий спосіб можна встановити причинно-наслідковий зв'язок і продемонструвати ефективність профілактичних та протиепідемічних заходів.

### **Етапи епідеміологічної діагностики:**

1. Визначення конкретних цілей та завдань епідеміологічної діагностики.
2. Розробка програми: визначення розділів, обсягу матеріалу, необхідних методів та залучених фахівців, виходячи з гіпотези про причини та умови виникнення та розвитку епідемічного процесу.
3. Розробка макета (карти) для збирання вихідної інформації.
4. Збір інформації, перевірка її достовірності.
5. Підготовка макетів аналітичних таблиць.
6. Попереднє угруповання, обробка та осмислення результатів, корекція програм, макетів, таблиць.
7. Розробка зібраного матеріалу.
8. Статистична обробка, графічне зображення результатів.

9. Осмислення результатів: оцінка, зіставлення, виявлення ознак, визначення території, часу, груп, колективів та факторів ризику (встановлення причинно-наслідкових зв'язків).

10. Формулювання епідеміологічного діагнозу.

11. Прогнозування захворюваності.

**Методи епідеміологічної діагностики.** Основними методами епідеміологічної діагностики є:

1) ретроспективний епідеміологічний аналіз захворюваності на інфекційні хвороби;

2) оперативний епідеміологічний аналіз захворюваності на інфекційні хвороби.

Ретроспективний епідеміологічний аналіз – основа епідеміологічної діагностики. Його застосування дозволяє встановити прояви епідемічного процесу в часі, за територіями та групами населення; визначити ступінь впливу на його інтенсивність і динаміку дії різних факторів, скласти якісну та кількісну характеристику їх причинно-наслідкових зв'язків і, в результаті, обґрунтувати головні напрями профілактики окремих захворювань або груп інфекційних хвороб.

На основі поглибленого ретроспективного аналізу проводиться оперативний (поточний) епідеміологічний аналіз та здійснюється прогнозування захворюваності.

Основні напрями ретроспективного епідеміологічного аналізу: санітарно-епідеміологічна експертиза території; аналіз рівня та структури захворюваності за нозологічними формами; аналіз багаторічної динаміки захворюваності; аналіз річної (помісячної) динаміки захворюваності; аналіз захворюваності за факторами ризику; аналіз якості та ефективності профілактичних заходів.

1. Санітарно-епідеміологічна експертиза території.

*Мета:* визначення впливу природних та соціальних умов на епідеміологію інфекційних хвороб та рівень захворюваності; виділення інфекційних хвороб, що мають найбільше значення для органів охорони здоров'я в умовах даної місцевості.

2. Аналіз рівня та структури захворюваності за нозологічними формами.

*Мета:* визначення епідеміологічної, соціальної та економічної значущості хвороб.

2. Аналіз багаторічної динаміки захворюваності.

*Мета:* визначення тенденцій розвитку захворюваності, періодичність циклів її коливань; виявлення причин зміни рівня захворюваності за багаторічний період; прогнозування захворюваності.

3. Аналіз річної (помісячної) динаміки захворюваності.

*Мета:* визначення закономірностей помісячної динаміки; виділення основних форм прояву епідемічного процесу; оцінка можливих причин зміни її інтенсивності та структури.

4. Аналіз захворюваності за факторами ризику.

*Мета:* виявлення факторів, що визначають ризик заражень і захворювань для планування раціональних профілактичних та протиепідемічних заходів.

5. Аналіз якості та ефективності профілактичних заходів.

*Мета:* оцінка своєчасності, повноти та правильності проведення заходів, якості й правильності використання протиепідемічних засобів, оцінка здатності протиепідемічних засобів і заходів запобігати захворюванням.

Оперативний (поточний) епідеміологічний аналіз – постійний безперервний моніторинг епідемічного про-



цесу. Його застосування дозволяє швидко і своєчасно виявити причини та особливості розвитку епідемічного процесу у спостережуваний час, забезпечити оперативну епідеміологічну діагностику й обґрунтувати поточні управлінські рішення.

За результатами епідеміологічної діагностики передбачено вирішення таких завдань:

- оцінити прояви епідемічного процесу по території, серед різних груп населення та в часі (виявлення території ризику, груп ризику та часу ризику);

- виявити конкретні фактори середовища життєдіяльності, що впливають на прояви епідемічного процесу (формулювання гіпотез про фактори ризику);

- перевірити сформульовані гіпотези, виявити причинно-наслідкові зв'язки між факторами ризику та захворюваністю;

- скласти найближчий та (або) віддалений прогноз захворюваності, оцінити достовірність гіпотез про фактори ризику за ефектом;

- визначити пріоритетні хвороби за епідеміологічною, соціальною та економічною ефективністю заходів профілактики (оцінити витрати і користь);

- обґрунтувати проведення ефективних профілактичних та протиепідемічних заходів.

Отже, в умовах реформування охорони здоров'я, реорганізації санітарно-епідеміологічної служби в центри контролю й профілактики хвороб і створення системи громадського здоров'я важливо та необхідно, впроваджуючи нові підходи щодо визначення випадку інфекційного захворювання та проведення епідеміологічного нагляду за ними, знати розділи епідеміологічної діагностики та використовувати методи епідеміологічного аналізу для постановки епідеміологічного діагнозу та прогнозування інфекційної захворюваності. За допомогою прийомів епідеміологічної діагностики можливо на національному, регіональному та локальному рівнях виявляти епідеміологічні ризики (групи ризику, території та час ризику, фактори ризику) та розробляти ефективні профілактичні заходи щодо попередження виникнення захворювання. Такий підхід до проведення епідеміологічного

нагляду за інфекційними хворобами дозволить здійснити переорієнтацію суспільства з політики спостереження за інфекційними хворобами (в клінічній практиці лікування) до політики профілактики їх виникнення, як зазначено в концепції системи громадського здоров'я.

## Література

1. Васильченко А. А., Вернер О. М., Гирін В. М. та ін. Епідеміологія. К.: Здоров'я. 1993. 464 с.
2. Фролов А. Ф., Задорожная В. И. Современное состояние эпидемиологии и тенденция ее эволюции. Епідеміологія, гігієна, інфекційні хвороби. 2011. №2(5). 5–14 с.
3. Leon Gordis. Epidemiology, 4th Edition. USA: Saunders. 2008. 400 p.
4. Ray M. Merrill. Introduction To Epidemiology. 7th Edition. USA: Jones & Bartlett Learning. 2015. 340 p.
5. Скакун М. П. Основи клінічної епідеміології та доказової медицини: навчальний посібник. Тернопіль: Укрмедкнига. 2008. 372 с.
6. Уваренко А. Р., Ледошук Б. О. Клінічна епідеміологія – наукова основа доказової медицини. Київ. 2010. 216 с.
7. Oxford Textbook of Global Public Health, 6 edition. Edited by Roges Detels, Martin Gulliford, Quarraisha Abdoool Karim and Chorh Chuan Tan. Oxford University Press. 2017. 1728 p.
8. Москаленко В. Ф., Булах І. Є., Пузанова О. Г. Методологія доказової медицини: підручник. К.: Медицина. 2014. 200 с.
9. Голованова І. А., Белікова І. В., Ляхова Н. О. Основи медичної статистики: навчальний посібник для аспірантів та клінічних ординатів. Полтава. 2017. 113 с.
10. Громашевский Л. В. Теоретические вопросы эпидемиологии: Изб. тр.: в 3-х томах. К.: Здоров'я. 1987. Т. 2. 360 с.
11. Чемич М. Д., Малиш Н. Г., Чемич О. М., Ільїна Н. І. Епідеміологія в схемах: навчальний посібник. Вінниця: Нова книга. 2020. 256 с.
12. Про затвердження Порядку ведення обліку, звітності та епідеміологічного нагляду (спостереження) за інфекційними хворобами та Переліку інфекційних хвороб, що підлягають реєстрації: наказ МОЗ України №1726 від 30.07.2020 р.
13. Громадське здоров'я: підручник для студентів вищих мед. навчальних закладів. Вінниця: «Нова книга». 2013. 560 с.
14. Про схвалення Концепції розвитку системи громадського здоров'я: Розпорядження КМУ від 30.11.2016. №1002. Київ.
15. Про затвердження критеріїв, за якими визначаються випадки інфекційних та паразитарних захворювань, які підлягають реєстрації: наказ МОЗ України №905 від 28.12.2015 р.
16. Андрейчин А. М., Васишин З. П., Виноград Н. О. та ін. Епідеміологія: підручник для студ. вищих мед. навч. Закладів. Вінниця: Нова книга. 2012. 576 с.
17. Епідеміологічна діагностика, її основні розділи і задачі: вебсайт. URL: <https://studfile.net/preview/2283248/page:5/>

### Відомості про авторів:

**Подаваленко Алла Павлівна** – д.м.н., професор кафедри гігієни, епідеміології, дезінфектології та професійних хвороб Харківського національного медичного університету МОЗ України.

*E-mail: epid@ukr.net*

*тел. +380 67 198 07 34*

*ORSID 0000-0003-4585-060x*

**Роль у виконанні роботи:** ідея, збирання матеріалу, редагування, переклад на англійську мову.

**Малиш Ніна Григорівна** – д.м.н., доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету МОН України.

*E-mail: malysh.ng@mail.com*

*тел. +380 99 627 02 55*

*ORSID 0000-0002-5839-4036*

**Роль у виконанні роботи:** збирання матеріалу, підготовка чорнового матеріалу, редагування, переклад на англійську мову.

### Information about the authors:

**Alla Pavlivna Podavalenko** – Doctor of Medicine, Professor of the Department of Hygiene, Epidemiology, Disinfectology and Occupational Diseases of Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine.

*E-mail: epid@ukr.net*

*tel. +380 67 198 07 34*

*ORSID 0000-0003-4585-060x*

**Role in the performance of the work:** idea, collection of material, editing, translation into english.

**Malysh Nini Hryhorivna** – Doctor of Medicine, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of Sumy State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

*E-mail: malysh.ng@mail.com*

*tel. +380 99 627 02 55*

*ORSID 0000-0002-5839-4036*

**Role in the performance of the work:** collection of material, preparation of draft material, editing, translation into english.

# ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ В УКРАЇНІ: ВІД МИНУЛОГО ДО СЬОГОДЕННЯ. НАУКОВІ НАПРАЦЮВАННЯ ІНСТИТУТУ ГРОМАСHEВСЬКОГО

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

**В** статті представлено короткий огляд наукових напрацювань фахівців Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського Національної академії медичних наук України» з вивчення проблеми ВІЛ-інфекції в Україні: з початку епідемії ВІЛ-інфекції в Україні до сьогоднішнього дня. Традиційно увагу науковців Інституту Громашевського привертало питання удосконалення діагностики ВІЛ-інфекції, розробки алгоритмів лікування ВІЛ-позитивних осіб, з урахуванням мультирезистентних форм ВІЛ, шляхів удосконалення епіднадзора за ВІЛ-інфекцією. На сьогоднішній день Інститут залишається головною науковою установою України, яка спроможна ефективно вирішувати питання створення нових вітчизняних технологій, наукового пошуку в різних напрямках боротьби з інфекційними хворобами, з використанням існуючого матеріально-технічного, кадрового потенціалу, багаторічного накопиченого досвіду в галузі інфектології.

**Ключові слова:** вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), СНІД, епідеміологічний нагляд за ВІЛ-інфекцією, резистентність ВІЛ, антиретровірусна терапія (АРТ).

A. M. Shcherbinska, M. G. Lyulchuk

# HIV INFECTION IN UKRAINE: FROM THE PAST TO THE PRESENT. SCIENTIFIC DEVELOPMENTS OF THE HROMASHEVSKY INSTITUTE

SI "L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Sciences of Ukraine"

**T**he article presents a brief overview of the scientific achievements of specialists of the State Institution "L. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" on the study of the problem of HIV infection in Ukraine: from the beginning of the HIV epidemic in Ukraine to the present day. Traditionally, the attention of scientists of the Gromashevsky Institute has been drawn to the issues of improving the diagnosis of HIV infection, developing algorithms for the treatment of HIV-positive persons, taking into account multi-resistant forms of HIV, ways of improving the surveillance of HIV infection. Now the Institute remains the main scientific institution of Ukraine, which is able to effectively solve the issue of creating new domestic technologies, scientific research in various directions of combating infectious diseases, using the existing material and technical, personnel potential, many years of accumulated experience in the field of infectious diseases.

**Key words:** human immunodeficiency virus (HIV), AIDS, epidemiological surveillance of HIV infection, HIV resistance, antiretroviral therapy (ART).

Поширення вірусу імунодефіциту людини в Україні розпочалося з 1987 р., хоча про нову смертельну хворобу наукова спільнота знала значно раніше. Зокрема, в 1981 р. щотижневик *Weekly Report* опублікував статтю про хворобу, названу синдромом набутого імунодефіциту людини. Це був перший дзвіночок, який перетворився на громовий набат: висока смертність і незрозумілий перебіг хвороби привертала до себе увагу медичної громадськості світу. В СРСР до зловісної звістки поставились спокійно, адже було відомо, що на той час ВІЛ-інфекція передавалася виключно в середовищі чоловіків, які мають секс з чоловіками (ЧСЧ), а в Радянському Союзі гомосексуалізм не визнавався, тому, як сказав міністр охорони здоров'я С. П. Буренков: «...передумов розвитку і поширення такої хвороби в СРСР немає».

У 1983 р. французький вірусолог Люк Монтаньє зі своїм колективом зміг виділити збудника хвороби, який належав до родини ретровірусів. Він отримав назву – вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), оскільки основним проявом хвороби був виражений імунодефіцит. Саму ж хворобу назвали ВІЛ-інфекцією, кінцевою стадією якої був синдром набутого імунодефіциту (СНІД).

В Україні перші наукові дослідження в галузі ВІЛ/СНІДу були спрямовані на виявлення ВІЛ-інфікованих осіб, визначення шляхів інфікування, перебігу хвороби, симптоматичного лікування. Вже наприкінці 1987 р. було діагностовано 81 випадок ВІЛ-інфекції, передусім у студентів ВУЗів, які приїхали на навчання з країн Африки.

Керівництво охорони здоров'я СРСР з самого початку появи ВІЛ-інфекції поставила перед Київським НДІ епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського (далі Інститут) задачу своєчасного виявлення нових випадків.

В Інституті перші дослідження з проблеми ВІЛ-інфекції/СНІДу проводив колектив науковців – лабораторія загальної вірусології, яку очолював директор Інституту, лауреат премії І. В. Палладіна, заслужений діяч науки і техніки України, чл.-кор. НАНУ, АМНУ та РАМН, проф. А. Ф. Фролов. Група вірусологів під керівництвом к.б.н. Н. П. Ченцової опанувала імуноферментний метод для виявлення антитіл до ВІЛ у крові; епідеміологи (к.м.н. Ю. В. Круглов, к.м.н. Н. І. Горегляд, н.с. В. Ф. Морозов) вивчали епідеміологічні характеристики нової хвороби; науковці к.м.н. Г. І. Попович, к.м.н. Ю. В. Кобища, д.м.н. А. М. Щербінська, к.м.н. В. В. Строганов займались питаннями організації допомоги хворим та інформування населення. Постала також проблема лікування хворих з проявами пневмоцистної пневмонії, саркоми Капоші, інших СНІД-індикаторних хвороб.

У 1989 р. заступник міністра охорони здоров'я УРСР А. М. Кас'яненко затвердив перший нормативний документ – відомчу інструкцію «Организация мероприятий по профилактике и борьбе со СПИДом в Украинской ССР», над створенням якої працював колектив Інституту, фахівці МОЗ, Республіканської СЕС, спеціалісти з областей. Інструкція була спрямована на «...підвищення ефективності обстеження населення на ВІЛ-інфекцію, удосконалення профілактичних і протиепідемічних заходів, надання медичної допомоги хворим на СНІД і носіям ВІЛ, проведення спрямованої диференційованої пропаганди з питань профілактики

ВІЛ-інфекції». Відповідно до зазначеного документу, стаціонарне лікування хворих на ВІЛ-інфекцію, наукові розробки в галузі ВІЛ/СНІДу було покладено на Республіканський центр СНІДу, що входив до складу Інституту.

1991 рік позначився розпадом Радянського Союзу і утворенням самостійної держави Україна. Один із перших законів у сфері охорони здоров'я в кінці того ж року був прийнятий Верховною Радою України «Про протидію поширенню хвороб, зумовлених вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), та правовий і соціальний захист людей, які живуть з ВІЛ» (1973-ХІІ, від 12.12.1991) [1]. В Статті 2 «Принципи державної політики у сфері протидії поширенню хвороб, зумовлених ВІЛ», зазначалось: «Державна політика у сфері протидії поширенню хвороб, зумовлених ВІЛ, реалізується шляхом організації виконання цього Закону, інших нормативно-правових актів України, а також шляхом розроблення, фінансового та матеріального забезпечення реалізації загальнодержавних та інших програм, що передбачають здійснення заходів з профілактики поширення ВІЛ-інфекції, інформаційно-роз'яснювальної роботи щодо принципів здорового та морального способу життя, збереження духовних цінностей і відповідальної поведінки у сфері сексуальних стосунків, розроблення навчальних, просвітницьких та виховних програм з цих питань для середніх, професійно-технічних і вищих навчальних закладів, здійснення спеціальної підготовки медичного персоналу, проведення фундаментальних і прикладних наукових досліджень, розвиток міжнародного співробітництва у цій сфері...».

Науковці лабораторії загальної вірусології стали піонерами у впровадженні молекулярного епідеміологічного за ВІЛ-інфекцією в Україні (д.м.н. А. М. Щербінська, к.б.н. С. В. Антоненко, к.м.н. М. Г. Люльчук, к.б.н. Н. О. Бабій, н.с. О. М. Кравченко та інші). Науковий пошук проводився у декількох напрямках. Зокрема, моніторинг за субтиповою структурою популяції ВІЛ, що циркулювала в Україні на різних етапах розвитку епідемічного процесу, дозволив визначити домінування субтипу А ВІЛ-1 (89,2%), і значно меншу частку субтипу В (10,2%) [2–6]. Дослідження субтипової структури популяції ВІЛ здійснювали у співпраці з такими установами світового рівня, як Американське військово-медичне наукове об'єднання NAMRU-3 (м. Каїр, Єгипет), Університет Монпельє (Франція). В останні роки лабораторія активно співпрацює з науковцями Університетів: Кембриджського, Оксфордського (Велика Британія), Каліфорнійського (США).

Фахівцями лабораторії загальної вірусології (зараз вона має назву «Лабораторія молекулярної вірусології і медичної мікробіології з музеєм патогенних для людини мікроорганізмів») вперше в Україні проведено комплексне дослідження з визначення частоти та характеру мутацій резистентності ВІЛ, асоційованих зі стійкістю до антиретровірусних препаратів (АРВП), у пацієнтів, які отримують антиретровірусну терапію (АРТ); встановлено спектр мутацій резистентності ВІЛ та частоту їх формування у ВІЛ-інфікованих пацієнтів різних вікових груп. Показано, що тривалість терапії та вік пацієнтів суттєвого впливу на стійкість ВІЛ не мають. Вирішальне значення має генетичний бар'єр АРВП: на тлі прийому препаратів з низьким генетичним бар'єром частота формування мутацій резистентності

ВІЛ становить 5,3%; прийом препаратів з високим генетичним бар'єром супроводжується формуванням мутацій резистентності ВІЛ значно рідше – в 1,1% випадків [7–9]. Виявлено, що в більшості випадків вірусологічна неефективність АРТ пов'язана з порушеннями ВІЛ-інфікованими пацієнтами режиму прийому ліків. Вперше доведено, що біоповедінкові особливості пацієнтів-чоловіків є фактором, що асоціюється з підвищеним ризиком формування стійкості ВІЛ до АРВП [10].

На основі філогеографічного аналізу нуклеотидних послідовностей гену *pol* ВІЛ-1 субтипу А встановлено, що активна міграція населення призвела до перерозподілу резистентних форм вірусу в межах країни. Зокрема, східний регіон (Донецька та Луганська області) був основним експортером вірусних ліній популяції ВІЛ. Рух вірусних ліній найчастіше спостерігається зі східного регіону країни до центрального (25,96%) і південного (23,81%), а також до м. Києва (22,31%) та м. Одеси (16,77%). Виявлено тенденції поширення резистентних форм вірусу в напрямку міст зі значною часткою людей, які вживають ін'єкційні наркотики (ЛВІН) та практикують ризиковану сексуальну поведінку [11, 12].

Підтверджено епідемічну значимість ЛВІН у поширенні ВІЛ в країні на сучасному етапі розвитку епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу. Показано, що недостатній рівень обстеження представників груп підвищеного ризику щодо інфікування ВІЛ сприяє загрозі появи в їх середовищі осіб з невиявленим позитивним статусом, які залишаються прихованим джерелом збудника інфекції [13].

З метою удосконалення системи профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини проведено оцінку ефективності АРТ у жінок репродуктивного віку та дітей. Доведено, що АРВ-профілактика, призначена під час вагітності, не забезпечує повної супресії вірусу у 4,46% осіб. За допомогою молекулярно-генетичних досліджень встановлено частоту та характер мутацій резистентності ВІЛ, асоційованих зі стійкістю до АРВП, рівень їх поширення серед жінок репродуктивного віку та дітей [14, 15]. Проведена оцінка ролі сперми як фактору статевого шляху передачі ВІЛ та визначено рівень вірусного навантаження в зразках сперми в залежності від клінічної стадії хвороби та проходження АРТ [16]. Отримані дані використані в обґрунтуванні та розробці шляхів і напрямів підвищення ефективності системи профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини (ППМД), а також для удосконалення інформаційної підсистеми епідеміологічного нагляду за ВІЛ-інфекцією в Україні.

Результати багаторічної наукової діяльності лягли в основу циклу інноваційних робіт «Фундаментальні і практичні основи визначення резистентності вірусу імунодефіциту людини до антиретровірусних препаратів та удосконалення системи епідеміологічного нагляду за ВІЛ-інфекцією», за який колектив авторів (к.м.н. М. Г. Люльчук, проф. д.м.н. А. М. Щербінська, чл.-кор. НАМНУ проф. д.м.н. В. І. Задорожна) отримав премію Кабінету Міністрів України в 2021 році. Представлений цикл робіт є завершеним комплексним науковим дослідженням, який дасть змогу удосконалити епідеміологічний нагляд за ВІЛ-інфекцією в Україні; зменшити ризик циркуляції резистентних форм ВІЛ серед населення; знизити економічний тягар, пов'язаний з використанням неефективних схем лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Інший науковий напрям вивчала організована в 1998 р. лабораторія епідеміології вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції, якою керував видатний вчений, заслужений діяч науки і техніки, проф. А. Л. Гураль: вивчення закономірностей і тенденцій розвитку епідемічного процесу ВІЛ-інфекції в сучасних умовах; визначення особливостей парентерального механізму передачі ВІЛ, частоти реалізації природних і штучних шляхів передачі збудника інфекції; виявлення епідеміологічних особливостей поширення в Україні перинатальної ВІЛ-інфекції, розроблення стратегії і тактики її профілактики; вдосконалення підходів до специфічної діагностики ВІЛ-інфекції, розроблення алгоритмів досліджень залежно від мети, завдання, контингентів обстежуваних осіб тощо; розроблення методологічних та методичних підходів до створення системи зовнішнього і внутрішнього контролю якості специфічних досліджень при виявленні маркерів інфікування ВІЛ; дослідження впливу соціальних, природних та біологічних факторів на механізм передачі ВІЛ, на кількісні та якісні ознаки епідемічного процесу; визначення епідеміологічних паралелей між гепатитами В, С та ВІЛ-інфекцією; наукове обґрунтування системи і структури епідеміологічного нагляду за ВІЛ-інфекцією в Україні.

Результати проведених авторами (д.м.н. Т. А. Сергєєва, д.м.н. В. Р. Шагінян, к.м.н. Ю. В. Круглов, к.м.н. В. А. Марциновська, н.с. І. В. Нгуен, Д. П. Лузан та інші) досліджень дозволили вперше в Україні вивчити епідеміологічні особливості ВІЛ-інфекції впродовж років епідеміологічного нагляду (1987–2022 рр.), визначити поточну стадію епідемії ВІЛ-інфекції та встановити провідні поведінкові фактори ризику інфікування ВІЛ [17–20]; виявити основні причини смертей ВІЛ-інфікованих осіб. На основі отриманих даних була розроблена концепція зовнішньої оцінки якості специфічних лабораторних досліджень при діагностиці ВІЛ-інфекції в Україні [21, 22]. Також була запропонована організаційна схема виявлення антитіл до ВІЛ на національному, регіональному і місцевому рівнях [23–25]. Фахівці лабораторії спільно з МБФ «Фонд Вільяма Дж. Клінтона» доклали зусиль до широкого впровадження швидких тестів для виявлення антитіл до ВІЛ у практику закладів охорони здоров'я; першими в Україні розробили та впровадили програму зовнішньої оцінки якості досліджень із застосуванням зазначених діагностичних препаратів. Були організовані для фахівців центрів СНІДу численні науково-практичні семінари, присвячені навичкам роботи в галузі лабораторної діагностики ВІЛ-інфекції, зі швидкими тестами та алгоритмами досліджень при встановленні ВІЛ-статусу пацієнтів [26].

Доречно зазначити про окремий напрям досліджень лабораторії стосовно ППМД. За участі науковців обґрунтовано та економічно обчислено доцільність та необхідність тестування на антитіла до ВІЛ вагітних жінок з метою зниження ризику вертикальної трансмісії ВІЛ, що стало науковим підґрунтям прийнятої в країні стратегії ППМД, побудованої за рекомендаціями ВООЗ [27, 28].

Реалізація ППМД в Україні, що була розпочата в 2001 р., сприяла зниженню частки передачі ВІЛ від матері до дитини з 27% (у 2001 р.) до 2,6% в 2019 році [29]. Сьогодні фахівці служби СНІДу працюють над досягненням показників, визначених Глобальною стратегією ВООЗ/ЮНЕЙДС, що передбачає елімінацію до

0% випадків передачі ВІЛ від матері до дитини до 2030 року [30–32]. Результати наукових досліджень фахівців лабораторії стали основою для розробки низки нормативних та методичних документів, затверджених наказами МОЗ України, передусім вони ввійшли до Державної стратегії у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, туберкульозу та вірусним гепатитам на період до 2030 року. Ця програма містить комплексний стратегічний підхід до ППМД.

За безпосередньої участі науковців Інституту була створена і впроваджена в практичну діяльність служби СНІДу система епідеміологічного нагляду за ВІЛ-інфекцією в Україні. Це дало змогу об'єктивно аналізувати динаміку розвитку епідемії, здійснювати моніторинг та оцінку ефективності протиепідемічних заходів, сконцентрувати національні зусилля на досягненні глобальних цілей ЮНЕЙДС на 2025 рік 95-95-95 [33] і нарешті стабілізувати епідемію. Достатньо згадати, як на початку епідемії, використовуючи дані епіднагляду, національні фахівці в галузі комп'ютерного аналізу за програмою Spectrum спільно з Британською радою та Департаментом міжнародного розвитку (DFID) оцінили масштаби епідемії на основі показників ВІЛ-інфікування в групах високого ризику: розрахунки засвідчили, що кількість ВІЛ-інфікованих в Україні на 2000 р. становила близько 1% дорослого населення. На перспективу в 2010 р. було прогнозовано, що ВІЛ-позитивних осіб буде 0,5 млн, а кількість летальних випадків внаслідок СНІДу сягне близько 43 000 (оптимістичний сценарій). Або кількість ВІЛ-позитивних осіб становитиме 1,44 млн, а рівень смертності сягне 89 200 осіб (песимістичний сценарій) [34]. Стурбованість суспільства епідемічною ситуацією з ВІЛ/СНІДу, її медичними і соціально-економічними наслідками призвела до консолідації зусиль державних і громадських організацій, з урахуванням і реалізацією рекомендацій наукового колективу Інституту, ВООЗ і ЮНЕЙДС, що не допустило реалізації в 2010 р. навіть кращого сценарію. До прикладу, за оновленою оцінкою розвитку епідемії ВІЛ/СНІДу на підставі програми Spectrum/EPP 5.4 на початок 2016 р. в Україні мешкало 220 000 осіб, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), а на початок 2022 р. кількість ЛЖВ становила 244 877 [29, 35].

В 90-х та на початку 2000-х років науковці лабораторії медичної паразитології під керівництвом д.м.н. І. М. Локтевої вивчали ураженість хворих на ВІЛ-інфекцію гельмінтами та простішими. Згодом цей напрям продовжили вивчати співробітники лабораторії діагностики інфекційних хвороб (під керівництвом д.м.н. В. Р. Шагінян), які провели аналіз паразитологічної палітри у хворих на ВІЛ-інфекцію в умовах масштабної АРТ [36–38].

Важливі дослідження в галузі противірусної терапії інфекційних хвороб, в тому числі й ВІЛ-інфекції, проводились в лабораторії експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій (керівник – лауреат премії Д. К. Заболотного, проф., д.м.н. С. Л. Рибалко). Колектив лабораторії працював над створенням ефективних композицій препаратів проти ВІЛ та опортуністичних інфекцій з урахуванням їх механізму дії, пов'язаного з антигенною мімікрією пептидів ВІЛ-1 та вуглеводовмісних біополімерів мікроорганізмів у взаємодії ВІЛ-1 з клітинами. В модельних дослідах доведено можливість пригнічення антигенно спорідненими мімікріями репродукції

ВІЛ-1; показано роль антигенної мімікрії в отриманні хибнопозитивних результатів при використанні імуноферментних тест-систем в діагностиці ВІЛ-інфекції; розкрито природу і механізм дії біополімерів-мімікринів – це дозволило розробити методику підвищення ефективності серологічної діагностики ВІЛ-інфекції за рахунок інгібування неспецифічних реакцій, що має важливе практичне значення (д.б.н. Н. В. Іванська, к.б.н. Д. Б. Старосила, к.б.н. С. Т. Дядюн, к.б.н. Т. Ю. Трохимчук та інші) [39–44]. В 2020 р. науковці лабораторії разом із фахівцями лабораторії молекулярної вірусології спільно з розробниками від КПІ ім. Ігоря Сікорського отримали грант від Національного фонду досліджень України у конкурсі «Наука для безпеки людини та суспільства» (2020.01/0226) «Експериментальне дослідження ефективності та безпечності застосування нових фітохімічних та бактерійних препаратів для лікування коронавірусної та інших інфекційних хвороб». На основі біополімерів бактерій р. *Bacillus* отримано комплексний фітопрепарат і вивчено його противірусну активність в умовах *in vivo* та *in vitro* на модельних інфекціях, спричинених коронавірусом свиней, вірусами грипу, герпесу, гепатиту С та ВІЛ, збудниками бактеріальних інфекцій. Доведено ефективність і безпечність фітопрепарату для лікування та профілактики деяких вірусних інфекцій, передусім коронавірусної інфекції та ВІЛ-опортуністичних хвороб.

З перших днів появи хворих на ВІЛ-інфекцію на території України Інститут взяв на себе й лікування пацієнтів. Клінічне відділення вірусних гепатитів, яким керувала проф. А. Д. Вовк, прийняло в 1988 р. перших хворих на СНІД. Згодом клініцисти започаткували організацію і діяльність клініки СНІДу, широко відомої в країні та поза її межами як клініка «Лавра» (на той час відділення знаходилось поруч з територією Києво-Печерської лаври). Вона стала навчальною базою лікарів-інфекціоністів країни з проблем клінічного перебігу та лікування хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД (С. М. Антоняк, Я. В. Лопатіна, Т. В. Супруненко та інші). До 2000 р. це було загалом симптоматичне лікування хворих на пневмоцистну пневмонію, цитомегаловірусні та герпетичні ураження, псоріаз та інші СНІД-індикаторні хвороби. На початку двохтисячних у клініці розпочались перші спроби антиретровірусного лікування (до 10 хворих), а згодом кількість пролікованих зросла, і на кінець 2007 р. досягла 375 осіб. Протягом багатьох років колектив відділення брав активну участь у виконанні Загальнодержавних програм протидії епідемії ВІЛ-інфекції/СНІД, затверджених Законом України від 20 жовтня 2014 № 1708-VII), та продовжує брати активну участь у комплексних лікувально-діагностичних заходах програмного характеру з протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу на національному рівні. Фахівці клініки СНІДу стали досвідченими спеціалістами в галузі лікування хворих на ВІЛ-інфекцію, за їх безпосередньої участі були розроблені та впроваджені клінічні протоколи АРТ хворих на ВІЛ-інфекцію, терапії опортуністичних інфекцій дорослих і підлітків, а також дітей. Сьогодні відділення СНІДу з палатами інтенсивної терапії має 38 ліжок (зав. науковим відділом клініки – д.м.н. С. В. Федорченко, зав. клінічним відділом Л. А. Коломіїчук).

На сьогоднішній день Інститут – єдиний заклад національного рівня, що забезпечує консультативну, діагностичну, лікувально-профілактичну медичну допомогу

гу високої категорії складності хворим на ВІЛ-інфекцію та парентеральні вірусні гепатити (включаючи пацієнтів з невдачею попереднього лікування та військово-службовців). Пацієнти Інституту, окрім ВІЛ-інфекції в ІV-V клінічній стадії, зазвичай мають супутню патологію з переліком опортуністичних інфекцій, коінфекцією ВІЛ/НСV, туберкульозом легень, позалегеневим туберкульозом. До перерахованих інфекцій доєдналася патологія, пов'язана з COVID-19, лікування якої стало пріоритетом Інституту. На тлі війни різко зросла потреба в терміновому обстеженні та лікуванні внутрішньо переміщених ВІЛ-позитивних пацієнтів, які були вимушені перервати специфічну терапію за місцем проживання і звертаються до Інституту за медичною допомогою у зв'язку з погіршенням стану здоров'я. За 12 місяців 2022 р. проведено 12 804 амбулаторних прийоми хворих на ВІЛ-інфекцію, стаціонарне лікування отримали 1 323 особи, переважно ІV (635 осіб, 41,9%) та V (688 осіб, 45,4%) категорії складності.

В 2022 р. Клініка активно співпрацювала з закладами охорони здоров'я Збройних сил України в консультативно-лікувальній роботі, надавала висококваліфіковану медичну допомогу тимчасово переселеним особам, в тому числі ЛЖВ. Вперше в Україні проведено вивчення перебігу COVID-19 у ЛЖВ. Показано, що перебіг COVID-19 у пацієнтів, які отримують АРТ понад 6 місяців, не є більш тяжким, ніж серед інших груп населення. Не встановлено позитивного впливу вакцинації на захворюваність ЛЖВ на COVID-19.

Науковці Інституту брали участь у створенні законодавчих та нормативно-методичних документів, що регламентують і на сьогодні діяльність закладів охорони здоров'я в галузі подолання епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДУ в країні до 2030 р., як зазначено в декларації ЮНЕЙДС. За участю фахівців Інституту в країні створено дієву службу СНІДУ – центри профілактики і боротьби зі СНІДОМ, що веде в областях протиепідемічну, лікувальну та профілактичну роботу. Ефективними помічниками в цій важкій справі стали численні громадські організації на чолі з ВБО «Мережа людей, які живуть з ВІЛ», тепер вона носить назву «100% ЖИТТЯ».

Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» залишається головною науковою установою України, яка спроможна ефективно вирішувати питання створення нових вітчизняних технологій, наукового пошуку в різних напрямках боротьби з інфекційними хворобами, з використанням існуючого матеріально-технічного, кадрового потенціалу, багаторічного накопиченого досвіду в галузі інфектології.

## Література

1. Закон України «Про запобігання захворюванню на синдром набутого імунодефіциту (СНІД) та соціальний захист населення». Відомості Верховної Ради (ВВР). 1992. №11. 152 с.
2. Щербінська А. М., Люльчук М. Г., Антоненко С. В. та ін. Субтипова структура популяції ВІЛ-І, що циркулює на території України. Укр. ж-л дерматології, венерології та косметології. 2002. Т. 73. №1. 101-102 с.
3. Nabatov A. A., Kravchenko O. N., Lyulchuk M. G., Shcherbinskaya A. M., Lukashov V. V. Simultaneous introduction of HIV type 1 subtype A and B viruses into injecting drug users in southern Ukraine at the beginning of the epidemic in the former Soviet Union. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2002 Aug 10;18(12):891-5. doi: 10.1089/08892220260190380. PMID: 12201913.
4. Saad M. D., Shcherbinskaya A. M., Nadai Y., Kruglov Y. V., Antonenko S. V., Lyulchuk M. G., Kravchenko O. N., Earhart K. C., Sanchez J. L., Bix D. L., Carr J. K. Molecular epidemiology of HIV Type 1 in Ukraine: birthplace of an epidemic. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006 Aug;22(8):709-14. doi: 10.1089/aid.2006.22.709. PMID: 16910825.
5. Vasylyeva T. I., Liulchuk M., du Plessis L., Fearnhill E., Zadorozhna V., Babii N., Scherbinska A., Novitsky V., Pybus O. G., Faria N. R. The Changing Epidemiological Profile of HIV-1 Subtype B Epidemic in Ukraine. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2019 Feb; 35(2):155-163. doi: 10.1089/AID.2018.0167. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30430838; PMCID: PMC6360399.
6. Люльчук М. Г. Характеристика субтипової структури ВІЛ на різних стадіях епідемічного процесу ВІЛ-інфекції в Україні. Профілактична медицина (епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекційні хвороби). 2013. 3-4 (27). 9-14 с.
7. Люльчук М. Г. Аналіз частоти формування мутацій резистентності ВІЛ, асоційованих зі стійкістю до антиретровірусних препаратів. *Актуальна інфектологія*. Т 8. №4. 2020. 32 с.
8. Люльчук М., Щербінська А., Кирпичова В. Аналіз частоти формування набутої резистентності ВІЛ у ВІЛ-позитивних дітей на тлі прийому антиретровірусних препаратів. *Збірник наукових праць ЛОГОС*. 2021. <https://doi.org/10.36074/logos-10.09.2021.71>.
9. Palumbo P. J., Zhang Y., Fogel J. M., Guo X., Clarke W., Breud A., Richardson P., Piwowar-Manning E., Hart S., Hamilton E. L., Hoa NTK, Liulchuk M., Anandari L., Ha T. V., Dumchev K., Djoerban Z, Hoffman I., Hanscom B., Miller W. C., Eshleman S. H. HIV drug resistance in persons who inject drugs enrolled in an HIV prevention trial in Indonesia, Ukraine, and Vietnam: HPTN 074. *PLoS One*. 2019 Oct 10;14(10):e0223829. doi: 10.1371/journal.pone.0223829. PMID: 31600343; PMCID: PMC6786608.
10. Люльчук М. Г. Вивчення причин вірусологічної неефективності АРТ на ранніх строках лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів. *Актуальна інфектологія*. 2015. № 1 (6). 40-44 с.
11. Vasylyeva T. I., Liulchuk M., Friedman S. R., Sazonova I., Faria N. R., Katzourakis A., Babii N., Scherbinska A., Thézé J., Pybus O. G., Smyrnov P., Mbisa J. L., Paraskevis D., Hatzakis A., Magiorkinis G. Molecular epidemiology reveals the role of war in the spread of HIV in Ukraine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Jan 30;115(5):1051-1056. doi: 10.1073/pnas.1701447115. Epub 2018 Jan 16. PMID: 29339468; PMCID: PMC5798316.
12. Vasylyeva T. I., Zarebski A., Smyrnov P., Williams L. D., Korobchuk A., Liulchuk M., Zadorozhna V., Nikolopoulos G., Paraskevis D., Schneider J., Skaathun B., Pybus O. G., Friedman S. R. Phylodynamic Helps to Evaluate the Impact of an HIV Prevention Intervention. *Viruses*. 2020 Apr 20;12(4):469. doi: 10.3390/v12040469. PMID: 32326127; PMCID: PMC7232463.
13. Щербінська А. М., Люльчук М. Г., Бабій Н. О. та ін. Епідемія ВІЛ/СНІДУ в Україні та вплив людей, які вживають ін'єкційні наркотики, на її розвиток. *Профілактична медицина (епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекційні хвороби)*. 2017. №3-4 (29). 28-32 с.
14. Бабій Н. О., Щербінська А. М. Резистентні штами ВІЛ у дітей з неефективною антиретровірусною терапією. *Профілактична медицина (Додаток)*. 2016. №3-4 (27). 17 с.
15. Babii N., Nizova N., Shcherbinska A. Progress in reducing infant HIV-infection rates among HIV-exposed infants in Ukraine. *Global Virus Network Conference*. Laulasmaa, Estonia June 11th-13th, 2014. P. 24.
16. Потокій Н., Щербінська А. Використання репродуктивних технологій для профілактики ВІЛ-інфекції. *Інфекційні хвороби*, 2013 (3). <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2013.3.1552>.
17. Гураль А. Л., Мариевский В. Ф., Сергеева Т. А. и др. Эпидемиологические параллели между гепатитами В, С и ВИЧ-инфекцией. *Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы*. К. «ДІА», 2001. 25-28 с.
18. Круглов Ю. В., Марциновська В. А., Кислих О. М. та ін. Вивчення поширеності ВІЛ-інфекції шляхом застосування методології «дозорного» епідеміологічного нагляду. *Інфекційний контроль*. 2007. № 2 (21). 9-10 с.
19. Щербинская А. М., Бочкова Л. В., Круглов Ю. В. и др. Результаты эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией и инфекциями, передающимися половым путем. *Аналитический отчет 2006 года*. Киев. 2007. 90 с.
20. Гураль А. Л., Мариевский В. Ф., Сергеева Т. А. и др. Теоретические и практические основы эпидемиологического надзора за гепатитами В и С. *Профілактична медицина*. 2011. №2(14). 17-27 с.
21. Гураль А. Л., Максименко Е. В., Сергеева Т. А. и др. Стратегия лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции в Украине. *Журнал практичного лікаря*. 1999. № 2. 5-8 с.
22. Гураль А. Л., Іванська Н. В., Кислих О. М. та ін. Серологічна діагностика ВІЛ-інфекції: Практичний посібник. Київ. 2004. 52 с.

23. Максименко О. В., Кислих О. М., Ватаманюк М. Ю. та ін. Розробка критеріїв гарантованої наявності антитіл до ВІЛ. Проблеми епідеміології, діагностики, клініки, лікування та профілактики інфекційних хвороб. Київ. 2002. 253–257 с.
24. Кислих О. М., Максименко О. В., Сергеева Т. А., Шагінян В. Р. Помилки імуноферментної діагностики // Лаб. діагностика. 2005. № 4. 43–49 с.
25. Кислих О. М., Максименко О. В., Сергеева Т. А., Гураль А. Л. Ефективність застосування комбінацій імуноферментних тест-систем при верифікаційних дослідженнях на антитіла до ВІЛ // Лаб. діагностика. 2004. № 4. 18–23 с.
26. Максименко О. В., Сергеева Т. А., Гураль А. Л. та ін. Оцінка ефективності серологічної діагностики ВІЛ-інфекції із застосуванням швидких тестів. Профілактична медицина. 2011. №3(15). 37–42 с.
27. Марциновська В. А. Оцінка різних методів профілактики перинатальної та постнатальної передачі ВІЛ-інфекції в Україні. Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз. Тернопіль. Укрмедкнига. 2004. 138–140 с.
28. Жилка Н. Я., Нізова Н. М., Марциновська В. А. та ін. Елімінація випадків передачі ВІЛ від матері до дитини в Україні. Ситуаційний аналіз. Київ. 2020. 31 с.
29. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень. №53. К. 2022. 115 с.
30. Ускорение: в направлении цели «ноль». Стратегия ЮНЭЙДС на 2016–2021 гг. ЮНЭЙДС. 2015. 65 с.
31. Fast-Track strategy to end the AIDS epidemic by 2030. UNAIDS. 2015. P. 36.
32. Политическая декларация по ВИЧ и СПИДу: ускоренными темпами к активации борьбы с ВИЧ и прекращению эпидемии СПИДа к 2030 году. Проект резолюции, представленной Председателем Генеральной Ассамблеи ООН. Организация Объединенных Наций. 2016. 35с. [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/2016-political-declaration-HIV-AIDS\\_ru.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2016-political-declaration-HIV-AIDS_ru.pdf)
33. Heath, Katherinea; Levi, Jacobbb; Hill, Andrewc. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS 95–95–95 targets: worldwide clinical and cost benefits of generic manufacture. AIDS. 2021 December 15; 35(2): S197–S203. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002983.
34. Норберт Жустен. Соціально-економічні проблеми ВІЛ/СНІДу, наркоманії та алкоголізму в Україні та шляхи їх розв'язання. Матеріали парламентського слухань у Верховній Раді України 1 грудня 2003 р. К. Парламентське видавництво. 2004. 28–30 с.
35. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень. № 45. К. 2016. 152 с.
36. Шагінян В. Р., Данько О. П., Сопіль Г. В. та ін. Інвазованість кишковими паразитами ВІЛ-позитивних осіб. Профілактична медицина. 2018. № 1(30). 91–97 с.
37. Shahinian V. R., Danko O. P., Antonyak S. N. et al. Prevalence of enteric parasitic among people living with HIV. Science Review. July 2019. ISSN 2544–9346. 6(23), P. 16–20.
38. Шагінян В. Р., Данько О. П., Сопіль Г. В. та ін. Поширеність та етіологічна структура кишкових паразитозів у ВІЛ-позитивних осіб. Імунологія та алергологія. Наука і практика. Додаток №1. 2019. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю, 16–17 травня, 2019. Харків. 135–136 с.
39. Іванська Н. В. Мінливість вірусу імунодефіциту людини. ВІЛ-інфекція/СНІД: проблеми етіології, епідеміології та діагностики / під ред.: Семиноженка В. П., Москаленка В. Ф., Гурала А. Л. Київ: Поліграф-Експрес. 2004. 80–93 с.
40. Іванська Н. В., Жеребцова Е. М. Етіологія та патогенез ВІЛ-інфекції. В монографії: ВІЛ-інфекція/СНІД: Проблеми етіології, епідеміології та діагностики. Під ред. Семиноженка В. П., Москаленка В. Ф., Гурала А. Л. К. Поліграф-Експрес. 2004. 66–79 с.
41. Иванская Н. В. Роль молекулярной мимикрии в возникновении неспецифических реакций при серологической диагностике ВИЧ-инфекции. Иванская Н. В., Кислых Е. Н., Калитенко Т. Н., Кирсанова О. С. Лабораторна діагностика. 2009. №3(49). 19–30 с.
42. Іванська Н. В., Рыбалко С. Л., Настоящая Н. И. и др. Створення стандартної панелі сироваток для серотипування субтипів А, В та С, ВІЛ-1. Імунологія та алергологія. 2002. №4. 15–17 с.
43. Максименко О. В., Рыбалко С. Л., Дядюн С. Т. та ін. Про можливість використання деяких цитокінів як показників активації імунної системи у ВІЛ-інфікованих. Лабораторна діагностика. 2005. № 4. 64–68 с.
44. Trokhymchuk T. Y., Ganova L. A., Spivak N. Ya. Comparative study of HIV-positive human sera with third- and Fourth-generation enzyme immunoassay test systems. Biotechnologia Acta. 2018. (11):70–75. <https://doi.org/10.15407/biotech11.01.070>

#### Відомості про авторів:

**Щербінська Алла Михайлівна** – доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат премії Кабінету Міністрів України за інноваційні розробки, провідний науковий співробітник «Лабораторії молекулярної вірусології і медичної мікробіології з музеєм патогенних для людини мікроорганізмів» ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».

*E-mail: scherbinska@ukraids.gov.ua*

*ORCID 0009-0001-3612-852X*

**Роль у виконанні роботи:** сформульовано ідею, проведено збирання матеріалу, підготовку чорнового варіанту статті.

**Льольчук Марія Геннадіївна** – доктор медичних наук, старший науковий співробітник, лауреат премії Кабінету Міністрів України за інноваційні розробки, завідувач «Лабораторії молекулярної вірусології і медичної мікробіології з музеєм патогенних для людини мікроорганізмів», заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».

*E-mail: mliulchuk@gmail.com*

*ORCID 0000-0001-7689-4002*

**Роль у виконанні роботи:** ретроспективний аналіз молекулярно-генетичних досліджень, здійснено написання окремих розділів, редагування статті, систематизовано матеріал, підготовлено резюме двома мовами.

#### Information about the authors:

**Щербінська Алла Михайлівна** – доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат премії Кабінету Міністрів України за інноваційні розробки, провідний науковий співробітник «Лабораторії молекулярної вірусології і медичної мікробіології з музеєм патогенних для людини мікроорганізмів» ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».

*E-mail: scherbinska@ukraids.gov.ua*

*ORCID 0009-0001-3612-852X*

**Role in the performance of the work:** owns the idea, collected material, prepared a draft version of the article.

**Льольчук Марія Геннадіївна** – доктор медичних наук, старший науковий співробітник, лауреат премії Кабінету Міністрів України за інноваційні розробки, завідувач «Лабораторії молекулярної вірусології і медичної мікробіології з музеєм патогенних для людини мікроорганізмів», заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».

*E-mail: mliulchuk@gmail.com*

*ORCID 0000-0001-7689-4002*

**Role in the performance of the work:** conducted a retrospective analysis of molecular genetic studies, edited the article, systematized the material, prepared a summary in two languages.

## ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ПРОТЕФЛАЗІДУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ЗАПАЛЬНОЇ ХВОРОБИ ГЕНІТАЛІЙ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

<sup>1</sup>ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України»

<sup>2</sup>Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України

<sup>3</sup>ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України»

<sup>4</sup>Український інститут сексології та андрології

Проведені дослідження показали, що хронічна запальна хвороба геніталій у більшості (93,3%) з обстежених жінок репродуктивного віку характеризувалась латентним перебігом і супроводжувалась частими рецидивами. В етіологічному спектрі чинників даного захворювання в 98,3% випадків виявлялись мікроорганізми в численних мікробних та мікробно-вірусних асоціаціях.

У жінок з хронічною хворобою геніталій стан імунітету характеризувався порушенням функціонування системи інтерферону, активності фагоцитуючих клітин (моноцитів та нейтрофілів), показників клітинного та гуморального імунітету.

Розроблений метод лікування жінок з хронічною запальною хворобою геніталій з включенням Протефлазиду сприяв підвищенню клінічної (на 20,0%), мікробіологічної (на 23,3%) ефективності проведеної терапії порівняно з результатами базисної терапії, а також супроводжувався відновленням до норми продукції фактору некрозу пухлин, функціональної активності фагоцитуючих клітин, показників клітинного та гуморального імунітету через 3 місяці та показників інтерферонового статусу через 6 місяців після закінчення терапії.

Використання запропонованої терапії із залученням Протефлазиду сприяло зменшенню частоти рецидивів запальної хвороби геніталій у жінок репродуктивного віку в 3,3 рази.

**Ключові слова:** запальні захворювання геніталій, бактеріально-вірусна інфекція, лікування, Протефлазид.

O. V. Romashchenko<sup>1</sup>, A. V. Rudenko<sup>1</sup>, S. L. Rybalko<sup>3</sup>, M. Ya. Spivak<sup>2</sup>, V. V. Biloholovska<sup>4</sup>, L. O. Lebid<sup>4</sup>

## EFFECTIVENESS EVALUATION OF THE PROTEFLAZID USE IN THE COMPLEX THERAPY FOR THE INFLAMMATORY DISEASE OF THE GENITALS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

<sup>1</sup>SI "Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of National Academy of Sciences of Ukraine"

<sup>2</sup>D. K. Zabolotny Institute of Microbiology and Virology National Academy of Sciences of Ukraine

<sup>3</sup>SI "The L. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Sciences of Ukraine"

<sup>4</sup>The Ukrainian institute of sexology and andrology

The conducted research showed that the chronic inflammatory disease of the genitals in the majority (93.3%) of the examined women of reproductive age was characterized by a latent course and was accompanied by frequent relapses. In the etiological spectrum of the factors of this disease, in 98.3% of cases, microorganisms were detected in numerous microbial and microbial-viral associations.

In women with chronic genital disease, the state of immunity was characterized by impaired functioning of the interferon system, activity of phagocytic cells (monocytes and neutrophils), indicators of cellular and humoral immunity.

The developed method of treatment of women with chronic inflammatory disease of the genitals with the inclusion of Proteflazid contributed to an increase in the clinical (by 20.0%), microbiological (by 23.3%) effectiveness of the therapy in comparison with the results of the basic therapy, and was also accompanied by the restoration of tumours necrosis factor production to normal, functional activity of phagocytic cells, indicators of cellular and humoral immunity after 3 months and indicators of interferon status after 6 months after the end of therapy.

The use of the proposed therapy with the involvement of Proteflazid contributed to a 3.3 times reduction in the frequency of recurrences of genital inflammatory disease in women of reproductive age.

**Key words:** inflammatory diseases of the genitals, bacterial-viral infection, treatment, Proteflazid.



**В** умовах сьогодення запальна хвороба геніталій займає провідну позицію в переліку гінекологічних захворювань як за частотою поширення серед жіночого населення, порушень репродуктивної функції внаслідок перенесеного захворювання, так і складностей, що виникають на етапі проведення терапії:

- переважає асоційований характер ушкодження геніталій чинниками, що передаються статевим шляхом (переважно хламідіями, молікутами, вірусами);
- з характерним для них високим тропізмом до клітин циліндричного та проміжного епітелія;
- персистенція збудника в самих клітинах [1, 2].

Перераховані особливості свідчать про здібність вищезгаданих чинників переживати період активного лікування та обумовлюють певною мірою неефективність його проведення, особливо за умови латентного перебігу запального процесу [3].

Враховуючи поширеність хронічних форм запальної хвороби геніталій, виникає необхідність в переорієнтації традиційних підходів в лікуванні даної патології з використанням сучасних етіологічних та патогенетично обумовлених препаратів [4].

Відповідно засоби рослинного походження заслуговують на особливу увагу, спричинену спроможністю впливати на причину та певні ланки патологічного процесу [5]. Відомо, що деякі з рослинних препаратів можуть проявляти противірусну активність як на рівні специфічного пригнічення вірус-специфічних синтезів, так і на рівні вірус-специфічних ферментативних реакцій. Крім того, противірусна активність препаратів може реалізуватися на рівні системи інтерферону (ІФН) або ж моделювання імунної системи організму. Серед таких засобів препарату Протефлазід виробництва української фірми «Екофарм», з притаманною противірусною активністю, яка проявляється як *in vitro*, так і *in vivo* стосовно багатьох вірусів, зокрема вірусів герпесу, відведено особливе місце [6, 7].

Об'єктивним відображенням функціонування стану ІФН є показники ІФН-статусу. В нормі ІФН-статус організму, як правило, характеризується низькими концентраціями ІФН в сироватці крові ( $4 \leq \text{ОД/мл}$ ) та вираженою здібністю лейкоцитів синтезувати ІФН-гамма *in vitro* у відповідь на адекватну індукцію. Слід зазначити, що поява в крові циркулюючого ІФА свідчить про наявність в організмі в даний момент як гострого, так і загострення хронічного запального процесу [8].

Встановлено, що у жінок з хронічною запальною хворобою геніталій ІФН-статус характеризується різким пригніченням, а в деяких випадках, і повною відсутністю гама-ІФН продукуючою спроможністю лейкоцитів, що характерно для гінекологічних хворих з хронічною рецидивуючою вірусною інфекцією, ускладненою хламідіозом [9, 10].

В умовах сьогодення відомо немало індукторів інтерферону, які активно використовуються як для лікування вірусних захворювань, так і запальної хвороби геніталій бактеріально-вірусної етіології. Було встановлено дозозалежний ефект впливу ІФН-гамма на хламідії: високі рівні даного цитокіну повністю затримують ріст хламідій, а низькі рівні – індуюють розвиток морфологічно аномальних внутрішньоклітинних форм [11].

Серед найбільш перспективних сполук із серії індукторів ІФН виділяють препарати, що індуюють ІФН

1- та 2-го типів. Встановлено, що деякі флавоноїди можуть бути індукторами ІФН або ж взаємодіяти з компонентами системи ІФН [12–14].

Слід враховувати також проапоптичні та апоптичні властивості препаратів, що залучаються до терапії як вірусних, бактеріально-вірусних, так і бактеріальних інфекцій. Роль механізму апоптозу в елімінації ушкоджених інфекційних клітин та протистояння вірусів і бактерій різних видів процесам апоптозу в клітинах продовжує вивчатись. Причому, процеси апоптозу, пов'язані з компонентами системи ІФН в клітинах, безпосередньо з системою 2–5-олігоаденілатсинтази, вважаються провідною ефекторною складовою впливу ІФН в клітинах [15]. В даному аспекті на особливий інтерес заслуговує певна група флавоноїдів, що має здатність індукувати апоптоз в клітинах [16]. Проведені нами раніше дослідження підтвердили дане припущення та показали, що препарат Протефлазід дозволяє стимулювати продукцію ІФН як *in vitro*, так і *in vivo* та є індуктором як альфа-, так і гама-ІФН. Протефлазід індуює синтез ІФН в помірних титрах вже через 3 години після введення препарату. Водночас даний препарат проявляє проапоптичний ефект на моделі апоптозу, індукваного цитотоксичними засобами, що відносяться до інгібіторів ДНК-топізомераз II [17].

Інтерферогенний та апоптозomodуючий здатності препарату Протефлазід належить суттєва роль в механізмах противірусної та протибактеріальної активності та їх ефективного використання в терапії запальної хвороби геніталій вірусно-бактеріальної етіології.

Представлені характеристики препарату Протефлазід було взято нами за основу при розробці комплексу протизапальної терапії хронічної запальної хвороби геніталій, спричиненої бактеріально-вірусною інфекцією у жінок репродуктивного віку. План проведення досліджень було узгоджено з автором препарату В. П. Атаманюком.

**Мета** роботи полягає в проведенні клініко-мікробіологічної та імунологічної оцінки ефективності застосування препарату Протефлазід в комплексній терапії запальної хвороби геніталій у жінок репродуктивного віку.

#### **Матеріали та методи**

В динаміці спостереження (до та через 1, 3 місяці після лікування) було проведено клініко-мікробіологічне та імунологічне (до та через 3, 6 місяців після лікування) обстеження 60 жінок віком від 18 до 38 років з хронічною запальною хворобою геніталій тривалістю від 2 до 6 років (основна група) та для порівняння отриманих результатів 30 жінок репродуктивного віку від 20 до 38 років гінекологічно та соматично здорових (контрольна група).

Мікробіологічне дослідження включало виявлення бактерій різних таксономічних груп, грибів в пробах патологічного матеріалу [18, 19]. Для діагностики хламідій використовували ланцюгову полімеразну реакцію (ЛПР), а також додатково проводили цитоскопічне дослідження біоматеріалу, отриманого з цервікального каналу, уретри. Рівні специфічних імуноглобулінів до хламідійного антигену в сироватці крові визначали шляхом проведення ІФА [20]. В пробах крові також визначали наявність антитіл до вірусів групи герпесу (1- та 2-го типів), цитомегаловірусу [21].

Стан імунітету у обстежених жінок оцінювали шляхом визначення показників клітинного, гуморального імунітету та неспецифічної резистентності організму [22]. Оцінка показників ІФН-статусу включала визначення: титрів циркулюючого в крові ІФН – сироваткового інтерферону (сІФН); рівні продукції ІФН- $\gamma$  лейкоцитами периферичної крові при його індукції *in vitro* вірусом хвороби Ньюкасла, штам Канзас; рівня продукції ІФН- $\gamma$  лімфоцитами периферичної крові при його індукції *in vitro* фітогемаглютиніном. Титрування ІФН проводили за загальноприйнятною методикою [23].

## Результати досліджень та їх обговорення

При обстеженні пацієнток з хронічною запальною хворобою геніталій використовували загальні принципи диференційної діагностики запальної хвороби геніталій з урахуванням даних анамнезу, клініко-гінекологічного обстеження.

Тривалість захворювання у 8 (13,6%) пацієнток не перевищувала 2 роки, у 46 (76,4%) – була від 2 до 4 років та у 6 (10,0%) – від 4 до 5 років. Хронічна запальна хвороба геніталій у більшості (93,3%) обстежених жінок перебігала латентно («мовчазні сальпінгіти»).

При гінекологічному обстеженні у всіх пацієнток було встановлено спектр патологічних змін з боку геніталій: у 60 (100,0%) обстежених жінок був хронічний сальпінгіт, у 42 (70,0%) з них в поєднанні з оофоритом, у 24 (46,7%) – з фоновими захворюваннями шийки матки, у 11 (18,3%) – з кольпітами. У 47 (78,3%) жінок встановлено диспаревнію, яка стала причиною сексуальних дисгармоній пари.

Рецидиви захворювання спостерігались переважно в весняний та осінній періоди у 49 (81,7%) жінок основної групи.

Використання сучасних діагностичних методів показало, що в етіологічному спектрі запальної хвороби геніталій переважали (як в монокультурі, так і в асоціації) інфекційні чинники що передаються статевим шляхом: хламідії – у 33 (55,0%), уреоплазми – у 24 (40,0%), мікоплазми – у 25 (41,6%), гарднерели – у 11 (18,3%), трихомонади – у 7 (11,6%), гриби – у 20 (33,3%), вірус герпесу 2-го типу – у 7 (11,6%) у поєднанні з умовнопатогенними бактеріями з високим мікробним числом – у 11 (18,3%) хворих. В 98,3% випадків мікроорганізми виявлялись в чисельних (двох- та трьохкомпонентних) мікробних асоціаціях (рис. 1).

Крім визначення збудника, було встановлено підвищені та значимі титри антитіл до *Chl. trachomatis* (від 1:40 до 1:80) – у 11 (18,3%), цитомегаловірусу (от 1:400 до 1:1200) – у 4 (6,7%), вірусу герпесу 2-го типу (від 1:400 до 1:800) – у 7 (11,7%).

Аналіз отриманих результатів проведеного імунологічного обстеження показав, що зміни в системі імунітету характеризувались вірогідним зменшенням співвідношення CD4+/CD8+ (імунорегуляторний індекс) до 1,18 $\pm$ 0,21 (в контролі 2,56 $\pm$ 0,35;  $p < 0,05$ ) за рахунок вірогідного підвищення відносного вмісту CD8+-клітин (Т-супресори/цитотоксичні клітини) в периферичній крові (29,1 $\pm$ 3,3%, в контролі 13,1 $\pm$ 1,6%,  $p < 0,05$ ). В гуморальній ланці імунітету встановлено вірогідне зменшення концентрації IgG (5,9 $\pm$ 0,8 г/л, в контролі 11,5 $\pm$ 1,8 г/л,  $p < 0,05$ ) та тенденція до зростання рівнів циркулюючих імунних комплексів в сироватці крові.

Було встановлено вірогідне зменшення рівнів фагоцитарного числа нейтрофілів (3,21 $\pm$ 0,4 ум. од., в кон-

тролі 7,1 $\pm$ 2,4 ум. од.,  $p < 0,05$ ), а також тенденція щодо зниження показників фагоцитарного числа (моноцити) і функціонального резерву нейтрофілів.

Показники ІФН-статусу характеризувались підвищенням сироваткового ІФН (6,58 $\pm$ 1,1 Од/мл, в контролі 3,0 $\pm$ 1,9 Од/мл,  $p < 0,05$ ) в поєднанні із зменшенням здібності клітин периферичної крові до синтезу ІФН- $\alpha$  (в 5,8 раза) та ІФН- $\gamma$  (в 4,2 раза) *in vitro* у відповідь на адекватну індукцію, в порівнянні з контролем ( $p < 0,05$ ).

На підставі проведених досліджень, а також з урахуванням загальноприйнятих рекомендацій нами визначено принципи етапності лікування запальної хвороби геніталій, спричиненої мікст-інфекцією, у жінок: рання діагностика захворювання; виявлення та лікування супутньої соматичної патології; етіологічне обґрунтування антибактеріальної терапії з урахуванням мікробного числа та індивідуальної чутливості до препарату; проведення корекції імунологічних порушень в організмі з урахуванням індивідуальних особливостей; відновлення нормобіоценозу піхви; профілактика виникнення рецидивів захворювання; одночасне обстеження та лікування статевого партнера (партнерів); реабілітація репродуктивної, менструальної, секреторної та сексуальної функцій; клінічний, мікробіологічний контроль ефективності проведення терапії через 1, 3 місяці та імунологічний через 3, 6 місяців після лікування [16].

Протефлазид призначали в краплях, по 12–15 крапель два рази на день, розведених в 20 мл води, і рекомендували приймати за 30 хвилин до їжі (за наявності проблем зі шлунково-кишковим трактом – через 2 години після їжі). Тривалість прийому Протефлазиду в комплексній протизапальній терапії становила 28–30 днів.

Паралельно рекомендували введення в піхву свічок з Протефлазидом: по 1 супозиторію 2 рази на день впродовж 10 днів (в першу фазу менструального циклу після завершення менструації).

На підставі проведених імунологічних досліджень та з урахуванням патогенетичних механізмів дії даного препарату, через тиждень від початку прийому Протефлазиду призначалась антибактеріальна, десенсибілізуюча, протикандидозна терапія.

Обстежених хворих в залежності від використання запропонованого терапевтичного комплексу було розподілено на дві підгрупи:

I – 30 жінок з хронічною запальною хворобою геніталій, спричиненою мікст-інфекцією, які отримували традиційну протизапальну терапію (базисну терапію);

II – 30 жінок з хронічною запальною хворобою геніталій, спричиненою мікст-інфекцією, які отримували протизапальну терапію (базисну терапію) з включенням Протефлазиду.

Оцінка ефективності лікування жінок з хронічною запальною хворобою геніталій проводилась через 1 та 3 місяці після завершення терапії з урахуванням:

1) відсутності етіологічного фактору (факторів) запального процесу;

2) усунення клінічних ознак запальної хвороби (відлень із статевих шляхів, больових відчуттів при статевих стосунках та після), гіперемії слизової піхви, шийки матки, епітелізації ерозій шийки матки, пастозності та болючості з боку придатків, дизуричних розладів);

3) відсутність рецидивів захворювання на період спостереження.

Слід зазначити, що при проведенні базисної терапії у 3 (10,0%) хворих в перші 2–3 дні лікування було відмічено субфебрильну температуру (37,1–37,3°), у 11 (36,7%) хворих – помірний біль в нижніх ділянках живота.

За умови призначення Протефлазиду за вище зазначеною схемою ознаки загострення хронічної запальної хвороби геніталій (помірний біль в нижніх ділянках живота, диспаревнія, посилення виділень із статевих шляхів) відмічено у 14 (46,6%) хворих. Вищезазначені ознаки поступово зникали впродовж 5–7 днів при проведенні протизапальної терапії в поєднанні з Протефлазидом. На етапі реабілітаційної терапії при призначенні Протефлазиду загострення хронічної запальної хвороби геніталій не спостерігалось.

Серед 14 (46,6%) пацієток I підгрупи з фоновими захворюваннями шийки матки після проведення першого етапу базисної терапії лише у 2 (6,7%) жінок встановлено епітелізацію ерозії шийки матки.

При використанні свічок з Протефлазидом в комплексі протизапальної терапії відмічено розвиток краєвої та мозаїчної епітелізації ерозованої поверхні шийки матки після проведення першого етапу лікування у 8 (26,2%) та повну епітелізацію – у 6 (20%) хворих.

Позитивну клінічну динаміку при лікуванні хронічної запальної хвороби геніталій, спричиненої мікст-інфекцією, встановлено у 63,3% хворих, які отримували базисну терапію та у 83,3% – після проведення комплексного протизапального лікування з включенням Протефлазиду ( $p < 0,05$ ).

Позитивний мікробіологічний результат встановлено у 18 (60,0%) пацієток I підгрупи через 1 місяць після проведення базисної терапії. Однак, 12 (40,0%) жінок цієї ж підгрупи потребували проведення другого курсу протизапальної терапії. При проведенні мікробіологічного дослідження через 3 місяці після закінчення традиційної протизапальної терапії у цих жінок повторно визначали двохкомпонентні мікробні асоціації:

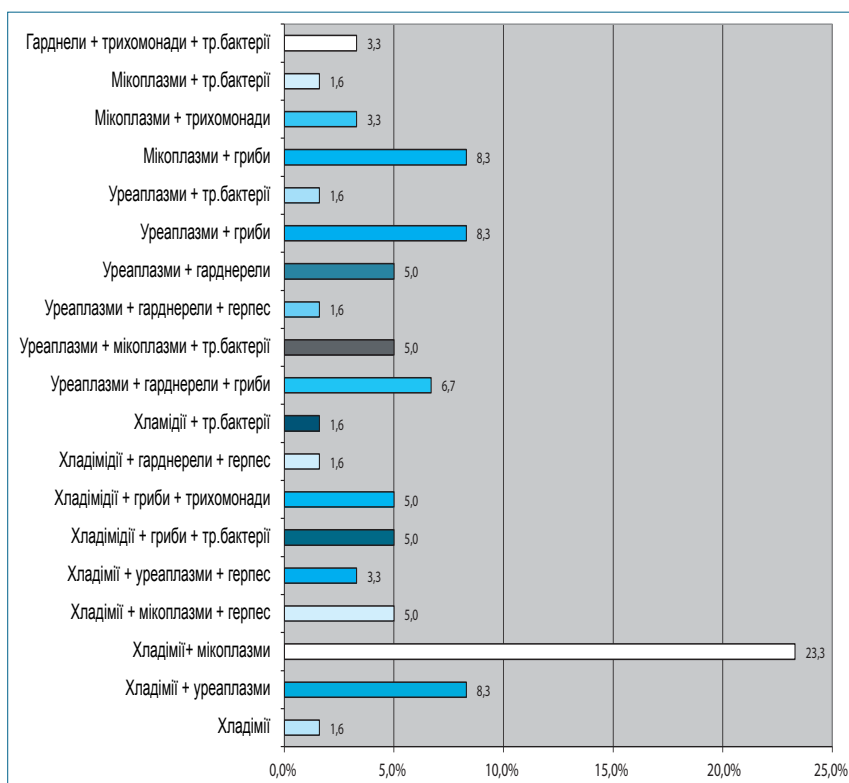


Рис. 1. Мікробіологічний спектр чинників, діагностованих у жінок з хронічною запальною хворобою геніталій

хламідії з молікутами – у 3 (10,0%), хламідії, мікоплазми, уреаплазми з грибами – у 9 (30,0%).

Після проведення курсу комплексної протизапальної терапії з Протефлазидом, етіологічні фактори запального процесу не визначались у 25 (83,3%) обстежених жінок II підгрупи, однак у 5 (16,7%) пацієток цієї ж підгрупи повторно було виявлено хламідії, мікоплазми та уреаплазми, однак цього разу в монокультурі.

За умови використання традиційних підходів (проведення базисної терапії) в лікуванні запальної хвороби геніталій у жінок через 3 місяці після його закінчення встановлено значну дестабілізацію імунного гомеостазу: підвищення титрів сироваткового ІФН ( $10,8 \pm 1,96$  Од/мл, в контролі  $3,0 \pm 1,9$  Од/мл,  $p < 0,05$ ), спонтанної (27,3 $\pm$ 1,4%, в контролі 15,0 $\pm$ 4,2%,  $p < 0,05$ ) та індукованої продукції ФНП (48,8 $\pm$ 5,5%, в контролі 31,6 $\pm$ 5,3%,  $p < 0,05$ ), а також пригнічення здібності клітин периферичної крові до продукції ІФН- $\alpha$  (8,0 $\pm$ 4,6 Од/мл, в контролі 50,4 $\pm$ 8,5 Од/мл,  $p < 0,05$ ) та ІФН- $\gamma$  (4,0 $\pm$ 1,96 Од/мл, в контролі 19,4 $\pm$ 6,8 Од/мл,  $p < 0,05$ ) in vitro у відповідь на адекватну індукцію, зменшення співвідношення CD4+/CD8+ (1,57 $\pm$ 0,2, в контролі 2,56 $\pm$ 0,35,  $p < 0,05$ ) та концентрації IgG в сироватці крові (6,26 $\pm$ 1,1 г/л, в контролі 11,5 $\pm$ 1,8 г/л,  $p < 0,05$ ).

Включення Протефлазиду до комплексної терапії хронічної запальної хвороби геніталій у жінок супроводжувалось відновленням до референтних рівнів титрів сироваткового ІФН, продукції ФНП, функціональної активності фагоцитуючих клітин, показників клітинного та гуморального імунітету уже через 3 місяці після завершення лікування. Залишалась зниженою відносно норми здатність клітин периферичної крові до продукції ІФН- $\alpha$  та ІФН- $\gamma$  in vitro у відповідь на

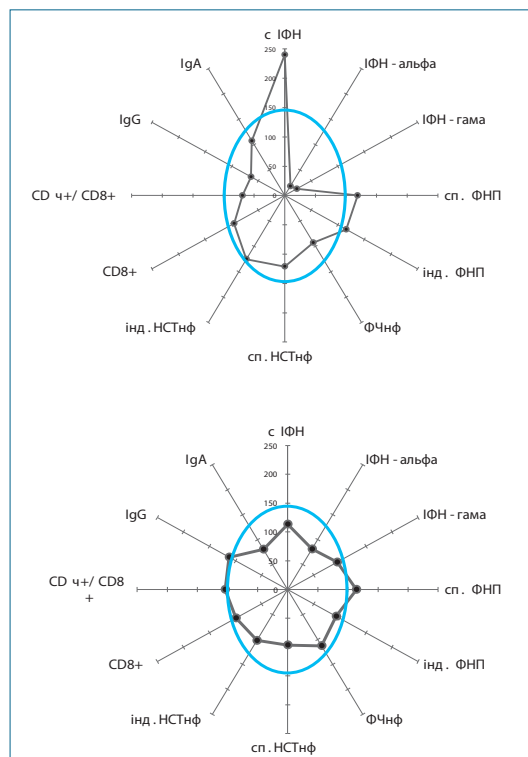


Рис. 2. Показники імунітету у жінок з хронічною запальною хворобою геніталій через 6 місяців після лікування. Значення показників представлено у відсотках по відношенню до норми, прийнятої за 100,0% (радіус кола)

а) після проведення базисної терапії;  
б) після проведення базисної терапії з включенням Протефлазиду

адекватну індукцію (на 35,1% та 39,5% від референтних показників, відповідно), що свідчило про доцільність додаткового призначення Протефлазиду. Відповідно через 6 місяців після закінчення лікування показники імунітету у пацієнок, до схеми терапії яких було включено Протефлазид, знаходились в межах контрольних показників (рис. 2).

Частота виникнення рецидивів захворювання при проведенні базисної терапії становила 16,6%, а за умови включення до комплексної терапії препарату Протефлазид – 5,0% ( $p < 0,05$ ), тобто була в 3,3 рази рідше.

## Висновок

Проведені дослідження показали, що хронічна запальна хвороба геніталій у більшості (93,3%) з обстежених жінок репродуктивного віку характеризувалась латентним перебігом і супроводжувалась частими рецидивами. В етіологічному спектрі чинників даного захворювання в 98,3% випадків виявлялись мікроорганізми в чисельних мікробних та мікробно-вірусних асоціаціях.

У жінок з хронічною хворобою геніталій стан імунітету характеризувався порушенням функціонування системи інтерферону, активності фагоцитуючих клітин (моноцитів та нейтрофілів), показників клітинного та гуморального імунітету. Обстежених хворих в залежності від використання запропонованого терапевтичного комплексу було розподілено на дві підгрупи:

I – 30 жінок з хронічною запальною хворобою геніталій, спричиненою мікст-інфекцією, які отримували традиційну протизапальну терапію (базисну терапію);

II – 30 жінок з хронічною запальною хворобою геніталій, спричиненою мікст-інфекцією, які отримували протизапальну терапію (базисну терапію) з включенням Протефлазиду.

Розроблений метод лікування з включенням Протефлазиду сприяв підвищенню клінічної (на 20,0%), мікробіологічної (на 23,3%) ефективності проведеної терапії у порівнянні з результатами базисної терапії, а також супроводжувався відновленням до норми продукції фактору некрозу пухлин, функціональної активності фагоцитуючих клітин, показників клітинного та гуморального імунітету через 3 місяці та показників інтерферонового статусу через 6 місяців після закінчення терапії.

Використання запропонованої терапії із залученням Протефлазиду сприяло зменшенню частоти рецидивів запальної хвороби геніталій у жінок репродуктивного віку в 3,3 рази.

Отже, використання Протефлазиду в комплексній терапії хронічної запальної хвороби геніталій, спричиненої мікст-інфекцією, патогенетично обумовлено та відрізняється більшою клінічною, мікробіологічною, імунологічною ефективністю в порівнянні з традиційними підходами щодо проведення терапії даної патології.

## Література

1. Gorwitz R. J., Wiesenfeld H. C., Chen P. L., Hammond K. R., Sereday K. A., Haggerty C. L., Johnson R. E., Papp J. R., Kissin D. M., Henning T. C., Hook E. W. 3rd, Steinkampf M. P., Markowitz L. E., Geisler W. M. Population-attributable fraction of tubal factor infertility associated with chlamydia. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Sep; 217(3):336.e1–336.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.026. Epub 2017 May 19.

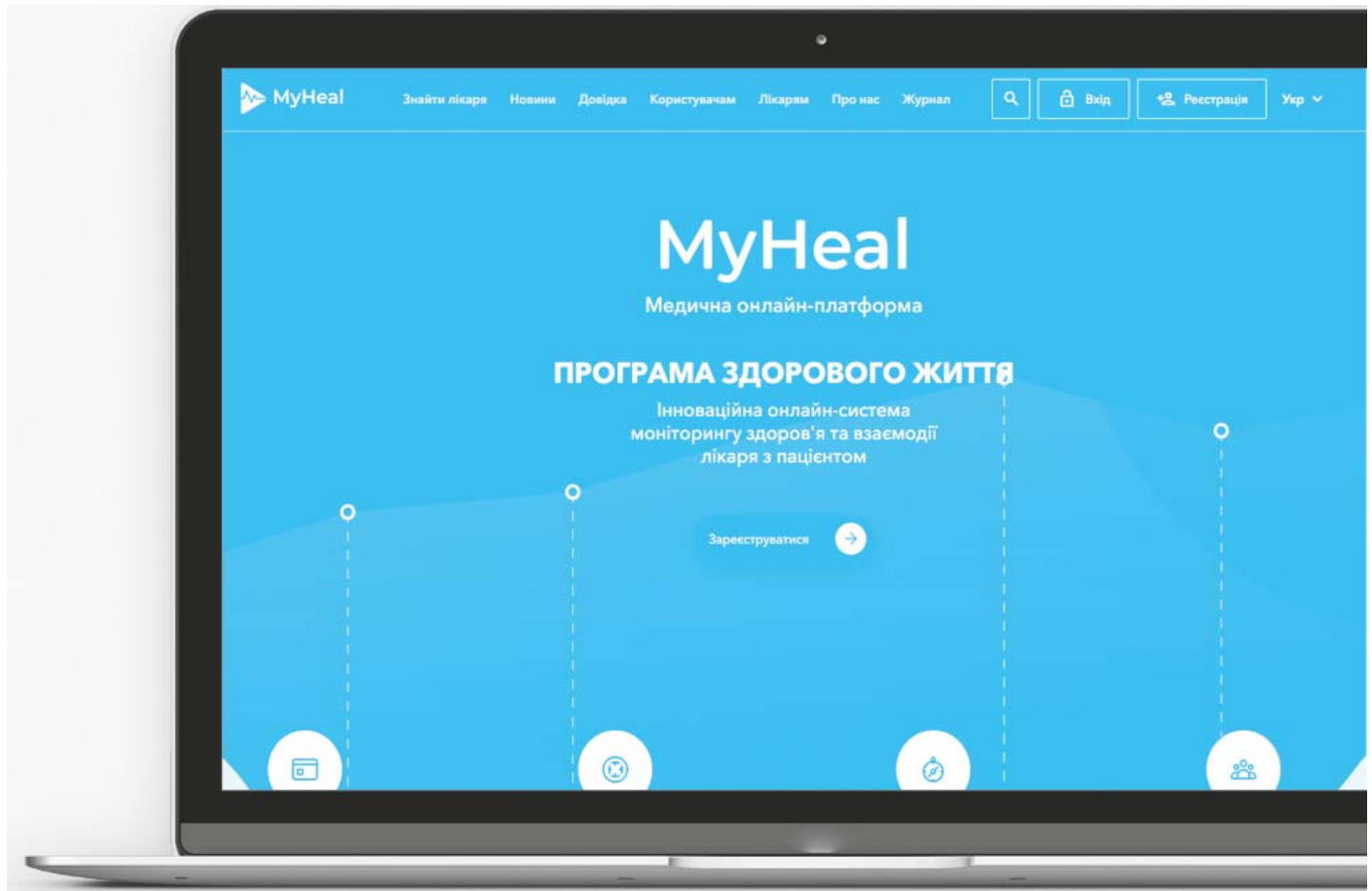
- Rudenko A. V., Bavina E. N., Romashchenko O. V. Analysis of the reasons for insufficient efficacy of treating inflammatory diseases of the urogenital system in women. *Vopr Med Khim.* 1991 Sep–Oct;37(5):86–9.
- Paiva D. A., Molina G., Tissera A. D., Olivera C., Molina R. I., & Motrich R. D. Results from a large cross-sectional study assessing Chlamydia trachomatis, Ureaplasma spp. and Mycoplasma hominis urogenital infections in patients with primary infertility. *Scientific Reports.* 2021; 11(1): 1–8.
- Huai P., Li F., Chu T., Liu D., Liu J., & Zhang F. Prevalence of genital Chlamydia trachomatis infection in the general population: a meta-analysis. *BMC infectious diseases.* 2020; 20(1): 1–8.
- Vermani K., Gard S. Herbal medicines for sexually transmitted diseases and AIDS. *J. Ethnopharmacol.* 2002; 80 (1): 49–66.
- Рибалко С. Л., Дядюн С. Т., Атаманюк В. П. та ін. Вивчення антигерпетичної активності протефлазиду. *Вісник Вінницького державного медичного університету* 2002; 6 (2): 350–354.
- Дядюн С. Т., Рибалко С. Л., Завелевич М. П. та ін. Нешкідливість препарату Протефлазид: дослідження кісткового мозку мишей та в культурах клітин. *Вісник Вінницького державного медичного університету* 2002; 6 (2): 273–276.
- Lanjouw E., Ouburg S., de Vries H. J., Stary A., Radcliffe K., Unemo M. 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. In *JSTD AIDS.* 2016 Apr; 27 (5): 333–48. doi:10.1177/0956462415618837. Epub 2015 Nov 24.
- Edwards, V. L., Smith, S. B., McComb, E. J., Tamarelle, J., Ma B., Humphrys, M. S., ... & Ravel J. (2019). The cervicovaginal microbiota-host interaction modulates Chlamydia trachomatis infection. *MBio*, 10(4), e01548–19.
- Romashchenko O., Yakovenko L., Rudenko A., Romanenko A., Spivak M. Involvement of some cytokines in pathogenesis of inflammatory diseases of genitals, caused by Chlamydia trachomatis in young Women. 16th World Congress of Pediatric and Adolescent Gynecology. Montpellier France. 2010, May 22–25; P1.6–96:8.
- Возианов А. Ф., Дранник Г. Н., Руденко А. В., Дриянская В. Е., Ващенко В. В., Сухих Р. Е., Федорук Г. В. Девиация функциональной активности Т-хелперов I и II типов как фактор иммунопатогенеза хронического урогенитального хламидиоза. *International journal on immunorehabilitation* 2000; 2 (1): 95–101.
- Ohnishi E., Bannai H. Quercetin potentiates TNF-activity. *Antiviral Res.* 1993; 22 (4): 327–331.
- Romero I., Peaz A., Ferruello A., et al. Polyphenols in red wine inhibit the proliferation and induce apoptosis of LNCaP cells. *BJU Int.* 2002; 89 (9): 950–954.
- Завелевич М. П., Дядюн С. Т., Рибалко С. Л. та ін. Інтерферогенна та апоптоз-модуюча активність препарату Протефлазид. *Вісник Вінницького державного медичного університету* 2002; 6 (2): 281–283.
- Руденко А. В., Ромащенко О. В., Романенко А. М., Яковенко Л. Ф., Слівак М. Я. Сучасні підходи до діагностики запальних захворювань органів малого тазу у жінок. *Сексологія і андрологія.* Київ. 2002. С.272–277.
- Ross J., Guaschino S., Cusini M., Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS.* 2018 Feb;29(2):108–114. doi: 10.1177/0956462417744099. Epub 2017 Dec 4.
- Castelli J., Wood K. A., Youle R. J. A system in viral infection and apoptosis. *Biomed Pharmacoter.* 1998; 52 (9): 386–390.
- Шманек Т. П., Новиков Э. А., Гаврюшкин А. В. Сравнительная оценка активности полимеразной цепной реакции и реакции иммунофлюоресценции при диагностике урогенитальных инфекций. *Микробиологический журнал* 1998; 1: 86–88.
- Henry-Suchet J. L'infectio en gynecologie. Paris.1994. 176 p.
- Trabert V., Waterboer T., Idahl A., Brenner N., Brinton L. A., Butt J. & Wentzen N. Antibodies against Chlamydia trachomatis and ovarian cancer risk in two independent populations. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2019;111(2): 129–136.
- Ромащенко О. В. Диагностика и лечение воспалительных заболеваний гениталий, обусловленных хламидийной инфекцией, с учетом Европейский рекомендаций // Репродуктивная Медицина, Ежеквартальный научно-практический журнал Казахстанской Ассоциации Репродуктивной Медицины. 2014; №1–2(18–19):6–12.
- Клінічна імунологія та алергологія. Дранник Г. М., Прилуцький О. С., Бажора Ю. І. За редакцією проф. Г. М. Дранніка–Київ, Здоров'я. 2012. 885с.
- Григорян С. С., Ершов Ф. И. Методические принципы определения интерферонового статуса. В: Система интерферона в норме и при патологии. М: Медицина; 1996: 147–155.

# ЕЛЕКТРОННИЙ ІНСТРУМЕНТАРІЙ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ ПРЕВЕНТИВНОЇ МЕДИЦИНИ В ПРАКТИКУ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

«Singapore medical center», сімейний лікар

**В** контексті нагальної необхідності розвитку превентивної медицини і широкого застосування її принципів у медичній практиці, особливо у первинній ланці надання медичної допомоги, постає актуальне питання – за допомогою якого інструментарію, за якими алгоритмами і основоположними принципами сімейний лікар нині може почати застосування механізмів для постійного спостереження за станом здоров'я пацієнтів, збереження їхнього активного і якісного життя протягом тривалого часу?

Маю на увазі впровадження механізмів, на яких базується сучасний науковий погляд реалізації у превентивній медицині – так званої 4П-парадигми. Її складові – Прогнозування, Профілактика, Персоналізація і Партнерство.



**Д**освід роботи сімейного лікаря чітко вказує на те, що наріжним каменем тут є насамперед досягнення партнерства між лікарем і пацієнтом, залучення останнього до активної співпраці, розуміння власної відповідальності за своє здоров'я.

Адже загалом, ідеологія превентивної медицини базується саме на симбіозі інтересів і мотивацій пацієнта і лікаря. В чому полягає ця єдність: з погляду пацієнта, у стосунках з системою охорони здоров'я, він прагне не просто позбутись якоїсь хвороби, а, узагалі, забезпечити собі тривале і якісне життя. Погодьтеся, що медицина щодо пацієнта має абсолютно ідентичне завдання.

На жаль, виконання такого завдання клінічна медицина повною мірою забезпечити не може. Адже в системі пріоритетів, що склалась в сучасній системі охорони здоров'я, перевага надається лікуванню, а попередження виникнення важких хронічних захворювань знаходиться на периферії уваги. При тому, що світ, навіть в багатьох сферах, далеких від охорони здоров'я, переходить від системи виправлення наявних проблем до практик, які унеможливають виникнення цих проблем.

До прикладу, ви маєте автомобіль. А до нього – сервісну книжку, де прописані графіки та алгоритми діагностики і регламентного обслуговування автів-

ки задля попередження зносу механізмів і серйозних неочікуваних пошкоджень. Власники регулярно доставляють свої автівки на сертифіковані станції техобслуговування, які мають обладнання, персонал та інструментарій для діагностики і регламентного обслуговування авто. Також сучасні СТО мають комп'ютерні бази всіх технічних показників автівок своїх клієнтів, відслідковують пробіг, умови експлуатації та історію обслуговування машини. Вони нагадують про необхідність чергової діагностики або регламентних робіт, покликаних унеможливити виникнення серйозних поломок. На таких СТО автівка, що вимагає серйозного ремонту тут і зараз – це швидше виняток.

Нам, медикам, тут є над чим замислитись.

Автоіндустрія спромоглась переконати більшість власників авто в тому, що регулярна діагностика і планове обслуговування забезпечують автомобілю тривале життя (термін експлуатації), мінімізують ризик виникнення неочікуваних проблем і водночас обходяться, в кінцевому підсумку, значно дешевше екстремальних капітальних ремонтів.

Питання – чому люди зрозуміли переваги превентивних дій для забезпечення працездатності своїх «залізних коней», але не отримали такого ж розуміння щодо підтримки у доброму стані свого – зовсім не металевого – організму, за допомогою практик превентивної медицини?

Може тому, що медична індустрія їм цього не пропонувала?

Сучасна медицина має у своєму розпорядженні інститут сімейних лікарів, саме вони мають можливість впроваджувати серед пацієнтів культуру стеження за своїм станом здоров'я задля мінімізації ризиків виникнення і розвитку важких хронічних хвороб. Для цього в їхньому розпорядженні є майже все: досконала сучасна діагностична галузь та розроблені практики превентивної медицини (в тому числі новітні, такі, як 4П-парадигма). Медична спільнота добре розуміє безальтернативну користь практик Прогнозування, Профілактики, Персоналізації та Партнерства, але ці принципи не застосовуються системно!

Чому? Відповідь – у відсутності самої системи впровадження в медицину превентивних практик. Системи в широкому розумінні.

Тому за участі фахівців факультету електронної медицини Академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика і Асоціації сімейних лікарів була розроблена спеціалізована медична електронна онлайн-система, орієнтована саме на впровадження і застосування сімейними лікарями превентивної медицини. Ця електронна платформа отримала назву MyHeal.

Причому платформа MyHeal також має функціонал стандартної медичної електронної системи. Нині лікарі повсякденно використовують різні МІС як інструмент адміністрування і контролю, для зв'язку із державною електронною системою охорони здоров'я. Цей інструмент потрібен, але він не здійснює всіх необхідних функцій спостереження за станом пацієнта.

Отже, роль пацієнта у звичайній медичній інформаційній системі пасивна. І звичайна МІС ніяк не забезпечує практичної реалізації головного принципу – в центрі уваги системи охорони здоров'я має бути здоров'я пацієнта і можливість оцінки його стану, динаміч-

ного спостереження, щоб вчасно розпочати лікування або надати рекомендації для збереження здоров'я.

Тож найважливіші медичні переваги системи MyHeal знаходяться поза межами наявного в ній функціоналу МІС, тому що в системі взаємовідносин між лікарем і пацієнтом, яку вибудовує MyHeal, здоров'я пацієнта має основне, виняткове значення.

Пацієнт в цій системі відіграє повноправну партнерську роль, яка вкладена в структуру побудови електронних кабінетів лікаря і пацієнта.

Кабінет лікаря має базовий функціонал – створення гнучкого графіка роботи лікаря з функціями запису пацієнтів на онлайн-консультації та, власне, проведення таких прийомів. Звичайно, онлайн-консультації сьогодні технічно не є унікальним явищем, адже можуть проводитись через будь-який сервіс відеозв'язку. Але зв'язок, вбудований в медичну платформу, що є акредитованим МІС, по-перше, більш «легітимний», по-друге – надійніше захищений, по-третє, – і це головне – дає лікарю додаткові можливості.

Наприклад, перегляд інформації під час онлайн-консультації про стан здоров'я пацієнта в його персональному медичному архіві або можливість проведення відеоконсиліумів з колегами. До цього додається можливість збереження в архівах і лікаря, і пацієнта записів проведених консультацій і консиліумів. Причому не тільки відео, а й аудіо та переписка в чаті – узагалі вся історія роботи лікаря із пацієнтом зберігається в обох сторін спілкування.

Електронний кабінет лікаря має функцію розподілу пацієнтів на групи з урахуванням специфічних даних про стан їхнього здоров'я: вік, стать і хвороби – гіпертоніки окремо, хворі на туберкульоз окремо, з діабетом, онкологією і так далі за наявними нозологіями. Тобто формуються групи ризику, спостереження за якими є посадовим обов'язком сімейного лікаря згідно Наказу МОЗУ №504 від 19.03.2018 року «Про затвердження порядку надання первинної медичної допомоги» (в Додатках 1 і 2). Супроводження цих груп, маємо визнати, нині реалізується не зовсім задовільно, скоріше епізодично, – у випадках, коли сам пацієнт потрапив на прийом до сімейного лікаря з якоїсь причини. Тобто Наказ МОЗУ в цій частині не виконується повністю. І цілком зрозуміло, чому – у лікаря елементарно немає інструментарію для динамічних спостережень за цими групами хворих.

MyHeal вирішує цю проблему. Для надання сімейним лікарем медичних послуг і динамічного спостереження за пацієнтами з груп ризику (згідно з додатком 1 Наказу «Про затвердження порядку надання первинної медичної допомоги»), передбачена функція створення і розсилки групових та індивідуальних рекомендацій та повідомлень. За допомогою наявних шаблонів створюється повідомлення (нагадування, запрошення, рекомендація). Лікар вказує групу ризику, в календарі обирає дати розсилки та її періодичність, і далі пацієнти отримують сповіщення в свої кабінети або на електронні пошти. Тобто проблема регулярного інформування пацієнтів з груп ризику про необхідність планового огляду або проведення аналізів чи досліджень, вирішується ефективно і з мінімальними витратами часу. З сімнадцяти пунктів переліку послуг з надання первинної медичної допомоги Додатку 1, платформа MyHeal допоможе лікарю виконати чотир-

надцять повністю і три – частково (за винятком особистої зустрічі з пацієнтом).

Загалом економії часу сімейного лікаря розробники приділили багато уваги. Система містить, наприклад, шаблони різноманітних довідок і навіть можливість голосового набору тексту – висновок після консультації або будь-який інший документ можна просто надиктувати і відредувати.

Ще більше можливостей, як функціональних, так і для оптимізації часу, у сімейного лікаря з'являється після отримання доступу до кабінету пацієнта.

Пацієнт має структурований персональний медичний архів всієї інформації про стан свого здоров'я. Тут зберігаються результати аналізів (вони можуть завантажуватись як вручну, так і автоматично, якщо пацієнт надає лабораторії електронну пошту свого кабінету), результати досліджень, а також висновки, рекомендації та призначення, отримані від лікаря.

Для економії часу, ключові показники результатів аналізів можуть демонструватись у вигляді графіків – лікар бачить динаміку змін показника за певний період. Пацієнт може вести щоденник оцінки таких об'єктивних і суб'єктивних показників, як стан самопочуття, температура або артеріальний тиск, які також мають динамічне відображення. Це не тільки дає лікарю необхідну додаткову інформацію про стан здоров'я пацієнта, а й можливість залучити його до співпраці, сформуванню розуміння відповідальності за стан свого здоров'я.

Ці сервіси є помічниками лікаря у його повсякденній роботі. Але у повному обсязі весь сервісний потенціал платформи розкривається, коли лікар і пацієнт домовляються співпрацювати в режимі збереження і підтримки стану здоров'я пацієнта, тобто застосовування принципів превентивної медицини.

Пацієнт, який за власним переконанням або за порадою сімейного лікаря вирішує докладати постійних зусиль, щоб мати тривале і якісне життя, активує в своєму кабінеті розділи програм первинного скринінгу і постійного моніторингу. Система видає йому два проекти програм – стартового обстеження стану здоров'я і постійного моніторингу на кожний поточний рік його життя. Це і є та, образно кажучи «сервісна книжка» пацієнта, в якій прописаний графік необхідних аналітичних та апаратних досліджень стану його здоров'я.

Сімейний лікар, з урахуванням відомих йому особистих показників стану здоров'я пацієнта, коригує і доповнює ці проекти програм. Спостереження за їх виконанням через оперативний доступ до медархіву пацієнта, дають лікарю чітку картину поточного стану здоров'я людини, можливість проаналізувати загрози її здоров'ю, застосовувати механізми профілактики, нівелюючи ризики розвитку небезпечних хронічних хвороб.

З цього кроку фактично і починається реалізація на практиці принципів медицини 4П-парадигми: Прогнозування, Профілактики, Персоналізації та Партнерства.

MuHeal в першій безоплатній для пацієнта і лікаря версії 1.0, яка вже знаходиться у відкритому доступі, надає для цього базові можливості. Платформа буде постійно розвиватись, аналізуючи зауваження і пропозиції як лікарів, так і пацієнтів. Розробники прикладатимуть максимум зусиль, щоб задовольнити всі потреби користувачів.

Зрозуміло, частина медичної спільноти відчуває певний скепсис: дійсно, виникають сумніви в тому, чи готове суспільство до такої зміни акцентів в системі взаємовідносин пацієнта із лікарем або чи «потягнуть» превентивні практики сімейні лікарі, кожен з яких навантажений двома тисячами декларантів і чергами з пацієнтів, які вимагають лікування тут і зараз їхніх застарілих, хронічних, практично невиліковних хвороб.

Зокрема, традиційно наші люди не турбуються про себе до моменту, коли біль, дискомфорт або інші симптоми не заявляють про себе вголос. І тільки тоді стають у чергу до кабінету лікаря – з вимогою щось зробити, врятувати, повернути нормальне самопочуття.

Але це лише частка з тих, хто підписав з лікарем декларацію. Із двох тисяч декларантів сімейний лікар зазвичай знає максимум половину своїх пацієнтів, які постійно вимагають уваги. Ті ж, хто лікаря поки що не турбує – обов'язково поповнять чергу до його кабінету через кілька років.

І цей сумний конвеєр не зупиниться, якщо не залучити цих людей до практик превентивної медицини і не переконати їх в тому, що саме вони беруть і несуть повну персональну відповідальність за стан свого здоров'я, а лікар їм в цьому активно допомагає і контролює цей процес.

Зрозуміло – це не справа одного дня і навіть року. Далеко не всі пацієнти зрозуміють сенс превентивних практик. Тому на старті цього процесу сімейна медицина має взяти на себе просвітницьку функцію, місію поступового залучення людей до співпраці заради їхнього здоров'я. Загалом від цього залежить майбутнє країни, яка поступово набирає ознак вимираючої – про це красномовно свідчать статистичні дані про смертність та народжуваність в Україні. Результати аналізу цих двох статистичних показників зовсім не радують, бо це мінус триста тисяч українців за рік – така картина спостерігається протягом останніх п'яти довоєнних років. Тобто, за п'ять років (з 2017-го до 2021-го) Україна втратила півтора мільйони своїх громадян.

До речі, розуміння цього становища є у представників покоління міленіалів, – тих, кому нині в межах 30-ти років. Це люди сучасного способу мислення, які здебільшого приділяють увагу якості свого і своїх дітей життя, і шукають засоби і практики, що дозволять зберегти здоров'я у доброму стані на довгі роки. Саме ця категорія молодих пацієнтів найчастіше звертається з метою перевірити стан свого здоров'я, а не тоді, коли вже болить. Погодьтеся, що зберегти здоров'я з молодого віку, є легшою метою для забезпечення міцного здоров'я громадян нашої непереможної держави зараз і в майбутньому.

Але без сімейного лікаря вони з цим завданням не впораються.

Саме тому українські розробники у співпраці із медиками розробили цей спеціалізований сучасний медичний ІТ-технологічний інструмент. Платформа MuHeal деякою мірою випередила час. Ми тільки починаємо дискутувати з приводу безальтернативної необхідності застосування превентивної медицини, при цьому технологія втілення цієї мети вже розроблена.

Отже, сімейні лікарі мають можливість розпочинати таку роботу вже зараз.

# ПРОФЕСОРУ ВОЛОДИМИРУ ВАСИЛЬОВИЧУ АЛЕКСЕЄНКУ 90 РОКІВ

**Ч**ервень – перший місяць літа. Саме 15 червня 90 років тому в далекому Хабаровську, в родині військового та лікарки народився талановитий науковець, епідеміолог, людина з відкритим серцем **ВОЛОДИМИР ВАСИЛЬОВИЧ АЛЕКСЕЄНКО**. Після Великої Вітчизняної війни у 1947 році родина переїхала до Києва. Володимир Васильович закінчив Київський медичний інститут і згодом чотири роки працював на Донбасі лікарем-епідеміологом. Понад 50 років наукова діяльність професора Алексеєнка проходила в стінах Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України.

**Н**аукова діяльність професора **Володимира Васильовича Алексеєнка** присвячена вивченню епідеміологічних аспектів карантинних інфекцій, зокрема холери, розробці ефективних методів її лабораторної діагностики та профілактики, розробці закономірностей епідемічного процесу холери в Україні. Активна частина його життя промайнула у відрядженнях, де він брав безпосередню участь у ліквідації спалахів холери, починаючи від першої епідемії холери Ель-Тор у 1970 році в Одесі й до останньої в 2011 році у Маріуполі, тобто всіх 53 спалахів холери, що були в Україні за останні 43 роки.

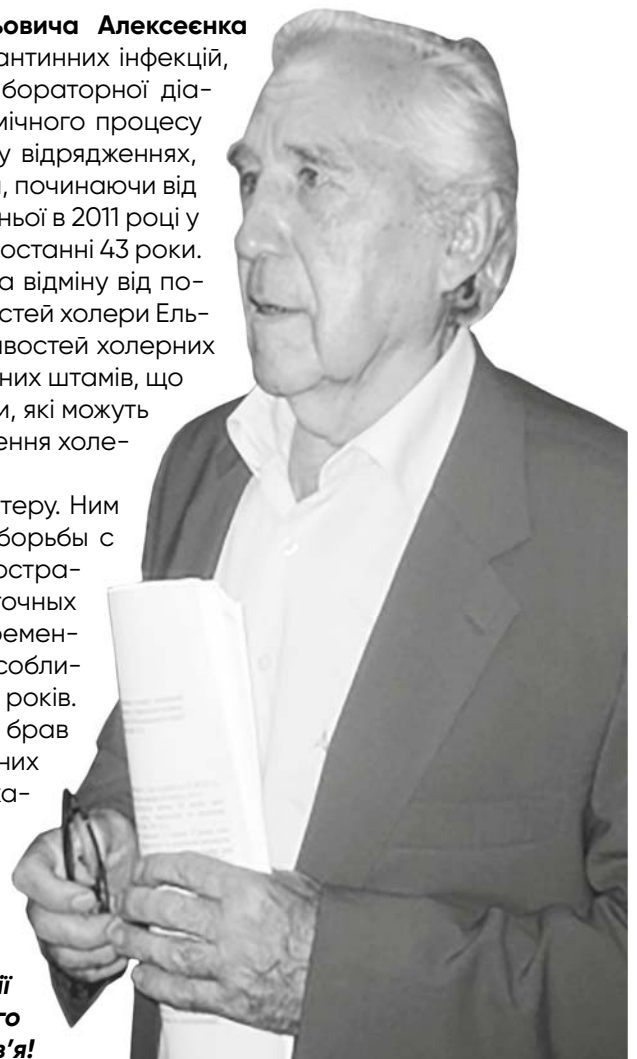
Професором В. В. Алексеєнком розроблено концепцію (на відміну від поширеної в світі) про відсутність епідемічних і клінічних відмінностей холери Ель-Тор від класичної холери, де при вивченні біологічних властивостей холерних вібрионів було встановлено неможливість реверсії нетоксигенних штамів, що циркулюють в об'єктах довкілля України, в токсигенні варіанти, які можуть викликати спалахи холери, та показано неможливість укорінення холери як хвороби на території України.

Автор понад 150 робіт наукового та нормативного характеру. Ним та за його участі написано і опубліковано книгу «Основы борьбы с холерой» (1976 р.), монографії «Справочник-кадастр распространения вибрионов Эль-Тор в поверхностных водоемах и сточных водах ...» (1991 р.), «Холера в Украине. История и современность» (2007 р.), в яких продемонстровано епідеміологічні особливості розповсюдження холери на території України за багато років.

У своїй науковій діяльності професор В. В. Алексеєнко брав активну участь в організації та роботі наукових міжнародних конгресів, симпозіумів, читав лекції з проблеми епідеміології карантинних інфекцій, організації системи контролю за цими інфекціями.

Дякуючи своїй щирій вдачі, Володимир Васильович і до тепер користується повагою та любов'ю співробітників Інституту й людей, з якими його зводило життя.

**Колектив Інституту епідеміології  
та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського  
вітає Ювіляра і зичить йому міцного здоров'я!**





# ВІТАРГІН®

Дієтична добавка до повноцінного раціону харчування, є джерелом амінокислот **АРГІНІНУ** та **БЕТАЇНУ**.

Може бути рекомендована лікарем як засіб для корекції ацетонемічних станів у дітей віком від 3-х років.

## ДІЯ НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ:

гепатопротекторна

кардіопротекторна

детоксикуюча

нейропротекторна

цитопротекторна

загальнозміцнююча

антигіпоксична

протиастенічна



Перед споживанням рекомендована консультація лікаря. ТУ У 10.8-25589583-001:2020-ТОВ «НАУКОВО-ВИРОБНИЧА КОМПАНІЯ «ЕКОФАРМ» 03045, м. Київ, вул. Набережно-Корчуватська, 135-Б, тел./факс: +380 (44) 594 05 95/97. Заявник (виробник): ТОВ «НВК «Екофарм». Адреса виробничих потужностей: Україна, 30070, Хмельницька обл., с. Улашанівка, вул. Шевченка, 11б.

# Флавовір®

## ПРОТИВІРУСНИЙ ЗАСІБ

Пряма противірусна дія проти вірусів ГРВІ, у тому числі грипу та SARS-CoV-2<sup>123</sup>

**ЗРУЧНО**  
застосовувати

**НАУКОВО**  
описаний механізм

**КЛІНІЧНО**  
підтверджена ефективність

Лише двічі на добу  
З першого дня життя

Зменшує інтоксикацію

Прискорює одужання

Полегшує перебіг

НАУКОВИЙ ПІДХІД  
ДО ЛІКУВАННЯ  
ТА ПРОФІЛАКТИКИ  
**ГОСТРИХ**  
**РЕСПІРАТОРНИХ**  
**ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ**



- Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. Напрямок впровадження віруси та вірусні інфекції. Антивірусна активність флавоноїдного препарату Протефлазид // Укрмедпатентінформ, №80-2021 – 4 стор.
- PubMed //Proteflazid® effectiveness for prevention and treatment of acute viral respiratory infections in the conditions of COVID-19//
- Інструкція для медичного застосування препарату Флавовір зі змінами №1922 від 10.09.2021

Інформація про лікарський засіб для використання виключно у професійній діяльності працівниками медичної та фармацевтичної галузей. Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб №UA5510/01/01 (наказ МОЗ від 10.09.2021 року №1922 зі змінами). ТОВ «НАУКОВО-ВИРОБНИЧА КОМПАНІЯ «ЕКОФАРМ» 03045, м. Київ, вул. Набережно-Корчуватська, 135-Б, тел./факс: +380 (44) 594 05 95/97. Заявник (виробник): ТОВ «НВК «Екофарм». Адреса виробничих потужностей: Україна, 30070, Хмельницька обл., с. Улашанівка, вул. Шевченка, 11б.



# MyHeal

## ПРОГРАМА ЗДОРОВОГО ЖИТТЯ ДЛЯ ЛІКАРІВ І ПАЦІЄНТІВ

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

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

- ▶ **Максимально ефективне використання робочого часу лікаря.** Швидко та дистанційне надання медичних послуг, створення робочого графіку, запрошення пацієнта на консультацію або відповідь на його запит. Забезпечена функція розсилки для всіх пацієнтів або окремих груп одночасно ситуативних загальних медичних рекомендацій та онлайн-контролю стану здоров'я своїх пацієнтів.
- ▶ **Постійний та швидкий доступ до електронного медичного архіву пацієнта** — для аналізу історії призначень, контролю результатів аналізів і досліджень, у повному об'ємі або в динаміці за окремими показниками. Редагування планів скринінгу та моніторингу пацієнта з метою оцінки поточного стану його здоров'я. Завдяки зручному рубриктору доступ до медичного архіву пацієнта лікар має постійно та швидко.
- ▶ **Забезпечена система відеозв'язку для прийому пацієнтів онлайн** має функцію постійної та безстрокової архівації записів результатів консультацій. За необхідності лікар і пацієнт мають можливість переглядати онлайн-консультації, що відбулись.
- ▶ **Голосовий набір тексту:** лікар може надиктовувати діагноз, висновок консультації, рекомендації щодо лікування, — програма може надати готовий текст. Рутинна підготовка документації відійшла у минуле!

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



Повнофункціональний  
мобільний додаток



<https://myheal.com>