



П ревен тивна М едицина

ТЕОРІЯ

І

ПРАКТИКА

3 (3) / 2023

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ ○ БІОБЕЗПЕКА ○ ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ○ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

СКРИНІНГ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ СЕРЕД КОНТИНГЕНТІВ,
ЩО ПОСТРАЖДАЛИ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС

COVID-19 І ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ. ІМУНОЛОГІЧНА ВІДПОВІДЬ
НА ВАКЦИНУ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ВАКЦИНАЦІЇ

ПРЕДИКТОРИ ВІДПОВІДІ НА ТЕРАПІЮ СОФОСБУВІР + ЛЕДІПАСВІР
ПАЦІЄНТІВ, ІНФІКОВАНИХ І ГЕНОТИПОМ HCV

ГРВІ: ВИБІР ЕТІОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ АМБУЛАТОРНИХ ХВОРИХ

БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ HELICOVACTER PYLORI
ТА СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ГЕЛІКОБАКТЕРІОЗУ

ПРОТЕФЛАЗІД®

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

НОВИНКА

**ВИГІДНА
ПРОПОЗИЦІЯ**
для лікування
ГРВІ та грипу*



Флакони 10 мл



Флакони 30 мл

Флакони 50 мл

- ▶ **ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі)** — лікарський противірусний препарат **ПРЯМОЇ ДІЇ** (код АТХ J05A X)¹
- ▶ **ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі)** — **доведено противірусну дію на збудники ГРВІ, серед них й на збудника COVID-19 — коронавірус SARS-CoV-2^{1,2}**
- ▶ Інформація про специфічну противірусну дію протекфлазиду на SARS-CoV-2 внесена до Інструкції для медичного застосування ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) відповідно до Наказу МОЗ України №1680 від 06.08.2022¹

ВАЖЛИВО!

- **ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) при вагітності:** клінічний досвід застосування препарату у I–III триместрах вагітності та в період годування груддю **негативного впливу не виявив¹**
- **ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) застосовують дітям від народження¹**
- **ПРОТЕФЛАЗІД** пригнічує реплікацію не тільки вірусів грипу і коронавірусів SARS-CoV-2, а й інших ДНК- та РНК-вірусів¹, що дає можливість при COVID-19 запобігти вірусній ко-інфекції та активізації хронічних вірусних інфекцій, які можуть значно ускладнити перебіг захворювання та погіршити прогноз одужання

* Йдеться про те, що згідно з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Протекфлазид®, флакона Протекфлазиду краплі 10 мл достатньо для лікування однієї дорослої людини при ГРВІ та грипі протягом 8 діб, при цьому його ціна є меншою порівняно з Протекфлазидом краплі 30 мл та 50 мл.

ПРОТЕФЛАЗІД® краплі

Інформація на підставі інструкції для медичного застосування лікарського засобу Протекфлазид® (зі змінами відповідно до Наказу МОЗ України №1680 від 06.08.2021)

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

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

Фармакодинаміка. Флавоноїди, які входять до складу препарату, пригнічують реплікацію ДНК- та РНК-вірусів як *in vitro*, так і *in vivo*. При проведенні доклінічних та клінічних досліджень виявлена та доведена противірусна дія препарату щодо вірусів герпесу, гепатитів, папіломавірусів, ВІЛ-інфекції, грипу та гострих респіраторних інфекцій.

Доведено, що механізм прямої противірусної дії полягає в інгібуванні вірусоспецифічних ферментів — ДНК- та РНК-полімераз, тимідинкінази, зворотної транскриптази, 3СL-протеази та нейрамінідази.

Протекфлазид®:

- **інгібує активність 3СL-протеази коронавірусу SARS-CoV-2 та РНК-полімерази РНК-вмісних вірусів** (до яких належить SARS-CoV-2);
- в доклінічних дослідженнях *in vitro* на культурах клітин мавпи (Vero E6) та людини (A549/ACE2) **показана специфічна противірусна дія препарату на пандемічний коронавірус людини SARS-CoV-2 — з високим ступенем пригнічення реплікації вірусу.**

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

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

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

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

Препарат є модулятором апоптозу, підсилює дію апоптозіндукуючих речовин та активує каспазу 9, чим сприяє елімінації уражених вірусом клітин та первинній профілактиці виникнення хронічних захворювань на фоні латентних вірусних інфекцій.

Препарат попереджає рецидиви захворювання та пролонгує період ремісії.

Показання. Лікування та профілактика грипу та інших ГРВІ, в тому числі пандемічних штамів грипу.

Лікування захворювань та профілактика рецидивів, спричинених вірусами простого герпесу (*Herpes simplex*) 1-го та 2-го типу; вірусами оперізувального герпесу та вітряної віспи (*Herpes Zoster*, 3-й тип); вірусами герпесу 4-го типу (вірус Епштейна-Барр), гострої та хронічної активної форм; вірусами герпесу 5-го типу (цитомегаловірус).

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

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

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

Спосіб застосування та дози. Перед використанням флакон необхідно збовтати.

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

Схема прийому препарату Протекфлазид®, краплі, залежно від віку пацієнта

Вік (роки)	Доза (краплі) та кратність прийому на добу
від народження до 1 року	1 крапля на добу
1–2 роки	1 крапля 2 рази на добу
2–4 роки	2 краплі 2 рази на добу
4–6 років	4 краплі 2 рази на добу
6–9 років	9 крапель 2 рази на добу
9–12 років	10 крапель 2 рази на добу
Діти віком від 12 років та дорослі	12–15 крапель 2 рази на добу

Тривалість застосування препарату Протекфлазид® залежить від показань та перебігу захворювання.

Для лікування грипу та інших ГРВІ препарат застосовують від 5 до 14 днів залежно від перебігу захворювання. З профілактичною метою препарат приймають 2–4 тижні в дозі, яка становить половину лікувальної дози. Під час епідемії прийом препарату можна продовжити до 6 тижнів.

Для лікування та профілактики рецидивів герпетичного гінгівостоматиту, фаринготонзиліту, вітряної віспи; для комплексного лікування вірусних, бактеріальних, грибкових інфекцій та їх асоціацій; для запобігання вірусним та бактеріальним інфекціям, які виникають у пацієнтів з недостатньою функцією імунної системи рекомендовано приймати препарат протягом 1-го місяця.

Для лікування герпетичної екеми та герпетичного везикулярного дерматиту (в комплексі з місцевим застосуванням розчину); герпетичного менінгіту та енцефаліту; герпетичного ураження очей; генітального герпесу; для лікування оперізувального герпесу (*Herpes zoster*); гострої та хронічної активної форми вірусної інфекції Епштейна-Барр; цитомегаловірусної хвороби; папіломавірусної інфекції (в комплексі з місцевим застосуванням розчину) рекомендовано приймати препарат протягом 3-х місяців без перерви.

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

Побічні реакції. Алергічні реакції: в осіб із підвищеною чутливістю можливі реакції гіперчутливості. Рідко можуть виникати алергічні реакції, включаючи еритематозні висипання, свербіж. З боку травної системи: спостерігаються поодинокі випадки шлунково-кишкових розладів, зокрема біль в епігастричній ділянці, нудота, блювання, діарея. У пацієнтів з хронічним гастродуоденітом можливе загострення гастродуоденіту, виникнення гастроєзофагеального рефлюксу (рефлюкс-езофагіту). **Загальні розлади:** у поодиноких випадках можливий головний біль, загальна слабкість, транзиторне підвищення температури тіла до 38 °С на 3–10-й день терапії препаратом. **Лабораторні показники:** при лікуванні вірусних гепатитів у 10–15% хворих із вираженим цитолітичним синдромом спостерігається підвищення активності амінотрансфераз (рідше — рівня білірубину). **Місцеві реакції:** при місцевому застосуванні можлива поява печіння, свербіж, сухість. У разі виникнення будь-яких небажаних реакцій необхідно звертатися за консультацією до лікаря.

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

Література: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі). 2. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. Напрямок впровадження: віруси та вірусні інфекції. Антивірусна активність флавоноїдного препарату Протекфлазид® // Укрмедпатентінформ, №80 — 2021. — 4 стор.

Вересень 2022 року. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності працівників медичної та фармацевтичної галузей та розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення №1/А/4220/01/01. Термін дії необмежений. Наказ МОЗ України №1680 від 06.08.2021.



ТОВ «Науково-виробнича компанія «Екофарм».
Україна, 03045, м. Київ, вул. Набережно-Корчупарська, 136-Б.
Тел./факс: +380 (44) 594 05 99 office@ecopharm.ua
www.ecopharm.ua

Головний редактор
В. І. Задорожна

Шеф-редактор
А. М. Новик

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

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. Князєвич (Київ),
В. М. Корнацький (Київ), С. О. Крамарьов (Київ),
Н. В. Медведовська (Київ),
А. П. Подавалєнко (Харків), Н. С. Полька (Київ),
М. Я. Співак (Київ), О. К. Толстанов (Київ),
М. Д. Тронько (Київ), В. І. Цимбалюк (Київ),
А. А. Чумак (Київ), В. П. Ширококов (Київ),
А. М. Щербінська (Київ)

Превентивна медицина. Теорія і практика

Науково-практичний журнал

Видається щоквартально

№3 (3) / 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 27.07.2023 року, Протокол №6.

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.ua
duieih.kiev.ua

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

Зміст Contents

2

Д. А. Базика, А. А. Чумак, О. Я. Плескач, В. І. Шинкаренко,
Г. М. Чебанов, Ж. С. Ярошенко, І. П. Блоха

*Скринінг раку передміхурової залози серед контингентів,
що постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС*

D. A. Bazyka, A. A. Chumak, O. Ya. Pleskach, V. I. Shinkarenko,
G. M. Chebanov, Zh. S. Yaroshenko, I. P. Blokha

*Screening for prostatic cancer
among sufferers of the Chernobyl NPP accident*

6

В. Р. Шагінян, І. В. Фільчаков, Т. А. Сергєєва, О. М. Кислих,
О. В. Максимєнок, С. М. Антоняк, О. В. Мурашко

COVID-19 і ВІЛ-інфекція.

Імунологічна відповідь на вакцину та ефективність вакцинації

V. R. Shahinian, I. V. Filchakov, T. A. Serheieva, O. M. Kyslykh,
O. V. Maksymenok, S. M. Antoniak, O. V. Murashko

*COVID-19 and HIV-infection. Immunological response to the vaccine
and effectiveness of vaccination*

12

Д. П. Єгоров, С. Л. Рибалко, С. М. Григор'єва,
Д. Б. Старосила, В. П. Ширококов

*Ревєрсія чутливості до антибіотиків у штамів ентерококів 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

*Reversal of enterococci strains antibiotic sensitivity
during their cultivation in human and animal cell cultures*

16

С. В. Федорченко, Ж. Б. Клименко, Т. Л. Мартинович,
І. В. Соляник, В. А. Резник, К. О. Загірська, А. І. Афанасьєва

*Предиктори відповіді на терапію софосбувір + ледіпасвір
пацієнтів, інфікованих 1 генотипом HCV*

S. V. Fedorchenko, Zh. B. Klymenko, T. L. Martynovich,
I. V. Solyanik, V. A. Reznik, K. O. Zahirskaya, H. I. Afanasieva

*Response predictors to the sofosbuvir+ledipasvir therapy
of patients with genotype 1 HCV infection*

20

О. В. Сурмашєва, О. В. Молчанєць, Б. В. Мурашєвич,
Л. І. Романєнко, О. О. Полька, М. О. Росада, К. М. Рахматуліна

*Розробка та оцінка нових антимікробних матеріалів для боротьби
з інфекціями, пов'язаними з наданням медичної допомоги*

O. V. Surmasheva, O. V. Molchanets, B. V. Murashevych,
O. O. Polka, L. I. Romanenko, M. O. Rosada, K. M. Rachmatullina

*Prospects for fighting healthcare-associated infections –
development of the new antimicrobial agents*

26

В. І. Матяш, М. І. Дзєман, Ю. О. Сміщук

ГРВІ: вибір етіотропної терапії для амбулаторних хворих

V. I. Matyash, M. I. Dzeman, Yu. O. Smishchuk

ARVI: choice of etiotropic therapy for outpatients

35

Д. Л. Кирик, О. І. Нікольська, А. П. Брудько, О. К. Єркін

Біологічні властивості Helicobacter pylori

та сучасні методи діагностики гелікобактеріозу

D. L. Kyryk, O. I. Nicolska, A. P. Brudko, O. K. Yerkina

*Biological properties of Helicobacter pylori
and modern methods of diagnosing helicobacteriosis*

Статті затверджено на Вченій раді ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних
хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» 27.07.2023 року, Протокол № 6.

СКРИНІНГ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ СЕРЕД КОНТИНГЕНТІВ, ЩО ПОСТРАЖДАЛИ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», м. Київ

Проведено ретроспективну оцінку результатів лабораторного скринінгу 2 192 осіб, постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, які перебувають у клініко-епідеміологічному реєстрі (КЕР), на вміст простатоспецифічного антигену (ПСА) у зіставленні з підтвердженням діагнозу рак передміхурової залози (РПЗ) та виявленням первинних хворих на РПЗ за 2016–2019 роки. За результатами скринінгу виявлено 20 випадків РПЗ (0,91% від загальної кількості обстежених). За період спостереження виявлено 54 пацієнти з РПЗ, причому 83,3% – на ранніх стадіях захворювання.

Висновок: Вимірювання сироваткового простатичного специфічного антигену є корисним сироватковим біомаркером, який в комплексі з програмою КЕР допомагає в ранньому виявленні РПЗ.

Ключові слова: простатоспецифічний антиген, рак передміхурової залози, постраждалі внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС.

D. A. Bazyka, A. A. Chumak, O. Ya. Pleskach, V. I. Shinkarenko,
G. M. Chebanov, Zh. S. Yaroshenko, I. P. Blokha

SCREENING FOR PROSTATIC CANCER AMONG SUFFERERS OF THE CHORNOBYL NPP ACCIDENT

State Institute "National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv

A retrospective evaluation of the results of laboratory screening of 2,192 people sufferers of the Chornobyl NPP accident, who are included in the Clinical Epidemiological Register (CER), for the content of prostate-specific antigen (PSA) in comparison with the confirmation of the diagnosis of prostate cancer (PC) and the identification of primary patients with PC for the period of 2016–2019.

Based on the results of the screening, 20 cases of PC were identified (0.91% of the total number of examined). During the observation period, 54 patients with PC were identified, and 83.3% of them were in the early stages of the disease.

Conclusion: Measurement of serum prostate-specific antigen is a useful serum biomarker that, in combination with the CER program, helps in the early detection of PC.

Key words: prostate-specific antigen, prostate cancer, victims of the accident at the Chornobyl NPP.

Рак передміхурової залози (РПЗ) є одним з найпоширеніших онкологічних захворювань, що негативно впливає на здоров'я чоловіків у всьому світі. Це друга за розповсюдженістю форма раку у чоловіків, яка поступається лише таким немеланомним ракам шкіри, як базаліома та плоскоклітинний рак [1]. Доведеними факторами ризику захворювання є вік, генетичні фактори, психогенні чинники, дієти та режими харчування [2], мікробіота кишківника [3], негативний вплив екологічних змін навколишнього середовища.

Сulр і співавтори опублікували в 2019 р. оцінку первинної захворюваності на РПЗ, рівень смертності та тенденції цих показників у всьому світі, використовую-

ючи найновіші дані про захворюваність і смертність [4]. Найвищі розрахункові показники захворюваності були виявлені в Австралії/Новій Зеландії, Північній Америці, Західній і Північній Європі та країнах Карибського басейну, а найнижчі показники були виявлені в Південно-Центральній Азії, Північній Африці та Південно-Східній і Східній Азії. Найвищі показники смертності були виявлені в країнах Карибського басейну (Барбадос, Тринідад і Тобаго та Куба), країнах Африки на південь від Сахари (Південна Африка) та колишнього Радянського Союзу (Литва, Естонія та Латвія), тоді як найнижчі показники були виявлені в Азії (Таїланд і Туркменістан). Рівень захворюваності на

рак передміхурової залози протягом останніх 5 років знизився (п'ять країн) або стабілізувався (35 країн) після зростання протягом багатьох років; навпаки, показники продовжували зростати у чотирьох країнах Східної Європи та Азії. Згідно з даними останніх 5 років, рівень смертності серед 76 досліджених країн зріс (три країни), залишився стабільним (59 країн) або знизився (14 країн). Автори вважають, що виявлені тенденції захворюваності можуть відображати зниження рівня тестування простатоспецифічного антигену (ПСА), а смертності – покращення лікування [4].

У Бразилії РПЗ займає перше місце серед захворюваності на рак у чоловіків і є другою причиною смертності. Центральна Америка має найвищий показник смертності на континенті з найнижчими співвідношеннями захворюваність/смертність [5].

Із використанням результатів дослідження Global Burden of Disease 2015 проведено оцінки захворюваності, смертності та тягаря раку передміхурової залози впродовж 1990–2015 рр. за віком пацієнтів, країною та станом розвитку. Показано, що рівень смертності від раку простати знижується в країнах з високим рівнем доходу. Однак захворюваність і тягар хвороб неухильно зростають у всьому світі, що призводить до подальших проблем із розподілом обмежених ресурсів охорони здоров'я [6].

В Україні у структурі захворюваності чоловіків на злоякісні новоутворення РПЗ посідає друге місце, у структурі смертності – третє. Згідно з даними Національного канцерреєстру, у 2002 р. зареєстровано 5 225 випадків вперше виявленого РПЗ, а вже у 2019 р. цей показник становив 8 178 випадків. Щороку ця патологія стає причиною смерті понад 3 тис. чоловіків (середній показник), а в 2019 р. зареєстровано 3 323 летальних випадки [7]. Захворюваність на РПЗ у 2019 р. сягала 21,0 на 100 тис. населення.

Захворюваність на РПЗ зростає протягом останніх кількох десятиріч переважно завдяки процедурам раннього виявлення. Визначення простатоспецифічного антигену (ПСА), впроваджене для скринінгу РПЗ в 1996 р. [8], дозволило значно поліпшити ранню діагностику, а разом із впровадженням нових методів лікування значно зменшити смертність пацієнтів. У майбутньому рак передміхурової залози залишатиметься серйозною і зростаючою проблемою для здоров'я через еволюційні зміни захворюваності та демографії.

Після аварії на Чорнобильській АЕС минає вже 37 років, зростання загальних показників захворюваності, зокрема РПЗ, зумовлено, окрім радіаційного впливу, старінням постраждалого населення, зниженням сексуальної активності та дисандрогенією. Тому скринінг РПЗ шляхом дослідження рівня ПСА залишається найбільш доступним і ефективним методом діагностики цієї патології.

Метою цього ретроспективного дослідження було проаналізувати результати скринінгу РПЗ за рівнем ПСА серед чоловіків, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС.

Матеріал і методи. В розробку взяті результати визначення концентрації загального і вільного ПСА в лабораторії клінічної імунології та ізосерології протягом 2016–2019 років. Зразки були відібрані у чоловіків, обстежених в урологічному кабінеті поліклініки радіаційного реєстру і консультативної допомоги Державної

установи «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» (ННЦРМ) у процесі диспансерного спостереження за програмою клініко-епідеміологічного реєстру (КЕР), яке проводиться один раз на два роки або за самостійним зверненням у зв'язку з погіршенням стану здоров'я.

Від кожного пацієнта отримано згоду на проведення досліджень за програмою КЕР і обробку персональних даних. Програма дослідження схвалена Етичною комісією ННЦРМ.

Концентрацію загального і вільного ПСА визначали в сироватці крові імуноферментним методом з використанням діагностичних наборів ТОВ «Хема» (Україна) відповідно до інструкцій виробника і обліком результатів на аналізаторі Labline 2020. Референтними показниками для загального ПСА було не вище 4 нг/мл, для відсотку вільного ПСА – вище за 25.

Результати дослідження. Всього обстежено 2 192 чоловіки віком від 32 до 95 років, середній вік $69,2 \pm 0,2$ року.

З підвищеними рівнями ПСА виявлено 39 осіб, що складає 1,8% від загальної кількості обстежених. Рівень загального ПСА в середньому в даній групі складав $19,02 \pm 2,00$ нг/мл, вільного ПСА – $7,18 \pm 0,60$ нг/мл.

У 19 пацієнтів (48,7%) високі показники ПСА не були зумовлені доведеним РПЗ, і були пов'язані з іншою урологічною патологією. Середній вік пацієнтів: $77,6 \pm 1,9$ року. Середні показники загального ПСА склали $19,17 \pm 2,64$ нг/мл, вільного – $6,67 \pm 0,76$ нг/мл. Індивідуальні показники кожного пацієнта наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Концентрація простатоспецифічного антигену в осіб, у яких діагност раку передміхурової залози не підтвердився

Пацієнт №	Концентрація простатоспецифічного антигену, нг/мл		% вільного від загального
	вільного	загального	
1.	7,73	4,623	167,2
2.	4,18	8,077	51,8
3.	10	8,149	122,7
4.	5,267	8,707	60,5
5.	5,837	8,967	65,1
6.	5,323	9,399	56,6
7.	4,783	9,583	49,9
8.	5,63	11,175	50,4
9.	5,091	13,2	38,6
10.	5,147	13,382	38,5
11.	5,038	20,544	24,5
12.	4,114	21,281	19,3
13.	4,861	26,731	18,2
14.	6,367	28,788	22,1
15.	18,26	29,96	60,9
16.	8,784	30	29,3
17.	10	33	30,3
18.	5,304	38,74	13,7
19.	4,989	39,96	12,5

Показово, що 7 пацієнтів (36,8%), в яких рівень загального ПСА не перевищував 10 нг/мл, мали співвідношення вільного до загального ПСА вище 25%, що свідчить про неракову природу захворювання [9]. Після проведення скринінгового дослідження відмічено зростання прихильності пацієнтів до лікування.

Діагноз рак передміхурової залози підтверджено у 20 осіб (51,3% з підвищеними рівнями ПСА), або

Оригінальні дослідження

0,91% від загальної кількості обстежених. Середній вік пацієнтів $75,7 \pm 2,0$ року. Рівень загального ПСА в середньому складав $18,87 \pm 3,04$ нг/мл, вільного ПСА – $7,64 \pm 0,92$ нг/мл. Індивідуальні дані кожного пацієнта наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Концентрація простатоспецифічного антигену в осіб, у яких підтверджено діагноз раку передміхурової залози

Пацієнт №	Концентрація простатоспецифічного антигену, нг/мл		% вільного від загального
	вільного	загального	
1.	5,71	5,718	99,9
2.	4,539	6,852	66,2
3.	10	6,992	14,3
4.	10	8,476	118
5.	8,978	10,434	86
6.	10	10,779	92,8
7.	5	10,825	46,2
8.	4,887	11,173	43,7
9.	6,315	13,741	46
10.	10	13,769	72,6
11.	4,461	16,561	26,9
12.	4,997	17,064	29,3
13.	7,031	20,059	35,1
14.	4,206	20,203	20,8
15.	10,673	20,528	52
16.	10	21,994	45,5
17.	5,27	24,84	21,2
18.	4,87	29,31	16,6
19.	4,165	53,61	7,8
20.	21,74	54,44	39,9

Лише 4 пацієнти (20%) мали рівень загального ПСА нижче 10 нг/мл, діагноз РПЗ у них було підтверджено за результатами пункційної біопсії.

У сучасних умовах комерціалізації медичних послуг заслуговує на увагу фармакоеконімічний ефект скринінгу РПЗ. Вартість визначення загального ПСА складає 225 грн, вільного 260 гривень. Загальні витрати на обстеження склали $225 \times 2 + 260 \times 39 = 503\ 340$ гривень. Вартість виявлення одного пацієнта з раком передміхурової залози складала $503\ 340 : 20 = 25\ 167$ гривень.

Загальна кількість хворих на РПЗ, виявлених у 2016–2019 рр. складає 54 особи (табл. 3). Невідповідність даних таблиць 2 і 3 щодо кількості виявлених пацієнтів з РПЗ пояснюється тим, що скринінг ПСА за вибором пацієнтів проводився не лише в лабораторії клінічної імунології та ізосерології ННЦРМ, але й в інших лабораторіях міста.

Дані в таблиці 3 свідчать, що 83,3% хворих на РПЗ виявлено на ранніх стадіях захворювання, коли про-

Таблиця 3. Кількість первинних хворих на рак передміхурової залози серед контингентів поліклініки радіаційного реєстру ННЦРМ

Рік обстеження	Виявлено РПЗ		
	всього	серед них	
		на ранніх стадіях	запущених
2016	11	T1N0 M0 – 1	T3N0 M0 (Nx M0) – 2
		T2N0 M0 (Nx M0) – 7	T4N1M0 – 1
2017	7	T2N0 M0 (Nx M0) – 5	T3N0M0 – 1
			T3NxM1 – 1
2018	11	T2N0 M0 (Nx M0) – 10	T2N0M1 – 1
2019	25	T2N0 M0 (Nx M0) – 22	T3N0M0 – 3
2016–2019	54 (100%)	45 (83,3%)	9 (16,7%)

цес локалізований лише в передміхуровій залозі, без ураження лімфатичних вузлів або формування віддалених метастазів.

Обговорення результатів. Використання ПСА як сироваткового маркера зробило революцію в діагностиці РПЗ [10]. Хоча ПСА є органо-, але не ракоспецифічним антигеном, тому він може бути підвищеним при доброякісній гіпертрофії передміхурової залози, простатиті та інших незлоякісних станах, проте як незалежна змінна ПСА є кращим предиктором раку, ніж пальцеве трансректальне дослідження простати або трансректальне ультразвукове дослідження [11].

Виявлені при лабораторному скринінгу 39 пацієнтів з підвищеними рівнями загального ПСА склали 1,8% від загальної кількості обстежених, причому діагноз РПЗ у подальшому було підтверджено лише у 20 осіб. Собівартість виявлення одного випадку РПЗ за скринінгом ПСА складала 25 167 гривень. Пацієнти, в яких діагноз РПЗ не підтвердився, з рівнями загального ПСА від 4,623 нг/мл до 9,583 нг/мл мали співвідношення вільного до загального ПСА, яке значно перевищувало 25% (табл. 1), що підтверджувало неракову природу патології. При більш високих концентраціях загального ПСА показники співвідношення не мають діагностичної цінності [9].

Вважається, що налаштування протоколів скринінгу на основі індивідуальних факторів ризику та рівня ПСА може бути корисним підходом до зменшення загальних витрат, пов'язаних із широким тестуванням на ПСА. Зниження граничних значень ПСА (тобто з 4,0 нг/мл до 2,5 нг/мл) могло б зменшити прогресуючу стадію раку передміхурової залози, а використання різних похідних ПСА та форм ПСА могло б зменшити кількість «непотрібних» біопсій у деяких чоловіків [12]. Р. С. Albertsen вважає основну парадигму тестування на ПСА неправильною. Замість того, щоб намагатися ідентифікувати всі види раку передміхурової залози якомога раніше, цілі тестування мають бути спрямовані на виявлення чоловіків, які ймовірно мають клінічно значуще захворювання. Це ті чоловіки, які, здається, отримують користь від ранньої діагностики та втручання, включно з раннім використанням антиандрогенної терапії до поширених метастазів [13]. Значний прогрес у ранній діагностиці РПЗ очікується від методик метаболоміки і виявлення екзосом, які ще перебувають на етапі вивчення і клінічного випробовування [14]. Спостереження за чоловіками, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, за програмою КЕР протягом 2016–2019 рр. дозволило виявити РПЗ на ранніх стадіях у 83,3% хворих.

Висновки

1. Вимірювання сироваткового простатичного специфічного антигену є найкориснішим сироватковим біомаркером, що допомагає в ранньому виявленні раку передміхурової залози.

2. У випадку відсутності раку простати підвищені рівні ПСА збільшують онкологічну настороженість і прихильність пацієнтів до лікування неонкологічної патології.

3. Серед пацієнтів, включених до програми клініко-епідеміологічного реєстру, 83,3% захворювань на рак передміхурової залози виявлено на ранніх стадіях.

Подяка. Автори висловлюють вдячність президенту благодійної організації «KiHeV-Kinderhilfe Kiev e.V.» Томасу Хармсу за допомогу в придбанні діагностичних наборів.

Література

1. Nguyen-Nielsen M., Borre M. Diagnostic and Therapeutic Strategies for Prostate Cancer. *Semin Nucl Med.* 2016 Nov; 46(6):484–490. doi: 10.1053/j.semnucmed.2016.07.002. Epub 2016 Sep 3.
2. Darlington, G. A.; Kreiger, N.; Lightfoot, N.; Purdham, J.; Sass-Kortsak, A. Prostate cancer risk and diet, recreational physical activity and cigarette smoking. *Chronic Dis. Can.* 2007, 27, 145–153 [PubMed].
3. Matsushita M., Fujita K., Nonomura N. Influence of Diet and Nutrition on Prostate Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 1447; doi:10.3390/ijms21041447
4. Culp M. B. B., Soerjomataram I., Efstathiou J. A., Bray F., Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol.* 2020 Jan; 77(1):38–52. doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.005. Epub 2019 Sep 5.
5. Tourinho-Barbosa R. R., Pompeo A. C. L., Glina S. Prostate cancer in Brazil and Latin America: epidemiology and screening. *Int Braz J urol.* 2016; 42: 1081–90.
6. Pishgar F., Ebrahimi H., Moghaddam S. S., Fitzmaurice C., Amini E. Global, Regional and National Burden of Prostate Cancer, 1990 to 2015: Results from the Global Burden of Disease Study 2015. *J Urol.* 2018 May; 199(5):1224–1232. doi: 10.1016/j.juro.2017.10.044. Epub 2017 Nov 9.
7. Рак в Україні, 2001–2012 рр. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. (2013) Бюл. Нац. канцер-реєстру, 14. Київ, 76. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/PDF/pz.pdf
8. Catalona W. J. Prostate Cancer Screening *Med Clin North Am.* 2018 March; 102(2): 199–214. doi:10.1016/j.mcna.2017.11.001.
9. Stephan C., Lein M., Jung K. et al. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer*, 1997, Jan; 79(1):104–9.
10. Stamey T. A., Yang N., Hay A. R. et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987 Oct; 317(15):909–16.
11. European Association of Urology Guidelines on Prostate Cancer 2015 https://www.researchgate.net/publication/274064386_European_Association_of_Urology_Guidelines_on_Prostate_Cancer_2
12. Ornstein D. K., Pruthi R. S. Prostate-specific antigen. *Expert Opin Pharmacother*, 2000 Dec;1(7):1399–411. doi: 10.1517/14656566.1.7.1399.
13. Albertsen P. C. Prostate cancer screening and treatment: where have we come from and where are we going? *BJU Int.* 2020 Aug;126(2): 218–224. doi: 10.1111/bju.15153. Epub 2020 Jul 27.
14. Salciccia S.; Capriotti A. L.; Laganà A.; Fais S.; Logozzi M.; De Berardinis E.; Busetto G. M.; Di Pierro G. B.; Ricciuti G. P.; Del Giudice F.; et al. Biomarkers in Prostate Cancer Diagnosis: From Current Knowledge to the Role of Metabolomics and Exosomes. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 4367. <https://doi.org/10.3390/ijms22094367>.

Відомості про авторів:

Базика Д. А. — д. м. н., професор, академік НАМН України, ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», генеральний директор.
E-mail bazyka@yahoo.com
ORCID 0000-0001-9982-5990
Участь у статті: ідея, керівництво.

Чумак А. А. — д. м. н., професор, чл.-кор. НАМН України, ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», директор Інституту клінічної радіології.
E-mail: ananch@ukr.net
ORCID 0000-0002-2117-6174
Участь у статті: зібрання матеріалу, підготовка рукопису.

Плескач О. Я. — к. б. н., ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», лабораторія клінічної імунології та ізосерології, завідувачка лабораторії.
E-mail: pleskach@ukr.net
Участь у статті: лабораторні дослідження.

Шинкаренко В. І. — ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», лабораторія клінічної імунології та ізосерології, біолог.
E-mail: shinkarenko8@ukr.net
Участь у статті: лабораторні дослідження.

Чебанов Г. М. — ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», поліклініка радіаційного реєстру і консультативної допомоги, лікар-уролог.
E-mail: chebaneg@yahoo.com
Участь у статті: клінічний відбір пацієнтів.

Ярошенко Ж. С. — д-р філософії, ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», головний лікар клініки.
E-mail: zhannayarochenko@ukr.net
Участь у статті: зібрання матеріалу, редагування.

Блоха І. П. — ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», поліклініка радіаційного реєстру і консультативної допомоги, завідувач.
E-mail: blokha_ddvp@ukr.net
Участь у статті: зібрання матеріалу.

Information about the authors:

Bazyka D. A. — Doctor of medical sciences, professor, academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", director general.
E-mail bazyka@yahoo.com
ORCID 0000-0001-9982-5990
Participation in the article: idea, guidance.

Chumak A. A. — Doctor of Medicine, professor, corresponding member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", director of the Institute of Clinical Radiology.
E-mail: ananch@ukr.net
ORCID 0000-0002-2117-6174
Participation in the article: collection of material, preparation of the manuscript.

Pleskach O. Ya. — Candidate of Sciences, State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", laboratory of clinical immunology and isoserology, head of the laboratory.
E-mail: pleskach@ukr.net
Participation in the article: laboratory research.

Shinkarenko V. I. — State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", laboratory of clinical immunology and isoserology, biologist.
E-mail: shinkarenko8@ukr.net
Participation in the article: laboratory research.

Chebanov H. M. — State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", polyclinic of the radiation register and consultative care, urologist.
E-mail: chebaneg@yahoo.com
Participation in the article: clinical selection uses.

Yaroshenko Zh. S. — doctor of philosophy, State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", chief physician of the clinic.
E-mail: zhannayarochenko@ukr.net
Participation in the article: collection of material, editing.

Blocha I. P. — State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", polyclinic of the radiation register and consultative care, head.
E-mail: blokha_ddvp@ukr.net
Participation in the article: collection of material.

COVID-19 І ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ. ІМУНОЛОГІЧНА ВІДПОВІДЬ НА ВАКЦИНУ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ВАКЦИНАЦІЇ

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

Питання ефективності вакцинації проти COVID-19 людей, які живуть із ВІЛ (ЛЖВ) активно вивчаються. Згідно з даними досліджень, ЛЖВ, у яких кількість CD4 на рівні понад 500 кл/мкл демонструють таку саму імунологічну відповідь на вакцину, як і ВІЛ-негативні особи. Захисна дія вакцинації для попередження випадків захворювання остаточно не вивчена.

Мета роботи: вивчення імунологічної відповіді на вакцинацію проти COVID-19 та протективної дії вакцини у ЛЖВ.

Матеріали та методи. Перший етап (листопад 2022 р.) – проведено опитування 558 пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. Медіана віку пацієнтів – 42 роки, 52,8% – чоловіки. Медіана кількості CD4 – 578,5 кл/мкл. У 96,4% був невизначуваний рівень вірусного навантаження ВІЛ. Отримували АРТ понад 6 місяців 95,7% пацієнтів. Повний курс вакцинації проти COVID-19 отримали 56,8% осіб. На другому етапі (січень–березень 2023 р.) обстежено 481 пацієнта (медіана віку 43 роки, медіана CD4 – 567,5 кл/мкл) на наявність та рівень антитіл до Spike-антигену SARS-CoV-2. Використовували імуоферментні тест-системи для кількісного визначення IgG до Spike-антигену коронавірусу SARS-CoV-2 виробництва «Діапроф-Мед» (Україна). Обстеженню передувало анонімне анкетування.

Результати та їх обговорення. За результатами опитування, показник охоплення щепленнями ЛЖВ виявився вищим, ніж населення України загалом, водночас захворюваність на COVID-19 ЛЖВ була вищою порівняно із показниками захворюваності в Україні на період проведення опитування. Випадки захворювань серед щеплених ЛЖВ зустрічалися частіше, ніж серед населення країни загалом. Переважна більшість (94,4%) захворілих на COVID-19 ЛЖВ не потребувала госпіталізації. При обстеженні 481 ЛЖВ високий рівень антитіл встановлений у 34 (7,1%) обстежених, середній – у 343 (71,3%), низький – у 36 (7,5%), антитіла не виявлені – у 68 (14,1%). Антитіла достовірно частіше ($p < 0,005$) виявлялись у щеплених (95,4%), ніж у нещеплених (72,6%). Імунна відповідь на вакцину проти COVID-19 у ЛЖВ була в межах, задекларованих виробниками в інструкціях до вакцин (95,4%). Відсоток осіб із захисним рівнем антитіл (високий та середній) був вищим серед щеплених (90,8%), ніж серед нещеплених (61,2%). У 64% нещеплених ЛЖВ були виявлені антитіла до SARS-CoV-2 за відсутності захворювання на COVID-19 в анамнезі, що дозволяє припустити в них безсимптомний перебіг хвороби. У 76,9% вакцинованих серонегативних ЛЖВ кількість CD4 Т-клітин була менше 500 кл/мкл. Встановлено, що не захворіли на COVID-19 60,7±3,4% нещеплених ЛЖВ проти 45,4±3,0% щеплених, $p < 0,05$. Повторні випадки захворювання на COVID-19 відмічали 5,2% обстежених ЛЖВ. Серед щеплених частота повторних випадків була вищою (6,4%), ніж серед нещеплених (3,5%). За результатами проведених розрахунків зв'язок між вакцинацією та ймовірністю захворювання на COVID-19 в обстеженій групі ЛЖВ виявився несуттєвим.

Висновки. Наше дослідження продемонструвало хорошу імунну відповідь на вакцину проти COVID-19 у ЛЖВ. Водночас нами не доведена ефективність вакцинації для попередження випадків COVID-19.

Ключові слова: COVID-19, ВІЛ-інфекція, рівень антитіл до Spike-антигену, ефективність вакцинації.

V. R. Shahinian, I. V. Filchakov, T. A. Serheieva, O. M. Kyslykh,
O. V. Maksymenok, S. M. Antoniuk, O. V. Murashko

COVID-19 AND HIV-INFECTION. IMMUNOLOGICAL RESPONSE TO THE VACCINE AND EFFECTIVENESS OF VACCINATION

State Institution "L. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases
of National Academy of Medical Science of Ukraine"

The effectiveness of vaccination against COVID-19 of people living with HIV (PLWH) is being actively studied. According to studies, PLWH with a CD4 count of more than 500 cells/ μ L show the same immunological response to the vaccine as HIV-negative individuals. The protective effect of vaccination to prevent cases of the disease has not been definitively studied.

The purpose of the work: to study the immunological response to vaccination against COVID-19 and the protective effect of the vaccine in PLWH.

Materials and methods. The first stage (November 2022) – a survey of 558 patients with HIV infection was conducted. The median age of patients is 42 years, 52.8% are men. The median CD4 count is 578.5 cells/ μ l. 96.4% had an undetectable HIV viral load. 95.7% of patients received ART for more than 6 months. 56.8% of people received a full course of vaccination against COVID-19. At the second stage (January–March 2023) 481 patients (median age 43 years, median CD4 – 567.5 cells/ μ l) were examined for the presence and level of antibodies to the SARS-CoV-2 Spike antigen. Immunoenzyme test systems were used for the quantitative determination of IgG to the Spike antigen of the SARS-CoV-2 coronavirus manufactured by Diaprof-med (Ukraine). The examination was preceded by an anonymous questionnaire.

Results and their discussion. According to the results of the survey, the rate of vaccination coverage of PLWH was higher than the population of Ukraine as a whole, at the same time, the incidence of COVID-19 among PLWH was higher compared to the incidence rates in Ukraine during the survey period. Disease cases among vaccinated PLWH occurred more often than among the population of the country as a whole. The vast majority (94.4%) of PLWH infected with COVID-19 did not require hospitalization. During the examination of 481 PLWH, a high level of antibodies was established in 34 (7.1%) of the examined, an average level – in 343 (71.3%), a low level – in 36 (7.5%), antibodies were not detected – in 68 (14.1%). Antibodies were significantly more often ($p < 0.005$) detected in vaccinated (95.4%) than in unvaccinated (72.6%). The immune response to the vaccines against COVID-19 in PLWH was within the limits declared by the manufacturers in the vaccine instructions (95.4%). The percentage of persons with a protective level of antibodies (high and medium) was higher among the vaccinated (90.8%) than among the unvaccinated (61.2%). Antibodies to SARS-CoV-2 were detected in 64% of unvaccinated PLWH in the absence of a history of COVID-19 disease, which allows us to assume that they have an asymptomatic course of the disease. In 76.9% of vaccinated seronegative PLWH, the number of CD4 T cells was less than 500 cells/ μ l. It was established that 60.7 \pm 3.4% of unvaccinated PLWH did not get sick with COVID-19 compared to 45.4 \pm 3.0% of vaccinated people, $p < 0.05$. Repeated cases of COVID-19 were noted by 5.2% of examined PLWH. Among the vaccinated, the frequency of repeated cases was higher (6.4%) than among the unvaccinated (3.5%). According to the results of the calculations, the relationship between vaccination and the probability of COVID-19 Covid disease in the examined group of PLWH turned out to be insignificant.

Conclusion. Our study demonstrated a good immune response to vaccine against COVID-19 in PLWH. At the same time, we have not proven the effectiveness of vaccination to prevent cases of COVID-19.

Key words: COVID-19, HIV infection, the level of antibodies to the Spike antigen, the effectiveness of vaccination.

На початку пандемії COVID-19 серйозну стурбованість медичної спільноти викликав її можливий вплив на людей, які живуть із ВІЛ (ЛЖВ). Найважливішими були питання клінічного перебігу ко-інфекції. Чи збільшує ВІЛ-інфекція ризику ускладнень і важкого перебігу COVID-19 та які фактори можуть впливати на клінічний перебіг COVID-19 у ЛЖВ? Чи є ЛЖВ групою ризику щодо інфікування SARS-CoV-2? На теперішній час, згідно з даними низки оглядів, захворюваність на COVID-19 серед ЛЖВ у країнах Європи знаходиться в межах 0,3–5,7% осіб у рік [1, 2, 3], а відсоток ЛЖВ серед госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 складає 0,26–1,0% [4, 5]. За узагальненими даними, наведеними в огляді, опублікованому у 2022 р., захворюваність на COVID-19 серед ЛЖВ не відрізняється від захворюваності населення загалом [6]. Результати систематизованого огляду та метааналізу свідчать про те, що ЛЖВ, які отримують антиретровірусну терапію (АРТ), не мають підвищеного ризику ускладнень COVID-19 порівняно з ВІЛ-негативними особами [7]. З початку впровадження вакцинації проти COVID-19 активно вивчаються питання імуногенності різних вакцин у ЛЖВ, яких все-таки вважають групою ризику, що насамперед підлягає вакцинації. Дані різних джерел доволі неоднозначні, хоча більшість дослідників та фахівців, які узагальнюють результати різних досліджень в оглядах, стверджують, що у відповідь на вакцинацію проти COVID-19 ЛЖВ, які знаходяться на АРТ, що дозволяє підтримувати кількість CD4 Т-клітин на рівні більше 500 кл/мкл, демонструють таку саму гуморальну відповідь, як і ВІЛ-негативні особи,

водночас ЛЖВ, у яких кількість CD4 Т-клітин є меншою за 200 кл/мкл, гірше відповідають на вакцинацію проти COVID-19 [8, 9, 10, 11]. З'явилися повідомлення і про те, що у ЛЖВ частота «прориву інфекції» (випадки захворювань у щеплених) є вищою, ніж у ВІЛ-негативних осіб, переважно при інфікуванні варіантами Delta та Omicron [6, 12]. Загалом дані щодо впливу вакцинації на наслідки COVID-19 у ЛЖВ обмежені.

Мета роботи. Оцінити імунологічну відповідь на вакцинацію проти COVID-19 та протективну дію вакцин у ЛЖВ.

Матеріали та методи. З метою первинної оцінки захворюваності на COVID-19 та стану охоплення щепленнями проти SARS-CoV-2 ЛЖВ було розроблено анкету/опитувальник для пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, які перебували під систематичним наглядом у відділенні СНІДу клініки ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України». Анкетування проводилось за принципом Convenience sampling. Це швидкий, недорогий і зручний метод формування вибірки, який найчастіше застосовується та широко використовується у клінічних дослідженнях. Він є оптимальним підходом для проведення пілотних досліджень [13]. Загальна кількість учасників дослідження склала 558 пацієнтів, з них 295 чоловіків (52,9%) та 263 (47,1%) жінки. Медіана віку пацієнтів – 42 роки. Показник кількості CD4 (медіана) на момент проведення дослідження – 578,5 (кл/мкл). Понад 6 місяців отримували АРТ 534 (95,7%) пацієнти. У переважній більшості з них – 515/534 (96,4%) був невизначуваний рівень вірусного навантаження ВІЛ (<40 РНК ВІЛ копій/мл).

Повний основний курс вакцинації проти COVID-19 отримали 317 (56,8%) осіб. Анкетування ЛЖВ проведено впродовж 8–28 листопада 2022 року.

На другому етапі дослідження (січень–березень 2023 р.) було обстежено 481 пацієнта на наявність та рівень антитіл до Spike-антигену SARS-CoV-2: 181 жінка (37,6%) та 300 чоловіків (62,4%). Обстеженню передувало анонімне анкетування, метою якого було з'ясування факту захворювання на COVID-19 (лабораторне підтвердження діагнозу, дата захворювання), отримання вакцини проти COVID-19 (назва вакцини, кількість доз, дати вакцинації). Згідно з даними анкетування, обстежені ЛЖВ були щеплені різними вакцинами. Найчастіше (40%) щеплення були проведені вакциною Pfizer-BioNTech. Вакциною CoronaVac щеплено 34% обстежених, Moderna – 14%, комбінацію з різних вакцин отримали 9%, Covishield (Oxford/AstraZeneca) – 3%, Janssen (Johnson & Johnson) – 1%. Середній вік обстежених був 43 роки (від 20 до 60 років). Показник кількості CD4 (медіана) серед учасників другого етапу дослідження – 567,5 (кл/мкл). Отримували АРТ 458 із 481 (95,2%) пацієнта. У 431/458 (94,1%) ЛЖВ, які отримували АРТ, був невизначуваний рівень вірусного навантаження ВІЛ (<40 РНК ВІЛ копій/мл).

Для визначення рівня антитіл використовували імуноферментні тест-системи для кількісного визначення IgG до Spike-антигену коронавірусу SARS-CoV-2 виробництва «Діапроф-Мед» (Україна). Концентрацію IgG у кожному досліджуваному зразку визначали в ВАУ/мл згідно з інструкцією до тест-системи: <8 ВАУ/мл – негативний результат; >125 ВАУ/мл – високий рівень антитіл; 30–125 ВАУ/мл – середній рівень антитіл; 8–30 ВАУ/мл – низький рівень антитіл.

Статистична обробка даних проводилася за допомогою комп'ютерної програми Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) та програми Excel.

Результати та їх обговорення. При попередньому опитуванні 558 ЛЖВ, не пов'язаному з тестуванням, були отримані такі дані. Перехворіли на COVID-19 304 ЛЖВ (54,5%). З них 73% перехворіли на COVID-19 один раз, 20,7% – двічі, 6,3% – тричі та більше. Слід зазначити, що діагноз був підтверджений лабораторно тільки у 65,8% пацієнтів. Внаслідок захворювання на COVID-19 були госпіталізовані 17 осіб (5,6%), із них один пацієнт – у відділення інтенсивної терапії. Даний пацієнт отримав три щеплення проти COVID-19. Серед опитаних хоча б одну дозу вакцини проти COVID-19 отримали 59,9% осіб. Цей показник вищий, ніж серед дорослого населення України загалом. Згідно з даними ЦГЗ МОЗ України, на період проведення опитування одну та більше доз вакцини отримали менше 40% населення. Дві дози вакцини отримали 56,8% ЛЖВ. Бустерні дози вакцини отримали 79 пацієнтів, з них одну дозу – 20,4%, дві – 3,3%. Серед 304 захворілих ЛЖВ 191 (62,8%) був щеплений проти COVID-19, з них 94,2% отримали повний курс вакцинації (2 дози вакцини).

Отже, за результатами опитування показник охоплення щепленнями ЛЖВ виявився вищим, ніж населення України загалом, водночас захворюваність на COVID-19 ЛЖВ була вищою порівняно із показниками захворюваності по Україні на період проведення опитування (≈4 000 на 100 тис. населення). Випадки захворювань серед щеплених ЛЖВ зустрічалися частіше, ніж серед населення країни загалом (відповідно

до даних звітності ЦГЗ на цей період). Зокрема, згідно з даними ЦГЗ, станом на 24.11.2022 р. частка вакцинованих серед захворілих в Україні за період з 01.06.2021 р. складала 16,1%, з коливаннями від 3,8% до 30,7% в окремих регіонах. Оскільки показник охоплення щепленнями серед ЛЖВ був вищим, ніж серед загального населення, вищим виявився і відсоток щеплених серед захворілих (62,8%), тобто вакцинація не вплинула на захворюваність даної групи пацієнтів. Слід зазначити, що переважна більшість захворілих ЛЖВ (94,4%) не потребувала госпіталізації, що свідчить про нетяжкий перебіг хвороби.

При обстеженні 481 ЛЖВ на наявність та рівень антитіл до Spike-антигену SARS-CoV-2 (далі – антитіла) були отримані такі результати.

Високий рівень антитіл був виявлений у 34 (7,1%) обстежених, середній – у 343 (71,3%), низький – у 36 (7,5%), антитіла не виявлені – у 68 (14,1%). Оскільки серед обстежених були як щеплені (280 осіб), так і нещеплені (201 особа) ЛЖВ, ми розрахували показники виявлення антитіл різного рівня (високий, середній, низький, антитіла не виявлені) в цих групах окремо. Дані наведено на рис. 1.

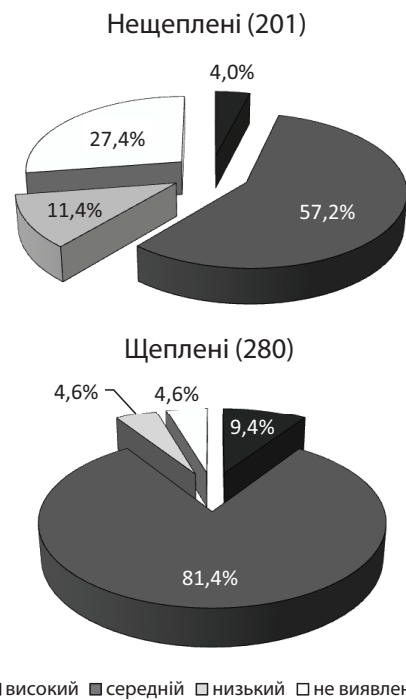


Рис. 1. Частота виявлення антитіл різного рівня в групах обстежених ЛЖВ

Загалом антитіла в тій чи іншій концентрації достовірно частіше ($p < 0,005$) виявлялись у щеплених (95,4%), ніж у нещеплених (72,6%). Відсоток осіб із захисним рівнем антитіл (високий та середній) був вищим серед щеплених (90,8%), ніж серед нещеплених (61,2%). Відповідно, серед нещеплених відсоток серонегативних осіб був достовірно вищим, аніж серед щеплених (27,4% та 4,6% відповідно). Згідно з даними літератури, в більшості випадків наявність високих титрів антитіл знижує ризик зараження SARS-CoV-2 [14, 15]. Отже, за результатами нашого обстеження можна вважати, що 90,8% щеплених ЛЖВ, за рівнем антитіл (високий або середній), теоретично, мали бути захищеними від захворювання. Проте, як серед щеплених, так і серед нещеплених ЛЖВ були особи, які перехворіли на COVID-19.

Відомо, що вакцинація у перехворілих (так само як і захворювання після вакцинації) посилює імунну відповідь на антигени SARS-CoV-2. Відповідно, рівень антитіл у перехворілих щеплених мав бути вищим, ніж у перехворілих нещеплених. У попередні роки було показано, що вакцинація перехворілих на COVID-19 сприяла підсиленню імунної відповіді навіть після однієї дози вакцини [16]. Дані, наведені на рис. 2, це підтверджують. Антитіла на захисному рівні були виявлені у 94,1% щеплених перехворілих. Загалом антитіла виявлені у 98,0% щеплених перехворілих та у 86,1% нещеплених перехворілих ($p > 0,05$). Відсутність достовірної різниці може бути зумовлена, зокрема, невеликою вибіркою в групах.

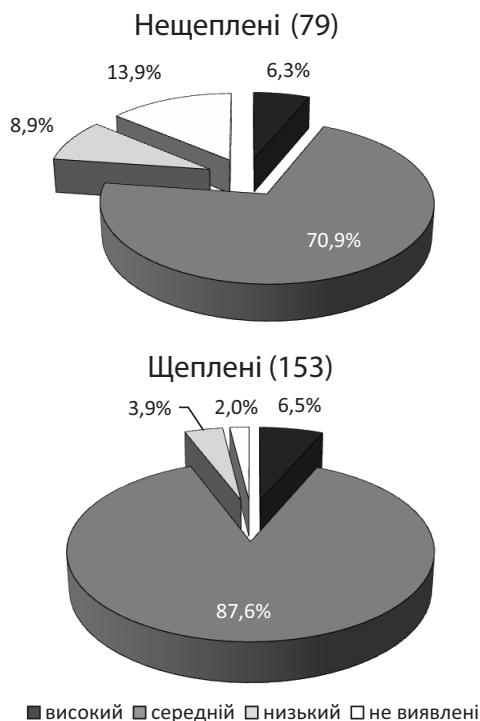


Рис. 2. Частота виявлення антитіл різного рівня у перехворілих на COVID-19 ЛЖВ

У певній частині нещеплених ЛЖВ, які не вважали, що перехворіли на COVID-19, були виявлені антитіла до SARS-CoV-2. Такі випадки можна вважати безсимптомним перебігом COVID-19. Ми розрахували його частоту серед обстежених ЛЖВ. Серед нещеплених хворіли 79 осіб, відповідно 122 ЛЖВ вважали, що не хворіли на COVID-19, не зверталися з цього приводу до лікаря та не були обстежені. Серед зазначених 122 осіб антитіла були виявлені у 78 (64,0%), з них у 62 (79,5%) на захисному рівні. Отже, безсимптомну форму COVID-19 перенесли принаймні 64% нещеплених ЛЖВ, майже у 80% з них були антитіла на захисному рівні. Ці дані узгоджуються з результатами, отриманими іншими авторами [17]. Оцінити частоту безсимптомного перебігу COVID-19 у щеплених неможливо, оскільки в них будуть виявлені антитіла, сформовані внаслідок вакцинації.

У групі обстежених ЛЖВ кількість перехворілих та неперехворілих на COVID-19 суттєво не відрізнялась. За результатами опитування, перехворіли на COVID-19 232 особи (48,2%), не хворіли – 249 (51,8%). В таблиці 1 наведено дані щодо розподілу перехворілих на COVID-19 серед щеплених та нещеплених ЛЖВ.

Вакцинальний статус	Захворювання на COVID-19	
	Хворіли, n (P±mp, %)	Не хворіли, n (P±mp, %)
Щеплені (280)	153 (54,6±3,0)	127 (45,4±3,0)
Нещеплені (201)	79 (39,3±3,4)	122 (60,7±3,4)
Всього (481)	232 (48,2)	249 (51,8)

Розподіл обстежених за ознаками захворювання на COVID-19 серед щеплених та нещеплених ЛЖВ був неоднаковим. Серед щеплених відсоток тих, хто хворів був вищим, ніж серед нещеплених (54,6% та 45,4%, відповідно). Але ми вирішили не порівнювати ці показники, оскільки слід враховувати, коли було захворювання – до або після щеплення. Розрахунки зв'язку між вакцинацією та ризиком захворіти на COVID-19 після щеплення будуть надані нижче. Більш важливим, на наш погляд, є порівняння відсотків тих, хто не хворів на COVID-19. Задача будь якої вакцинації – зменшення кількості випадків захворювань. Відомо, що жодна вакцина не дає 100% захисту, але відсоток захищених – тих, хто не захворів серед вакцинованих, має бути вищим, ніж серед невакцинованих. Проте, за нашими результатами, виявилось навпаки. Відсоток тих, хто не захворів на COVID-19 серед нещеплених ЛЖВ, виявився достовірно вищим ($p < 0,05$), ніж серед щеплених (60,7% та 45,4% відповідно). Слід нагадати, що імунна відповідь на антигени, які містять вакцини проти COVID-19, була визначена нами більш ніж у 90% щеплених.

Отже, виникає логічне питання – чи захищають антитіла, які виробляються на вакцину, від захворювання на COVID-19? У цьому контексті, можливо, стає зрозумілим твердження, що рутинне тестування на індуковану вакциною гуморальну імунну відповідь на SARS-CoV-2 не рекомендується використовувати як параметр «захисного імунітету» після вакцинації проти COVID-19 [18]. Іншими словами, наявність гуморальної імунної відповіді на вакцину не є тотожною захисту від захворювання.

Багаторічний досвід проведення вакцинопрофілактики свідчить, що у 5–10% щеплених не виникає імунологічної відповіді на вакцину (це так звані ареактивні особи). Ми розрахували відсоток серонегативних осіб серед щеплених ЛЖВ. Із 280 щеплених антитіла були відсутні на момент обстеження у 13 (4,6%), що загалом вкладається у відсоток осіб, які не відповідають виробленням антитіл на будь-яку вакцину. Серед них 2 дози вакцини отримали 12 осіб (92,3%). Всі повністю щеплені отримали останню дозу вакцини не більш ніж за 6 місяців до обстеження. Серед 13 серонегативних ЛЖВ захворіло на COVID-19 три пацієнти, всі – до вакцинації. У двох із трьох захворілих вірусне навантаження ВІЛ було вищим за визначуваний рівень (>40 копій/мл) та рівень CD4 Т-клітин менше за 200 кл/мкл. Відповідно, не захворіло 10 осіб (76,9%). Тобто відсутність імунної відповіді на вакцину не відобразилась на збільшенні рівня захворюваності на COVID-19. Але чому не відбулася імунна відповідь на вакцинні антигени? У 6 із 13 серонегативних щеплених кількість CD4 Т-клітин була менше за 200 кл/мкл, ще у 4 – менше за 500 кл/мкл. Тобто у 10 із 13 (76,9%) серонегативних ЛЖВ був рівень Т-хелперів, який може позначатися на по-

гіршенні імунної відповіді порівняно з ВІЛ-негативними особами. Наші дані узгоджуються із результатами іншого дослідження, в якому вказується, що у ЛЖВ з кількістю CD4 Т-клітин ≥ 500 кл/мкл відмічалась така сама імунна відповідь на мРНК-вакцини проти COVID-19, як і у ВІЛ-негативних осіб, а у ЛЖВ з кількістю CD4 Т-клітин менше за 200 кл/мкл, вона була гіршою [10]. Згідно з нашими даними, серед серонегативних щеплених пацієнтів у трьох вірусне навантаження ВІЛ було вищим за визначуваний рівень (>40 копій/мл) та рівень CD4 Т-клітин менше за 200 кл/мкл, із них двоє хворіли на COVID-19.

Медіана кількості CD4 Т-клітин у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19 склала 568,5 кл/мкл, що не відрізняється від медіани CD4 Т-клітин серед усіх пацієнтів, включених у дослідження загалом (567,5 кл/мкл).

Для оцінки епідеміологічної ефективності вакцинації проти COVID-19 в обстеженій когорті пацієнтів ми зробили такі розрахунки. Підраховали кількість випадків захворювання у щеплених, які відбулися до та після вакцинації. Із загальної кількості щеплених (280) вилучили осіб, які перехворіли до вакцинації (68 осіб). У нас залишилося 212 щеплених, які не хворіли до вакцинації. З них після вакцинації захворіли на COVID-19 85 осіб, не захворіли 127. Із 201 нещепленого ЛЖВ хворіли на COVID-19 79 осіб, не хворіли, відповідно, 122 особи. Для розрахунку зв'язку між вакцинацією та захворюванням на COVID-19 була використана таблиця 4-х полів (табл. 2). Під фактором ризику йдеться про відсутність щеплення як чинника, що може підвищувати ризик захворювання на COVID-19.

Таблиця 2. Таблиця даних для розрахунку зв'язку між вакцинацією та ймовірністю захворювання на COVID-19

Фактор ризику	Захворювання є	Захворювання немає	Всього
Фактор ризику є	79	122	201
Фактору ризику немає	85	127	212
Всього	164	249	413

При проведенні розрахунків за допомогою онлайн-калькулятора були отримані такі дані. Критерій χ^2 -квадрат – 0,870, точний критерій Фішера – $p > 0,05$. Сила зв'язку між щепленням та відсутністю захворювання (за критеріями ϕ , коефіцієнтом сполученості Пірсона, нормоване значення коефіцієнта Пірсона) – несуттєва.

Відомо, що люди можуть хворіти на COVID-19 декілька разів. Дотепер наукового пояснення нетривалого імунного захисту, крім появи нових штамів внаслідок досить швидкої мінливості вірусу немає. На думку деяких авторів [19], варіанти B.1.351 SARS-CoV-2 є частково стійкими до нейтралізації моноклональними антитілами спайкового білка або плазмою реконвалесцентів та сироватками крові від осіб, які отримали вакцини проти COVID-19. На це може вказувати також невідповідність між високим рівнем захисних антитіл в осіб після нещодавнього захворювання (< 6 місяців) та поширенням інфекції серед них. Водночас відомі випадки неодноразових захворювань під час циркуляції того самого штаму вірусу. Зокрема, в дослідженні [20] не було виявлено різниці в частоті інфікування між серопозитивними та серонегативними особами (5,2%

порівняно з 5,3%), що, на думку авторів, свідчить про відсутність захисного ефекту після попередньої інфекції. Сероепідеміологічне дослідження в бразильському місті Манаус також показало можливість повторного зараження через 6–8 місяців після перенесеної хвороби [21]. Серед обстежених нами пацієнтів два або три рази хворіло на COVID-19 25 осіб (5,2%). Серед щеплених відсоток тих, хто хворів неодноразово склав 6,4%, серед нещеплених – 3,5%. Відповідно, більшість серед тих, хто хворів неодноразово, склали щеплені ЛЖВ – 72%.

Висновки

1. Згідно з даними опитування, ЛЖВ хворіли на COVID-19 частіше, ніж населення України загалом. Водночас показники охоплення щепленнями проти COVID-19, навпаки, були вищими. Легкий перебіг хвороби відмічали 94,5% перехворілих на COVID-19 ЛЖВ.

2. У 64% нещеплених ЛЖВ були виявлені антитіла до SARS-CoV-2 за відсутності захворювання на COVID-19 в анамнезі, що дозволяє припустити у них безсимптомний перебіг хвороби.

3. Імунна відповідь на вакцини проти COVID-19 у ЛЖВ була в межах, що задекларовані виробниками в інструкціях до вакцин (95,4%).

4. У 76,9% вакцинованих серонегативних ЛЖВ кількість CD4 Т-клітин була меншою за 500 кл/мкл.

5. Встановлено, що не захворіли на COVID-19 (60,7 \pm 3,4%) нещеплених ЛЖВ проти (45,4 \pm 3,0%) щеплених, ($p < 0,05$).

6. Повторні випадки захворювання на COVID-19 відмічали 5,2% обстежених ЛЖВ. Серед щеплених частота повторних випадків була вищою, ніж серед нещеплених (6,4% та 3,5%, відповідно).

7. Як показали розрахунки, зв'язок між вакцинацією та ймовірністю захворювання на COVID-19 в обстеженій групі ЛЖВ виявився несуттєвим.

Література

- Vizcarra P., Pérez-Eliás M. J., Quereda C. et al. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort. *Lancet HIV*. 2020; 3018:1–11
- Gervasoni C., Meraviglia P., Riva A., Giacomelli A., Oreni L., Minisci D., Atzori C., Ridolfo A., Cattaneo D. Clinical features and outcomes of HIV patients with coronavirus disease. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov. 19; 71(16): 2276–2278. doi: 10.1093/cid/ciaa579.
- Nomah D. K., Reyes-Uruña J., Llibre J. M. et al. HIV and SARS-CoV-2 Co-infection: Epidemiological, Clinical Features, and Future Implications for Clinical Care and Public Health for People Living with HIV (PLWH) and HIV Most-at-Risk Groups. *Current HIV/AIDS Reports*. 2022; 19:17–25. <https://doi.org/10.1007/s11904-021-00596-5>;
- Geretti A. M., Stockdale A. J., Kelly S. H. et al. Outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19) related hospitalization among people with human immunodeficiency virus (HIV) in the ISARIC World Health Organization (WHO) Clinical Characterization Protocol (UK): a prospective observational study. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 73, Issue 7, 1 October 2021, Pages e2095–e2106, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1605>
- Blanco J. L., Ambrosioni J., Garcia F., Martinez E., Soriano A., Mallolas J., Miro J. M. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. *Lancet HIV*. 2020; 7:e314–6;
- Spinelli M. A., Jones B. L. H., Gandhi M. COVID-19 Outcomes and Risk Factors Among People Living with HIV *Current HIV/AIDS Reports*. 2022;19:425–432 <https://doi.org/10.1007/s11904-022-00618-w>;
- Lee K. W., Yap S. F., Ngeow Y. F., Lye M. S. COVID-19 in People Living with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Mar 30;18(7):3554. doi: 10.3390/ijerph18073554.
- Wu S., Shi Zou, Ming F. et al. Humoral immune response to inactivated

- COVID-19 vaccination at the 3rd month among people living with HIV. *BMC Infect Dis.* 2023 Jan 20; 23(1):34. doi: 10.1186/s12879-023-07982-x;
9. Frater J., Ewer K. J., Ogbe A. et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 in HIV infection: a single-arm substudy of a phase 2/3 clinical trial. *Lancet HIV.* 2021 Aug; 8(8):474-485. doi: 10.1016/S2352-3018(21)00103-X. Epub 2021 Jun 18.
 10. Malin J. J., Suárez I., Biehl L. M. et al. Immune response to mRNA-based COVID-19 booster vaccination in people living with HIV. *HIV Med.* 2023 Mar 8. doi: 10.1111/hiv.13481.
 11. Yin J., Chen Y., Li Y. et al. Immunogenicity and efficacy of COVID-19 vaccines in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2022 Nov; 124: 212-223. doi: 10.1016/j.ijid.2022.10.005. Epub 2022 Oct 12;
 12. Donadeu L., Tiraboschi J. M., Scévola S., Torija A., Meneghini M., Jouve T., Favà A. et al. Long-lasting adaptive immune memory specific to SARS-CoV-2 in convalescent coronavirus disease 2019 stable people with HIV. *AIDS.* 2022 Aug 1;36(10):1373-1382;
 13. Casado J. L., Vizcarra P., Martín-Colmenarejo S. et al. Lower T cell response against SARS-CoV-2 variants of concern after mRNA vaccine and risk of breakthrough infections in people with HIV. *AIDS.* 2023 May 1; 37(6): 877-882. doi: 10.1097/QAD.0000000000003504. Epub 2023 Feb 7.
 14. Elfil M., Negida A. Sampling methods in Clinical Research; an Educational Review. *Emerg (Tehran).* 2017; 5(1):e52. Epub 2017 Jan 14. PMID: 28286859; PMCID: PMC5325924.
 15. Perry J., Osman S., Wright J., Richard-Greenblatt M., Buchan S. A., Sadarangani M. et al. Does a humoral correlate of protection exist for SARS-CoV-2? a systematic review. *PloS One* 2022;17(4):e0266852. doi: 10.1371/journal.pone.0266852 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].
 16. Wu J., Liang B., Chen C., Wang H., Fang Y., Shen S. et al. SARS-CoV-2 infection induces sustained humoral immune responses in convalescent patients following symptomatic COVID-19. *Nat Commun.* 2021;12(1):1813. doi: 10.1038/s41467-021-22034-1 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].
 17. Krammer F., Srivastava K., Alshammery H., Amoako A. et al. Antibody responses in seropositive persons after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384:1372-1374 DOI: 10.1056/NEJMc2101667. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].
 18. Des Jarlais D. C., Weng C. A., Feelemyer J. et al. COVID-19 vaccination and HIV transmission among persons who inject drugs during the first two years of the COVID-19 pandemic in New York City. *Harm Reduction Journal*, 03 May 2023, 20(1):63 <https://doi.org/10.1186/s12954-023-00791-0> PMID: 37138304 PMCID: PMC10156073
 19. Annapaola Santoro, Andrea Capri, Daniele Petrone et al. SARS-CoV-2 Breakthrough Infections According to the Immune Response Elicited after mRNA Third Dose Vaccination in COVID-19-Naïve Hospital Personnel *Biomedicines.* 2023 Apr 23;11(5):1247. doi: 10.3390/biomedicines11051247
 20. Madhi S. A. et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. *N. Engl. J. Med.* 2021 doi: 10.1056/NEJMoa2102214. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list];
 21. Shinde V. et al. Preliminary efficacy of the NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. *medRxiv.* 2021 doi: 10.1101/2021.02.25.21252477. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list];
 22. Sabino E. C. et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *Lancet.* 2021;397:452-455. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list].

Відомості про авторів:

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

Фільчаков І. В. – к. м. н., провідний науковий співробітник відділу діагностики інфекційних та паразитарних хвороб ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».

Сергеева Т. А. – д. м. н., старший науковий співробітник, завідувач лабораторії епідеміології парентеральних вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України»
ORCID: 0000-0001-6488-4042

Кислих О. М. – науковий співробітник лабораторії епідеміології парентеральних вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».
ORCID: 0009-0003-7387-2109

Максименко О. В. – к. б. н., старший науковий співробітник лабораторії епідеміології парентеральних вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».

Антоняк С. В. – науковий співробітник відділу вірусних гепатитів та СНІДу ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».

Мурашко О. В. – науковий співробітник відділу науково-організаційної роботи та міжнародних зв'язків ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».
ORCID: 0009-0005-6980-1249

Information about the authors:

Shaginyan V. R. – Doctor of medicine, senior researcher, head of the department of diagnostics of infectious and parasitic diseases of the State Institution «L. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv.
ORCID: 0000-0002-2746-3414

Filchakov I. V. – PhD of medicine, leading researcher of the Department of Infectious and Parasitic Diagnostic of diseases of the State Institution «L. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv

Sergeeva T. A. – Doctor of medicine, senior researcher, head of the laboratory of parenteral epidemiology of viral hepatitis and HIV infection of the State Institution «L. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv
ORCID: 0000-0001-6488-4042

Kislyh O. M. – Researcher of the laboratory of epidemiology of parenteral viral hepatitis and HIV infection of the State Institution «L. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv
ORCID: 0009-0003-7387-2109

Maksimenok O. V. – PhD of biological, senior researcher of the laboratory of epidemiology of parenteral viral infections senior researcher of the laboratory of parenteral viral epidemiology of hepatitis and HIV infection of the State Institution «L. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv

Antonyak S. V. – Researcher at the Department of Viral Hepatitis and AIDS of the State Institution «L. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Sciences of Ukraine»

Murashko O. V. – Researcher at the Department of Scientific Organizational Work and International Relations of the State Institution «L. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Sciences of Ukraine».
ORCID: 0009-0005-6980-1249

REVERSAL OF ENTEROCOCCI STRAINS ANTIBIOTIC SENSITIVITY DURING THEIR CULTIVATION IN HUMAN AND ANIMAL CELL CULTURES

¹ O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² SI "L. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the National Academy of Medical Science of Ukraine", Kyiv, Ukraine

One of the crucial criteria for probiotics evaluation is their property of antibiotic resistance, which should be characteristic for the selection of the promising strain for production technology. But these properties are capable of significantly varying, for example, their loss may occur during technological passages, and acquired resistance (plasmid) may be present. Plasmid resistance appears due to the presence of R-plasmids and can occur during antibiotic therapy, chemotherapy, and radiation therapy.

This paper presents the results of determining the sensitivity of the enterococcus strain isolated from the probiotic "Linex" and enterococci isolated from newborn children before and after cultivation in cell cultures, which were used as a model. It was established that after the cultivation of a probiotic strain of *Enterococcus faecium* and the clinical strain of *Enterococcus faecalis* in human and animal cell cultures, there are changes in the strain's diameters of the growth inhibition zones around the disks with antibiotics, which may indicate a reversal of their sensitivity and resistance to antibiotics.

Key words: enterococci, antibiotics, reversion, cell cultures.

Д. П. Єгоров¹, С. Л. Рибалко², С. М. Григор'єва²,
Д. Б. Старосила², В. П. Ширококов¹

РЕВЕРСІЯ ЧУТЛИВОСТІ ШТАМІВ ЕНТЕРОКОКІВ ДО АНТИБІОТИКІВ ПРИ ЇХ КУЛЬТИВУВАННІ В КУЛЬТУРАХ КЛІТИН ЛЮДИНИ І ТВАРИН

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

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

Одним із критеріїв оцінки пробіотиків є властивість їх антибіотикорезистентності, що повинна бути характерною 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 набута резистентність (плазмідна). Плазмідна резистентність зумовлена присутністю R-плазмід та може виникати при антибіотикотерапії, хіміотерапії, променевої терапії макроорганізму.

У роботі представлено результати визначення чутливості штаму ентерококу, виділеного з препарату-пробіотика «Лінекс», та ентерококів, ізольованих від новонароджених дітей, при їх культивуванні у культурах клітин, які слугували моделлю макроорганізму. Встановлено, що після культивування пробіотичного штаму ентерококів *Enterococcus faecium* та клінічного штаму *Enterococcus faecalis* у культурах клітин людини та тварин відбуваються зміни у розмірах зон затримки росту штамів навколо дисків з антибіотиками, що може вказувати на реверсію їх чутливості та резистентності до антибіотиків.

Ключові слова: ентерококи, антибіотики, реверсія, культури клітин.

To determine the natural sensitivity of enterococcal strains isolated from the probiotic preparation and enterococci isolated from newborn children, the method of determining the sensitivity of bacteria and fungi to antibiotics when cultivated in human and animal cells was used (1). Usually, diagnostic laboratories use the standard disk-diffusion method for determining the sensitivity of microorganisms to antibiotics. But it is known that when microbial cells interact with cells of a macroorganism, the adhesive properties of bacteria can change, which could lead to a change in the antimicrobial sensitivity of bacteria. The phenomenon of reversal of sensitivity to antibiotics was first discovered in lactic acid bacteria during their interaction with human lymphoblastoid cells.

The purpose of the research was the determination of the natural sensitivity of clinical strains of enterococci isolated from newborn children and the strain of enterococci isolated from the probiotic drug "Linex" during cultivation in cell cultures.

The objects of research were strains of enterococci of the *Enterococcus faecalis* species, isolated from the biotopes of newborn children (navel, stomach contents, intestinal contents) and the strain of enterococci – *Enterococcus faecium*, isolated from the probiotic drug "Linex". Enterococcal agar and Muller-Hinton agar were used to preserve the biological activity of the studied strains. The presence of changes in the sensitivity of the strains was studied after their cultivation in cell cultures: HEp-2 – human tumour cell line; BHK – Syrian hamster kidney cells; MDCK – dog kidney cells; RK-13 – rabbit kidney cells. A suspension of cells of the studied bacteria (at a concentration of 1.0×10^8 CFU/ml – 0.5 units according to the McFarland standard) was inoculated into tissue cultures. Susceptibility to antibiotics was studied before cultivation in cell cultures (initial) and after (final) using commercially produced discs (HiMedia, India; "Aspect", Ukraine).

Research materials and methods. Microorganism strains: *Enterococcus faecium*, isolated from "Linex"; clinical strain *Enterococcus faecalis* isolated from newborn babies. Cell cultures: HEp-2; BHK; MDCK; RK-13. RPMI-1640 medium for growing cell cultures without the addition of antibiotics. Nutrient media for enterococci and determining antibiotic sensitivity: enterococcal agar, Muller-Hinton agar. Disks with antibiotics manufactured by Himedia, India and "Aspect", Ukraine, registered in Ukraine: aminoglycosides (gentamicin, amikacin); cephalosporins (ceftazidime, ceftriaxone, cefuroxime, cefepime); vancomycin, linezolid, amoxicillin; oxacillin, benzylpenicillin; macrolides – azithromycin; tigecycline, lincomycin, clindamycin, furazidin; fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin). The disc-diffusion method was used for the study. Control was carried out with standard test cultures: *Escherichia coli* 25922, *S. aureus* ATCC 25923 and *P. aeruginosa* ATCC 27853. Depending on the diameter of the growth inhibition zone of the tested bacteria around the discs with antibiotics, the studied strains were divided into three groups: sensitive – S; resistant – R, and intermediate – I.

Results and discussion. The investigated strain of *Enterococcus faecium* was pre-cultivated on enterococcal agar, the isolated colony was selected and screened on simple nutrient agar in a test tube. The

culture grown after 24 hours of incubation in a thermostat at a temperature of +37 °C was used to study its sensitivity to antibiotics. A suspension of cells of the studied bacteria (at a concentration of 0.5 McFarland units) was inoculated on the Muller-Hinton medium, and discs with antibiotics were applied. Growth inhibition zones were measured after 18–24 hours. The obtained data are listed in Table 1.

Table 1. Susceptibility to <i>Enterococcus faecium</i> ("Linex")		
Name of antibiotics	Growth inhibition in mm	
vancomycin	28	S
linezolid	28	S
ciprofloxacin	19	I
ceftazidime	0	R
cefuroxime	0	R
amoxicillin	0	R
benzylpenicillin	0	R
oxacillin	0	R
lincomycin	12	R
clindamycin	14	R
gentamicin	10	R
ceftriaxone	0	R
cefepime	0	R
amikacin	11	R
tigecycline	28	S
furazidin	20	S
azithromycin	15	R
levofloxacin	14	R
R – resistant; S – susceptible; I – intermediate		

The investigated strain of *Enterococcus faecium* was resistant to 13 antibiotics: 3rd generation cephalosporins: ceftazidime, cefuroxime, ceftriaxone; 4th generation – cefepime; also to amoxicillin, benzylpenicillin, oxacillin, lincomycin, clindamycin, 2nd and 3rd generation aminoglycosides: gentamicin and amikacin; to macrolide – azithromycin. Sensitivity was found to vancomycin, linezolid, tigecycline and furazidin. *Enterococcus faecium* was moderately resistant to ciprofloxacin and resistant to levofloxacin.

Enterococcus faecium, isolated from enterococcal agar and previously grown on nutrient agar in a test tube, was used for introduction into cell cultures. Next, the *Enterococcus faecium* strain was inoculated in cultured monolayer cell lines for 24 hours. For this purpose, a 1 cm³ suspension of microorganisms (at a concentration of 1.0×10^8 CFU/ml – 0.5 units according to the McFarland standard) was inoculated into cell cultures and cultivated in RPMI-1640 medium without the addition of serum and antibiotics in a thermostat at a temperature of ±37 °C.

As a control, a suspension of *Enterococcus faecium* was used (at a concentration of 0.5 units according to the McFarland standard).

Table 2. Sensitivity of *Enterococcus faecium* after passage through cell cultures

		vancomycin	linezolid	ciprofloxacin	ceftazidime	cefuroxime	amoxicillin
Zones of growth inhibition in mm							
1	HEp-2	30	34	25	0	0	0
2	BHK	28	30	22	0	0	0
3	MDCK	30	34	26	0	0	0
4	RK-13	30	36	25	0	0	0

Table 2 shows the zones of growth inhibition after passage through cell cultures.

E. faecium was re-isolated from the cell cultures after 24 hours of incubation and it was studied whether the indicators of sensitivity to antibacterial drugs had changed.

Table 3. Comparison of the sensitivity of *E. faecium* before and after passage through cell cultures

		vancomycin	linezolid	ciprofloxacin	ceftazidime	cefuroxime	amoxicillin
Zones of growth inhibition in mm of <i>E. faecium</i> before passage							
		28	28	19	0	0	0
Zones of growth inhibition in mm. <i>E. faecium</i> after passage							
1	HEp-2	30	34	25	0	0	0
2	BHK	28	30	22	0	0	0
3	MDCK	30	34	26	0	0	0
4	RK-13	30	36	25	0	0	0

As can be seen from the table, the growth inhibition zone of *E. faecium* after passage through cell culture HEp-2 increased by 2 mm to vancomycin, by 4–6 mm to linezolid, by 5–6 mm to ciprofloxacin (from I to S); *E. faecium* remained stably resistant to ceftazidime, cefuroxime and amoxicillin. After passage through the culture of BHK cells, the parameters did not change, with the exception of sensitivity to ciprofloxacin, which increased by 2 mm, thus from moderately sensitive *E. faecium* became sensitive (from I to S).

In MDCK and RK-13 cell cultures, an increase in the diameters of the growth inhibition zone of *E. faecium* was also noted by 2 mm to vancomycin, by 4–6–8 mm to linezolid, by 6–7 mm to ciprofloxacin (from I to S); to ceftazidime, cefuroxime and amoxicillin, *E. faecium* remained stably resistant as well.

The next stage of research was to determine the sensitivity of the clinical strain of *E. faecalis* before and after passage through cell cultures.

Analysis of the data provided in Table 4 showed that in the case of passaging through RK-13 cell culture, two zones of growth inhibition of the *E. faecalis* strain were formed. Colonies enterococci of the first zone have changed their sensitivity to 2nd and 3rd generation cephalosporins: ceftazidime, cefuroxime, and ceftriaxone for moderate resistance. *E. faecalis* zones of growth inhibition decreased by 8–9 mm to linezolid (that is, it turned from sensitive to moderately resistant); by 5–6 mm to ciprofloxacin (from S to I as well). In relation to the strain remained sensitive to vancomycin, amoxicillin, and tigecycline; to amikacin, it is still stably resistant.

Table 4. Comparison of the susceptibility of *E. faecalis* before and after passage through cell cultures

	vancomycin	linezolid	ciprofloxacin	ceftazidime	cefuroxime	ceftriaxone	amikacin	tigercycline	amoxiciline	
Before passage										
	19,90±0,10	29,86±0,14	21,68±0,32	26,80±0,33	26,80±0,33	26,23±1,18	10,01±1,31	24,45±1,64	35,70±0,30	
After passage										
1	HEp-2	20	32	22	22	30		9,80±0,22		
2	BHK	22	32	20	26	31		10,31±0,69	36	
3	MDCK	20	30	20	18 (12)	30		9,65±0,35	40	
4	RK-13	20,00±0,01	21,45±0,12 (10)	16,25±0,75	14,98±0,12 (8)	15,16±1,31 (8)	23,96±1,25 (7)	6,80±0,47	25,66±0,88	40,03±0,06

Table 5. Indicators of sensitivity of the clinical strain of *E. faecalis* to antibiotics before and after cultivation in RK-13 cell culture

Name of antibiotics	Before cultivation		After cultivation	
	Zone of growth inhibition (mm)	Sensitive or resistant	Zone of growth inhibition (mm)	Sensitive or resistant
Colonies of the first zone				
Amoxicillin	35.70±0.30	sensitive	40.03±0.06	sensitive
Amikacin*	10.01±1.31	resistant	6.80±0.47	resistant
Cefuroxime (III) °	17.36±0.64	sensitive	15.16±1.31	moderately resistant
Ceftriaxone (III) °	26.23±1.18	sensitive	23.96±1.25	moderately resistant
Ceftazidime (III) °	26.80±0.33	sensitive	14.98±0.12	moderately resistant
Vancomycin	19.90±0.10	sensitive	20.00±0.01	sensitive
Linezolid °	29.86±0.14	sensitive	21.45±0.12	moderately resistant
Ciprofloxacin °	21.68±0.32	sensitive	16.25±0.75	moderately resistant
Tigacil	24.45±1.64	sensitive	25.66±0.88	sensitive
Colonies of the second zone				
Cefuroxime (III) °*	17.36±0.64	sensitive	8.16±1.31	resistant
Ceftriaxone (III) °*	26.23±1.18	sensitive	6.96±1.25	resistant
Ceftazidime (III) °*	26.80±0.33	sensitive	7.98±0.12	resistant
Linezolid °*	29.86±0.14	sensitive	9.45±0.12	resistant

1. p<0.05.

2. * – antibiotics to which *E. faecalis* showed stability.

3. ° – antibiotics in relation to which reversion occurred

Colonies of the second zone due to reversion changed their sensitivity to resistance to drugs ceftazidime, cefuroxime, ceftriaxone and linezolid.

Colonies of the first zone of enterococci changed their sensitivity to 2nd and 3rd generation cephalosporins: ceftazidime, cefuroxime, ceftriaxone to moderate resistance. Zones of growth inhibition of *E. faecalis* decreased by 8–9 mm to linezolid (that is, they turned from sensitive to moderately resistant); by 5–6 mm to ciprofloxacin (from S to I as well). The strain remained sensitive to vancomycin, amoxicillin, and tigecycline; stably resistant to amikacin.

Colonies of the second zone due to reversion changed their sensitivity to resistance to the drugs ceftazidime, cefuroxime, ceftriaxone and linezolid.

Conclusions. After the cultivation of enterococcal strains in transplanted cultures of animal and human cells, their sensitivity to antibiotics was changed. This property has been found to be unstable: after passages, the sensitivity and resistance of the studied microorganisms are reversed. The same processes can occur in the human body and lead to ineffective treatment with antibiotics, the sensitivity to which is determined by traditional methods.

Literature

1. Yegorov D. P., Rybalko S. L., Grigor'eva S. M., Starosila D. B., Shirobokov V. P. Changes in sensitivity to antibiotics in bacterial strains during their co-cultivation with human and animal cell cultures // *Превентивна медицина. Теорія і практика.*, 2023. – 2(2), С. 24–27.
2. Rybalko S. L., Pokas Ye. V., Dieyev V. A., Liaskovski T. M., Furzikova T. M., Diadiun S. T., Ivanskaya N. V., Nastoyashcha N. I., Verkhatsky P. P., Salkov S. T. 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. Biopolymers and the cell.* 2006. – V. 22. № 5.

Відомості про авторів:

Єгоров Д. П. – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, асистент кафедри.
E-mail: grigav@gmail.com.

Широбоків В. П. – д. м. н., професор, академік НАН та НАМН України, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, завідувач кафедри.
E-mail: v.p.shyrobokov@gmail.com,
ORCID: 0000-0003-0882-148X.

Рибалко С. Л. – д. м. н., професор, ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», лабораторія експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій, завідувач лабораторії.
E-mail: y_dasha@ukr.net,
ORCID: 0000-0002-1913-1380

Григор'єва С. М. – к. м. н., ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», лабораторія експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій, с.н.с.
E-mail: Grigorevasm@ukr.net.

Старосила Д. Б. – к. б. н., ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», лабораторія експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій, с.н.с.
E-mail: y_dasha@ukr.net.

3. Rybalko S. L., Liaskovski T. M., Podgorskyi V. S., Harmasheva I. L., Kovalenko N. K. Reversal of antibiotic sensitivity of lactic acid bacteria in transplanted cultures of human lymphoblastoid cells. *Microbiological journal.* 2006. V.68, №6. P. 43–51;
4. Rybalko S. L., Pokas Ye. V., Dieyev V. A., Liaskovski T. M., Diadiun S. T., Saenko V. F. The method of changing antibiotic resistance of enterobacteria to antibiotic sensitivity. Ukrainian patent for a utility model № 20587 dated 15.01.2007year.
5. Anvar Y., 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.
6. Anvar H., Costerton J. W. Effective use of antibiotics in the treatment of biofilm-associated infections. *ASM News,* 1992. 58, P. 665–668.
7. 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.
8. Costerton J., Cheng K.-J., Geesey G. G., Anvar H. Bacterial biofilms in nature and disease. *Ann. Rev. Microbiol.* 1987, 41. P. 435–464.
9. Gilbert P. Attachment and biofilm formation: the critical event in microbial pathogenesis. *J. Pharm. Pharmacol.* 1997, 49. suppl. 4. P. 8.
10. Golubev D. B., Sominina A. A., Medvedeva M. N. Guidelines for the use of the cell cultures in virology. Leningrad, Medicine, 1976. P. 54.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eleventh informational supplement. New York, 2001. V. 2.79 y.
12. WHO Technical Report Series (criteria for interpreting test results based on the Bauer-Kirby method). Geneva, 1984. N 673. P. 147–169.
13. 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.
14. U. Quadhriri 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.
15. 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] +57.0174.
16. Zhalko-Titarenko V. P., Bondarenko V. N., Grigoriev A. V. Dynamics of *Shigella* interaction with Epithelium during infection. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 1986. № 4, P. 21–24.

Information about the authors:

Yehorov D. P. – Bogomolets national medical university, department of microbiology, virology and immunology, assistant of the department, Kyiv, Ukraine.
E-mail: grigav@gmail.com.

Shyrobokov V. P. – Doctor of medical science, professor, academician of the National Academy of Sciences and National Academy of Sciences of Ukraine, Bogomolets national medical university, department of microbiology, virology and immunology, head of the department.
E-mail: v.p.shyrobokov@gmail.com,
ORCID: 0000-0003-0882-148X.

Rybalko S. L. – Doctor of medical science, professor, head of the laboratory of experimental chemotherapy of viral infection of the SI "L. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine.
E-mail: y_dasha@ukr.net,
ORCID: 0000-0002-1913-1380.

Hryhorieva S. M. – Candidate of medical science, senior researcher of the laboratory of experimental chemotherapy of viral infection of the SI "L. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine.
E-mail: Grigorevasm@ukr.net.

Starosyla D. B. – Candidate of biology science, senior researcher laboratory of experimental chemotherapy of viral infection of the SI "L. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine.
E-mail: y_dasha@ukr.net.

ПРЕДИКТОРИ ВІДПОВІДІ НА ТЕРАПІЮ СОФОСБУВІР + ЛЕДІПАСВІР ПАЦІЄНТІВ, ІНФІКОВАНИХ 1 ГЕНОТИПОМ HCV

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

Встановлено, що терапія софосбувір+ледіпасвір хворих на ХГС з 1-им генотипом HCV є високоефективною і дозволяє досягти СВВ у 98,87% пацієнтів з різним ступенем фіброзу. Показано, що вірогідність досягнення СВВ у таких хворих не залежить від вірусного навантаження, ступеня фіброзу та кінетики віремії у перші чотири тижні лікування.

Ключові слова: хронічний гепатит С, генотип 1, софосбувір+ледіпасвір, HCV-інфекція.

S. V. Fedorchenko, Zh. B. Klymenko, T. L. Martynovich,
I. V. Solyanik, V. A. Reznik, K. O. Zahirska, H. I. Afanasieva

RESPONSE PREDICTORS TO THE SOFOSBUVIR+LEDIPASVIR THERAPY OF PATIENTS WITH GENOTYPE 1 HCV INFECTION

SI "The Lev Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine"

It was established that the the sofosbuvir+ledipasvir therapy of chronic hepatitis C patients with genotype 1 HCV infection is highly efficient and makes it possible to achieve a sustained viral response (SVR) with 98.87% of patients with various fibrosis rate. The research proved that the probability of achievement of SVR of such patients does not depend on the viral load, fibrosis rate and/or viremia kinetics within first four weeks of treatment.

Key words: chronic hepatitis C, genotype 1, sofosbuvir+ledipasvir, HCV infection.

Захворюваність на хронічний вірусний гепатит С (ХГС) і смертність від його наслідків у світі невідомо зростає, незважаючи на профілактичні заходи [1–4]. Найчастішою причиною формування цирозу печінки (ЦП), гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) та смертності, пов'язаної з цим, а також проведених і запланованих трансплантацій печінки у світі є хронічна HCV-інфекція [5, 6].

За оцінками ВООЗ, у світі приблизно 71 млн людей хворіє на хронічну HCV-інфекцію, причому щороку реєструється близько 1,5 млн нових випадків. Приблизно 3,2 млн підлітків і дітей мають ХГС [7]. За оціночними даними ДУ МОЗ України «Центр громадського здоров'я», станом на 2020 р. 1 342 418 осіб інфіковано вірусом гепатиту С (HCV), під медичним наглядом перебуває 87 269 осіб, що становить 6,5% від оціночної кількості.

За підтримки ВООЗ, із залученням національних експертів у сфері епідеміології та лікування ВГ, для України були розроблені сценарії елімінації вірусних гепатитів В (ВГВ) та С (ВГС). У рамках розро-

блених сценаріїв, на основі попередньо проведеної тріангуляції даних щодо вірусних гепатитів (ВГ), було розраховано скільки хворих необхідно лікувати щорічно, щоб досягти запланованих очікувань ВООЗ до 2025 і 2030 років. Для досягнення глобальних цілей в Україні щодо ВГС мали отримати лікування 15 000 хворих у 2019 р., в 2020 р. – 25 000, в 2021 р. – 45 000, з 2022 до 2025 рр. – 60 000 людей щорічно. Після 2025 р. необхідно лікувати не менше 100 000 хворих на рік. Згідно з іншим варіантом сценарію, для досягнення 50% глобальних цілей з елімінації у 2019 р. необхідно було пролікувати мінімум 7 000 хворих, в 2020 р. – 10 000, в 2021 р. – 25 000, з 2022 до 2025 рр. – 32 000 щорічно. Після 2025 р. необхідно забезпечувати лікуванням 49 000 хворих на рік. Розроблено основні та допоміжні індикатори контролю за епідемією ВГС, до яких входить вивчення поширеності та рівня захворюваності на HCV-інфекцію [6].

Лікування інтерферонами, яке проводилось у минулі роки, пов'язане з низкою побічних ефектів,

серед яких грипоподібний симптом, депресія та цитопенія. Побічні ефекти рибавіріну включали гемолітичну анемію, втому, свербіж та висип [7, 8, 9]. Нові схеми лікування протівірусними препаратами прямої дії зменшили частоту захворюваності та тяжкість побічних явищ, спростили лікування пацієнтів із HCV-інфекцією і забезпечили можливість лікування пацієнтів, які мали протипоказання до лікування інтерфероном або рибавірином.

Ледіпасвір – інгібітор HCV NS5A з потужною протівірусною активністю щодо генотипів HCV 1a та 1b. Софосбувір – інгібітор полімеразної нуклеїдної кислоти NS5B, затверджений для лікування генотипів HCV 1–4 [10, 11]. Дослідження ION-1, -2, -3 продемонструвало у пацієнтів, які раніше отримували ПБТ та наївних пацієнтів, зокрема з компенсованим цирозом, досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) у 94–99% випадків після 12 тижнів лікування софосбувіром+ледіпасвіром [12].

Метою нашого дослідження було визначення позитивних та негативних предикт-факторів досягнення СВВ на терапію софосбувір+ледіпасвір у групі хворих на ХГС з 1 генотипом HCV.

Завданнями дослідження було встановлення залежності індукції СВВ від ступеня фіброзу печінки, стартового рівня віремії, кінетики негативації РНК-HCV.

Матеріали і методи. У дослідження увійшли 443 хворих на ХГС з 1-м генотипом HCV, які знаходились на стаціонарному та амбулаторному лікуванні у відділенні вірусних гепатитів ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб НАМН України» та отримували протівірусну терапію софосбувір+ледіпасвір протягом 12 тижнів з або без рибавіріну залежно від ступеня фіброзу печінки в рамках програми лікування ХГС.

Генотип ВГС визначали з використанням аналізу VERSANT HCV Genotype 2.0 (LiPA; Siemens Medical Solutions Diagnostics, Tarrytown, NY). Усі аналізи проводились відповідно до інструкцій виробника. Рівні РНК ВГС у плазмі також вимірювали за допомогою аналізу COBAS Tag Man RNA HCV, версія 1.0 (Roche), з нижньою межею кількісного визначення 43 МО/мл та нижньою межею виявлення 12 МО/мл у певні клінічні моменти часу. РНК HCV у кількісному тесті < 2 000 000 МО/мл вважалось низьким, > 2 000 000 – високим (EASL – 2018).

Були проаналізовані такі показники:

- ступінь фіброзу печінки за METAVIR;
- вірусне навантаження (ВН) на початку лікування;
- кінетика РНК HCV – досягнення швидкої вірусологічної відповіді (ШВВ) на 4-ому тижні лікування; ПЛР, якісний тест;
- досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) на 12 тижні після завершення лікування; ПЛР, якісний тест.

Результати досліджень та їх обговорення. У досліджуваній групі було 237 чоловіків (53,50%) та 206 жінок (46,50%) у віці від 20 до 85 років; загальний середній вік склав 51,49±0,63, середній вік чоловіків – 48,44±0,84 р., жінок – 55±0,88 року.

За субтипами HCV хворі розподілилися так: 1b генотип HCV був встановлений у 419 осіб (94,58%), 1a – у 24 (5,42%).

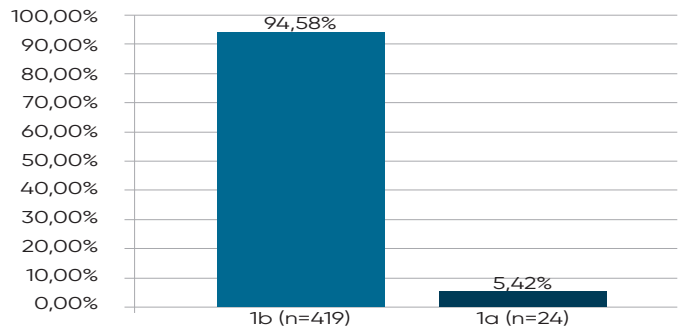


Рис. 1. Розподіл хворих на ХГС за субтипами HCV (n=443)

З 24 хворих з 1a субтипом HCV переважно більшість склали чоловіки – 21 (87,5%) (таблиця 1).

Таблиця 1. Характеристика групи (n=443)

Показники	Показники	n	%
Стать	Чоловіки	237	53,50
	Жінки	206	46,50
Субтип 1 генотипу HCV	1-b	419	94,58
	1-a	24	5,42
Ступінь фіброзу	F0-2	136	30,70
	F3-4	307	69,30

Активність АЛАТ коливалась у межах від нормальних показників (до 40 ОД/л) з мінімальним показником 10 ОД/л до високих (вище 100 ОД/л) з максимальним значенням у загальній групі 481 ОД/л. Нормальна активність АЛАТ у загальній групі була зафіксована у 84 (18,96%) осіб, помірною та високою – у 359 (81,04%).

Активність АсАТ коливалась у межах від нормальних показників (до 40 ОД/л) з мінімальним показником 12 ОД/л до високих (вище 100 ОД/л) з максимальним значенням у загальній групі 557 ОД/л. Нормальні показники активності АсАТ у загальній групі мали 118 пацієнтів (26,64%), високі та помірно підвищені – 325 (73,36%).

Вірусне навантаження вважали низьким при значенні РНК HCV у сироватці крові в кількісному тесті < 2 000 000 МО/мл, високим – > 2 000 000 МО/мл. У загальній групі 318 хворих (71,78%) мали низьке вірусне навантаження, 125 (28,22%) – високе.

Фіброз печінки визначали за шкалою METAVIR згідно з даними фіброскану або еластографії печінки методом зсувної хвилі. Залежно від ступеню фіброзу пацієнтів було розділено на 2 групи. I група – з нормальними та помірно підвищеними показниками щільності печінкової паренхіми – F0-2 та II група – з високим ступенем фіброзу та з компенсованим цирозом печінки – F3-4.

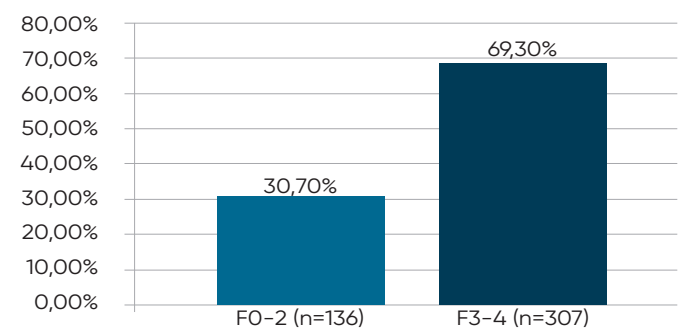


Рис. 2. Розподіл хворих на ХГС за ступенем фіброзу (n=443)

Мінімальний фіброз печінки F0-2 визначався у 136 хворих (30,70%), серед них чоловіків – 83 (61,03%), жінок – 53 (38,97%). У групу не ввійшли пацієнти з декомпенсованим цирозом печінки. 1b субтип HCV визначався у 126 (92,65%) пацієнтів, у 10 (7,35%) – 1a субтип HCV. Середній вік хворих у загальній групі склав $53,13 \pm 0,74$ р., чоловіків – $47,79 \pm 1,09$ р., жінок – $56,17 \pm 1,01$ року. У 101 хворого (74,26%) було низьке вірусне навантаження, у 35 (25,74%) – високе. Нормальна активність АлАТ визначалась у 36 (26,47%) осіб, помірною та високою – у 100 (73,53%). Нормальні показники активності АсАТ були у 62 пацієнтів (45,59%), високі та помірно-підвищені – у 74 (54,41%).

У групі чоловіків з мінімальним фіброзом (n=83) у 58 хворих (69,88%) було визначено низьке вірусне навантаження, у 25 (30,12%) – високе. Нормальна активність АлАТ визначалась у 15 (18,07%) осіб, помірна та висока – у 68 (81,93%). Нормальні показники активності АсАТ були у 33 пацієнтів (39,76%), високі та помірно підвищені – у 50 (60,24%).

У групі жінок з мінімальним фіброзом (n=53) у 43 хворих (81,13%) було низьке вірусне навантаження, у 10 (18,87%) – високе. Нормальна активність АлАТ визначена у 21 особи (39,62%), помірна та висока – у 32 (60,38%). Нормальні показники активності АсАТ у групі були у 29 пацієнток (54,72%), високі та помірно підвищені – у 24 (45,28%) хворих.

Ступінь фіброзу F3-4 діагностували у 307 (69,30%) пацієнтів, серед них 154 чоловіки (50,16%) та 153 жінки (49,84%). 1b субтип HCV був визначений у 293 (95,44%) пацієнтів і лише у 14 (4,54%) – 1a субтип HCV. Середній вік хворих склав $53,13 \pm 0,74$, чоловіків – $50,12 \pm 1,04$, жінок – $56,17 \pm 1,01$. У 217 хворих (70,68%) було низьке вірусне навантаження, у 90 (29,32%) – високе. Нормальна активність АлАТ визначена у 48 (15,64%) осіб, помірна та висока – у 259 (84,36%). Нормальні показники активності АсАТ визначені у 56 пацієнтів (18,24%), високі та помірно підвищені – у 251 (81,76%).

У групі чоловіків з фіброзом F3-4 (n=154) у 104 хворих (67,53%) було низьке вірусне навантаження, у 50 (32,47%) – високе. Нормальна активність АлАТ визначена у 20 (12,99%) осіб, помірна та висока – у 134 (87,01%). Нормальні показники активності АсАТ у групі мали 25 пацієнтів (16,23%), високі та помірно підвищені – 129 (83,77%).

У групі жінок з фіброзом F3-4 (n=153) 113 хворих (73,86%) мали низьке вірусне навантаження, 40 (26,14%) – високе. Нормальна активність АлАТ визначалась у 28 (18,30%) осіб, помірна та висока – 125 (81,70%). Нормальні показники активності АсАТ у групі мала 31 пацієнтка (20,26%), високі та помірно підвищені – 122 (79,74%).

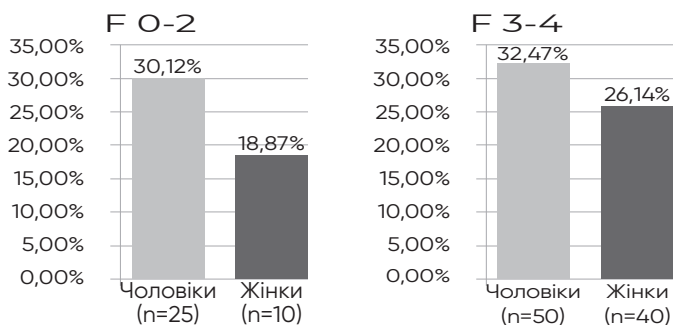


Рис. 3. Розподіл хворих з високим ВН залежно від ступеня фіброзу та статі (n=443)

Варто зауважити, що 32 хворих (7,22%) на ХГС з 1b субтипом у загальній групі мали в анамнезі неуспіх попереднього лікування, тобто для них теперішній курс протівірусної терапії (ПВТ) був повторним (переліковування після протівірусної терапії (ПВТ) ПЕГ+РИБ або ПЕГ+СОФ+РИБ).

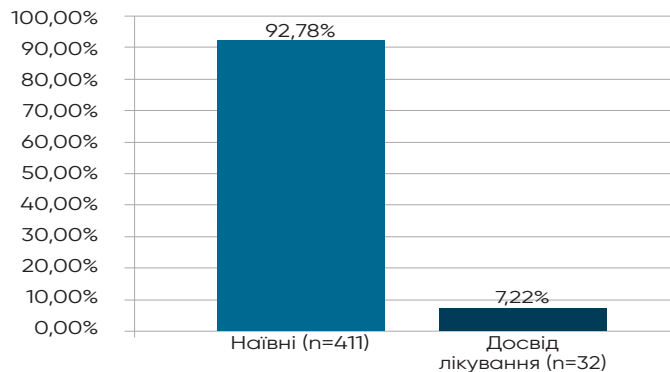


Рис. 4. Розподіл хворих залежно від наявності попереднього досвіду лікування (n=443)

Фіброз печінки F3-4 встановлений у 14 з 32 хворих (43,75%), із них – у 6 (42,86%) чоловіків та 8 (57,14%) жінок. У хворих зі ступенем фіброзу F0-2 неуспіх попереднього лікування був у 18 (56,25%) пацієнтів, з них – у 10 (55,56%) чоловіків та у 8 (44,44%) жінок.

Швидка вірусологічна відповідь (ШВВ) – відсутність реплікації РНК HCV на 4 тижні ПВТ спостерігалась у 429 (96,84%) хворих і лише у 14 (3,16%) пацієнтів РНК HCV виявлялась у якісному тесті в сироватці крові.

Аналізуючи активність АлАТ та АсАТ на 4 тижні ПВТ, виявлено наявність цитолітичного синдрому лише у 13 (2,95%) та 25 (5,67%) хворих відповідно, тобто у 97,05% та 94,33% відмічалась нормалізація активності печінкових ензимів.

СВВ зафіксована у 438 (98,87%) пацієнтів. Серед усіх пацієнтів, які отримували лікування софосбувіром+ледіпасвіром, рецидив спостерігався у 5 хворих (1,13%), серед них – у 3 чоловіків (60%) і у 2 жінок (40%). Високе вірусне навантаження на старті ПВТ визначалось у 3 осіб (60%), низьке – у 2 (40%).

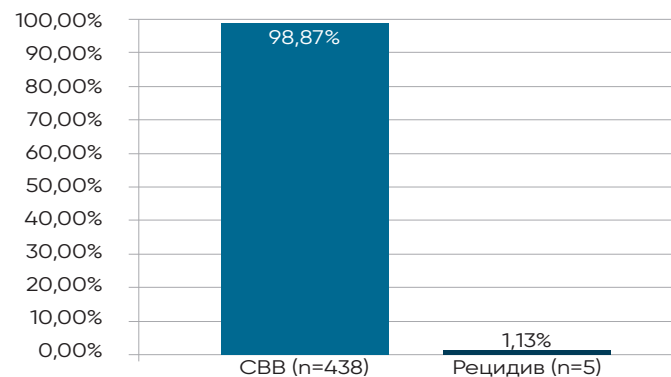


Рис. 5. Досягнення СВВ у хворих на ХГС (n=443)

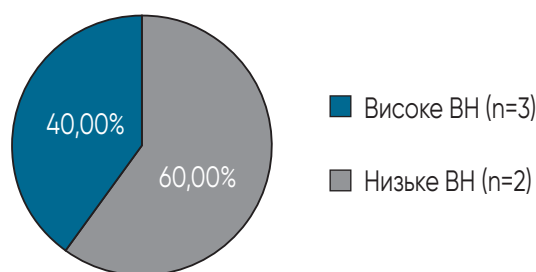


Рис. 6. Розподіл хворих з рецидивом залежно від ВН (n=5)

У всіх 5 хворих з рецидивом визначався 1b субтип HCV, виражений цитолітичний синдром на старті ПВТ (АлАТ 121,25±14,26 ОД/л, АсАТ 150,25±20,83 ОД/л). Цироз печінки (клас А за Чайлд-П'ю) діагностований у 4 хворих, F0 – у 1. ШВВ встановлена у 4 хворих, в одного хворого РНК HCV визначалась у якісному тесті на 4 тижні ПВТ.

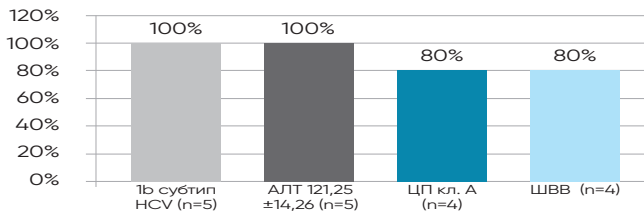


Рис. 7. Розподіл хворих з рецидивом залежно від генотипу HCV, активності АЛТ, ступеня фіброзу, ШВВ (n=5)

Висновки

1. Протівірусна терапія софосбувір+ледіпасвір є високоєфективною у хворих на ХГС з 1 генотипом HCV – СВВ зареєстрована у 98,87% пацієнтів.

2. Рецидив спостерігався лише у 1,13% пацієнтів. Всі пацієнти з рецидивом мали 1b генотип HCV.

3. Вірогідність досягнення СВВ у хворих на ХГС з 1 генотипом HCV, які отримували лікування софосбувіром+ледіпасвіром, не залежить від стартового вірусного навантаження, ступеня фіброзу та кінетики віремії в перші 4 тижні лікування.

Література

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. (2017) The Lancet. Sep 16;390(10100):1211–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.

2. GBD 2016 Mortality Collaborators. Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet. 14 Sept 2017; 390:1084–1150. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31833-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31833-0).
3. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level. (2017) JAMA Oncology. 5 Oct 2017. doi:10.1001/jamaoncol.2017.3055.
4. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік / МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». Київ, 2017. 516 с. <https://library.gov.ua/shhorichna-dopovid-prostan-zdorov-ya-naselennya-sanitarno-epidemichnu-sytuatsiyu-ta-rezultaty-diyalnosti-system-ohorony-zdorov-ya-ukrayiny-2016-rik/>
5. Вивчення якості життя хворих на хронічний вірусний гепатит С / Шевченко-Макаренко О. П., Шостакович-Корецька Л. Р., Чикаренко З. О., Ткаченко В. Д., Лісничка О. О. // Медичні перспективи. 2017. Т. 22, №4. С. 81–86. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.20174.117677>.
6. WHO. Global Hepatitis Report. Geneva: (2017) WHO; 2017 April, P.13–14.
7. Afdhal N., Dieterich D., Pockros P. et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study // Gastroenterology. 2004. Vol. 126. P. 1302–1311.
8. Barbaro G., Grisorio B., Fruttaldo L. et al. Good safety profile and efficacy of leucocyte interferon-alpha in combination with oral ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C: a multicentre, randomised, controlled study // BioDrugs. – 2003. 17 (6). P. 433–439.
9. Dev A., Patel K., Muir A., McHutchison J. G. Erythropoietin for ribavirin-induced anemia in hepatitis C: more answers but many more questions // Am. J. Gastroenterol. 2003. Vol. 98 (11). P. 2344–2347.
10. Afdhal N., Reddy K. R., Nelson D. R. et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014;370:1483–93.
11. Kowdley K. V., Gordon S. C., Reddy K. R., et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. N Engl J Med 2014;370:1879–88.
12. Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: Results from the ION-1, -2, and -3 clinical trials Hepatology 2015;61:1798–1808.

Відомості про авторів:

Федорченко С. В. – д. м. н., завідувач відділу вірусного гепатиту та СНІД, ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», Київ.

E-mail: fedorchenkosv@i.ua

Клименко Ж. Б. – к. м. н., старший науковий співробітник, лікар консультативної поліклініки ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», Київ

Мартинювич Т. Л. – к. м. н., старший науковий співробітник, в.о. заступника директора з лікувальної роботи ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», Київ

Соляник І. В. – науковий співробітник, відділу вірусного гепатиту та СНІД, ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», Київ.

Резник В. А. – лікар відділення вірусного гепатиту та СНІД, ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», Київ.

Загірська К. О. – завідувачка консультативної поліклініки ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», Київ

Афанасьєва Г. І. – лікар консультативної поліклініки ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», Київ

Information about the authors:

Fedorchenko S. V. – Doctor of Medicine, Head of the Department of Viral Hepatitis and AIDS, SI "L. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv.

E-mail: fedorchenkosv@i.ua

Klymenko Zh. B. – PhD of medicine, senior researcher, doctor of the consulting polyclinic of the SI "L. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv.

Martynovych T. L. – PhD of medicine, senior researcher, deputy director for medical work of the SI "L. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv.

Solyanyk I. V. – researcher, department of viral hepatitis and AIDS, SI "L. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv.

Reznik V. A. – doctor of the department of viral hepatitis and AIDS, SI "L. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv.

Zahirska K. O. – head of the consulting polyclinic of the SI "L. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv.

Afanasyeva H. I. – doctor of the consulting polyclinic of the SI "L. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv.



УДК 579.6:614.4:648.6

О. В. Сурмашева¹, О. В. Молчанець¹, Б. В. Мурашевич², Л. І. Романенко¹,
О. О. Полька¹, М. О. Росада¹, К. М. Рахматуліна¹

РОЗРОБКА ТА ОЦІНКА НОВИХ АНТИМІКРОБНИХ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ БОРОТЬБИ З ІНФЕКЦІЯМИ, ПОВ'ЯЗАНИМИ З НАДАННЯМ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

¹ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України», Київ, Україна²Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Враховуючи надзвичайну актуальність інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги (ІПНМД) в Україні, для боротьби з ними наразі важливо розробити та використовувати ефективні засоби з антимікробною дією, щоб перервати механізми передачі збудника.

Мета роботи: оцінка антимікробної активності нових матеріалів для створення засобів щодо боротьби з ІПНМД.

Матеріали та методи. В роботі використовувалися препарати різного хімічного складу, а саме: композит «Кремневіт-НЧ Ag» та зразки матеріалів тканинних і волокнистих форм, просочені антимікробними речовинами (N-хлорсульфонамідом натрію, N,N-дихлорсульфонамідом натрію). Для дослідження ефективності антимікробної дії матеріалів використовувалися стандартні штами мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* та госпітальні штами – *Staphylococcus aureus* та *Enterococcus hirae*.

Визначення антимікробної активності композита проводилось суспензійним методом згідно з Європейськими стандартами щодо дезінфікуючих засобів. Оцінка антимікробної активності тканинних і волокнистих матеріалів здійснювалась за ступенем затримки росту тест-мікроорганізмів методом дифузії в агарі.

Результати дослідження. Композит «Кремневіт-НЧ Ag» в суспензійному тесті проявляв високу антимікробну активність з концентрацією наносрібла 0,27 мкг/см³ щодо *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*. Найбільш стійким до дії композиту виявився тестовий штам *S. aureus* – 2,7 мкг/см³. Доведено, що за використання композиту «Кремневіт-НЧ Ag» з концентрацією наносрібла 0,13 мкг/см³ спостерігалася 100% загибель *P. aeruginosa* і *C. albicans* протягом 7 діб.

Продемонстровано антимікробну активність розроблених вітчизняних матеріалів тканинних та волокнистих форм з антимікробними речовинами стосовно стандартних тест-штамів і виділених нами госпітальних штамів мікроорганізмів.

Висновки. Було встановлено антимікробну ефективність композита «Кремневіт-НЧ Ag» і зразків матеріалів тканинних та волокнистих форм, що просочені антимікробними речовинами: N-хлорсульфонамідом натрію, N,N-дихлорсульфонамідом натрію з вмістом активного хлору 6,8–12,5%. Досліджені матеріали доцільно використовувати для створення виробів медичного призначення для боротьби зі збудниками ІПНМД.

Ключові слова: інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги, нанопрепарати, антимікробна активність, мікроорганізми.

O. V. Surmasheva¹, O. V. Molchanets¹, B. V. Murashevych², O. O. Polka¹,
L. I. Romanenko¹, M. O. Rosada¹, K. M. Rachmatullina¹

PROSPECTS FOR FIGHTING HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTIONS — DEVELOPMENT OF THE NEW ANTIMICROBIAL AGENTS

¹SI "O. M. Marzheiev Institute for Public Health, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine.

²Department of Biochemistry and Medical Chemistry, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Blintroduction. Taking into account the emergency threat of healthcare-associated infections (HAIs) in Ukraine, it is now important to work out and use effective preparations, including facilities with an antimicrobial action, to violate the mechanisms of transmission of causative agent.

Aim of work: estimation of antimicrobial activity of new materials in relation to fight healthcare-associated infections.

Materials and methods. In process were used preparations of different chemical compositions — "Kremnevit-NanoAg" and standards of materials of tissue and fibred forms with antimicrobial action, such as: immobilized N-Chlorosulfonamide Na and N, N-dichlorosulfonamide Na.

Antimicrobial action was analyzed by using the standard strains of microorganisms: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* and hospital strains — *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus hirae*. Determination of antimicrobial activity of composite was conducted by a suspension method. The estimation of antimicrobial activity of tissue and fibred materials was conducted after a level by the delays of height of microorganisms in tests by the method of diffusion.

Research results. The composite of "Kremnevit-NanoAg" in a suspension test showed high antimicrobial activity after a concentration of nanoparticle 0,27 µg/cm³ in relation to *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*. The most stable to the action of composite was a test strains of *S. aureus* — 2,7 µg/cm³. It is well-proven that for the use of composite of "Kremnevit-NanoAg" in a concentration of nanoparticle 0,13 µg/cm³ was observed 100% dead *P. aeruginosa*, *C. albicans*.

Shown antimicrobial action in relation to the test cultures and the hospital strains of microorganisms worked out blighty of tissue and fibred materials that is saturated with antimicrobial substances.

Conclusions. High antimicrobial efficiency of preparations "Kremnevit-NanoAg" and materials of tissue and fibred forms, that is saturated with antimicrobial substances with immobilized N-Chlorosulfonamide N-Chlorosulfonamide Na and N, N-dichlorosulfonamide Na.

Key word: healthcare-associated infections, nanopreparations, antimicrobial activity, microorganisms.

Інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги є проблемною охороною здоров'я у зв'язку з підвищеною захворюваністю, збільшенням строків госпіталізації хворих, високою летальністю, фінансовими витратами.

Гострота питання ІПНМД, на жаль, залишається актуальною в усіх країнах світу, включаючи країни з високим рівнем економічного розвитку.

Щороку інфекції, викликані резистентними бактеріями, призводять до 68 000 смертей у ЄС/ЄЕЗ та Сполучених Штатах Америки разом [1] та щорічно сприяють економічні втрати США та ЄС/ЄЕЗ на суму 55 мільярдів євро і 1,6 мільярда євро відповідно.

Число ІПНМД збільшується з різних причин, наприклад, лікарням доводиться обслуговувати все більше пацієнтів, підвищується стійкість до антибіотиків, перенесення збудників від медичного персоналу до пацієнта або з навколишнього середовища до пацієнта, недотримання або відсутність санітарних протоколів, замало уваги приділяється профілактиці тощо [1, 2], що

призводить до збільшення тривалості перебування в лікарні, збільшення вартості лікування і значної захворюваності та смертності [3].

В Україні до 2010 р. реєструвалося менше ніж 4 000 випадків ІПНМД на рік, у 2010–2012 рр. кількість зареєстрованих випадків ІПНМД збільшилася вдвічі; в 2011 р. — 7 448 випадків ІПНМД. Структура ІПНМД в Україні: хворі хірургічного профілю — 49,6%, новонароджені з гострими септичними інфекціями — 23,2%, породіллі з гострими септичними інфекціями — 16,2%, хворі з інфекціями сечовивідних шляхів — 5,6%, пацієнти з гострими кишковими інфекціями — 5,4% [4]. Мікроорганізми, що тривалий час знаходяться в лікувальному закладі, внаслідок мутацій та природного відбору поступово формують штами, нечутливі не тільки до антибіотиків, але й до обробки поверхонь та інших об'єктів ультрафіолетовим опромінюванням і стандартними концентраціями дезінфекційних розчинів.

Спалухи інфекційних хвороб показали, якою мірою медичні установи можуть сприяти поширенню ІПНМД,

завдаючи шкоди пацієнтам, медичним працівникам і відвідувачам, якщо недостатньо уваги приділяється профілактиці інфекцій та боротьбі з ними.

Новий звіт Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) показує, що за умови дотримання правил гігієни та інших економічно ефективних методів можна запобігти 70% ІПНМД [5, 6]. Для запобігання ризику зараження цими патогенними бактеріями застосовують різні процедури, включаючи фізичні та хімічні процеси. Проте дезінфекція протимікробними агентами, такими як четвертинний амоній, галогеновані сполуки (гіпохлорит натрію), спирти, перекисні сполуки (перекис водню) та альдегіди (глутаровий альдегід), не завжди буває ефективною при обробці поверхонь і матеріалів в осередках охорони здоров'я [7].

Сьогодні зусилля науковців спрямовані на вирішення проблеми ІПНМД шляхом розробки нових засобів та матеріалів для ліквідації збудників хвороб. Перспективним у боротьбі з цими інфекціями є використання препаратів на основі наночасток (НЧ) срібла. Зокрема, було показано, що застосування наночасток срібла у малих концентраціях призводить до загибелі як грамнегативних, так і грампозитивних бактерій [8]. Як відомо, основними збудниками ІПНМД є *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *C. albicans*. Серед грамнегативних збудників частка *P. aeruginosa* складає близько 24%. Внаслідок наявності різних механізмів резистентності їх характерною особливістю є швидке формування стійкості до більшості, а іноді й до всіх антибіотиків. Дріжджеподібні гриби роду *Candida* зустрічаються в середньому у 25,7% людей. У зв'язку з широким застосуванням антибіотиків, до більшості з яких представники *Candida* резистентні, кандидози стали однією з найбільших проблем клінічної патології.

Очікується, що нанотехнологія відкриє нові шляхи боротьби з інфекціями та запобігання поширенню захворювань. Серед найбільш перспективних наноматеріалів з антибактеріальними властивостями є наночасточки металів, які виявляють підвищену хімічну активність завдяки великому співвідношенню поверхні до об'єму та кристалографічній структурі поверхні [8–9]. Дослідження наноматеріалів з антимікробною активністю в перспективі дозволить проводити профілактику ІПНМД, спричинених антибіотикостійкими штамми мікроорганізмів. Відомо, що майже 20% з усіх зареєстрованих бактерій мають ятрогенну мультирезистентність [4, 10]. Тому створення та випробування нових засобів, в тому числі наноматеріалів, є надзвичайно актуальним.

Мета роботи: оцінка антимікробної активності нових матеріалів для створення засобів щодо боротьби з ІПНМД.

Матеріали та методи досліджень

В роботі використовували препарати різного хімічного складу, які представлені в таблиці 1.

Композит «Кремневіт-НЧ Ag» – сумісна розробка співробітників ДУ ІГЗ НАМНУ та Міжнародного Центру електронно-променевих технологій Інституту електрозварювання ім. Є. О. Патона НАНУ [11].

Концентрацію наночасточок срібла в суспензіях композита визначали в Інституті медицини праці НАМН України методом атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно-зв'язаною плазмою (АЕС-ІЗП) на приладі Optima 2100 DV (PerkinElmer, США) за відповідною методикою.

Таблиця 1. Перелік досліджуваних препаратів

№ зразку	Склад
1. Композит «Кремневіт-НЧ Ag»	композит з НЧ срібла та білої глини
Препарати на основі полімерів	
2	N-хлорсульфонамід натрію у формі волокна (вміст активного хлору 6,8%)
3	N-хлорсульфонамід (Н-форма) в тканинній формі
4	N-хлорсульфонамід (Н-форма) у формі волокна
5	N,N-дихлорсульфонамід натрію у формі волокна (вміст активного хлору 12,5%)
6	N,N-дихлорсульфонамід натрію в тканинній формі (вміст активного хлору 9%)
7	Полімерний носій (без активного хлору)
8	Зразок спанлейса, який планується використовувати як «обгортку»
9	Полімерний носій з імобілізованим катіонним ПАР

Препарати на основі полімерів двох типів були отримані науковцями Дніпровського державного медичного університету та досліджувались нами в рамках договору про співпрацю. Зразки матеріалів тканинних та волокнистих форм, імобілізовані антимікробними речовинами: N-хлорсульфонамідом натрію, N,N-дихлорсульфонамідом натрію з вмістом активного хлору 6,8–12,5% та катіонний ПАР.

Ефективність антимікробної дії препаратів визначали відповідно до вимог європейських стандартів EN 13727, EN 13624 [12,13], з використанням тест-штамів мікроорганізмів: для вивчення бактерицидної активності – *Staphylococcus aureus* ATCC 6583 (*S. aureus*), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 (*P. aeruginosa*), *Escherichia coli* ATCC 8739 (*E. coli*), дріжджеподібної – *Candida albicans* ATCC 6583 (*C. albicans*) та виділених нами госпітальних штамів *Staphylococcus aureus* (*S. Aureus* Г) та *Enterococcus hirae* (*E. hirae* Г). Зберігання та приготування тест-штамів для досліджень здійснювали відповідно до EN 12353:2006 EN 12353 [14].

Культивування тест-штамів проводили на живильних середовищах, ростові властивості та стерильність яких були перевірені перед початком досліджень: триптон-соєвий агар, «HiMedia» (Індія) – для визначення кількості бактерій; агар Сабура, «HiMedia» (Індія) – для визначення кількості грибів. Кількість бактерій у вихідній суспензії при використанні суспензійного методу визначали за оптичною густиною з використанням фотоелектроколориметру КФК-3 (довжина хвилі 620 нм).

Посіви тест-штамів бактерій інкубували за температури 37,0±1,0 °С протягом 18–24 год, дріжджеподібних грибів – за температури 30,0±1,0 °С протягом 48 год.

Визначення антимікробної активності проводили суспензійним методом. Позитивним контролем слугував розчин AgNO₃. Зразки досліджуваних препаратів та контролю готували на дистильованій воді з вихідною концентрацією 27,0 мкг/см³ за кількістю срібла.

Оцінку ефективності антимікробних тканин проводили загальновідомим методом дифузії в агарі. Використовували охолоджений (до 45–50 °С) триптон-соєвий агар інокульований тест-мікроорганізмами (до 108 КУО/мл), розливали його на чашки Петрі. Після застигання агару, на поверхню накладали тест-зразки (2x2 см) та інкубували за температури

30–37 °С протягом 24–48 год. Облік результатів здійснювали вимірюванням зон затримки росту мікроорганізмів. Показник ефективності – зона затримки росту не менше 4 мм.

Аналіз отриманих результатів, достовірність отриманих даних, розрахунки здійснювали з використанням програми STATISTICA 8.

Результати досліджень

Поява нових антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів стала серйозною проблемою для здоров'я людини. Одним із напрямів подолання резистентності є отримання різних модифікацій антимікробних препаратів. Враховуючи нагальну потребу в розробці таких нових препаратів нами була вивчена антимікробна активність комбінованих препаратів на основі наночастинок срібла та нових вітчизняних препаратів із вмістом активного хлору 6,8–12,5% та катіонним ПАВ.

Антимікробну активність композиту «Кремневіт-НЧ Ag» з вихідною концентрацією НЧ Ag – 27,0 мкг/см³ визначали суспензійним методом на стандартних музейних штамів *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *C. albicans* – представниках умовно-патогенних мікроорганізмів, які є етіологічними факторами інфекційних процесів. Ефект спостерігали впродовж 24–48 год та протягом семи діб (табл. 2).

Тест-мікроорганізми/ КУО/мл	Концентрація НЧ Ag, мкг/см ³	24 год	48 год	7 діб
<i>E. coli</i> (контроль 4,6·10 ⁶)	27,0	0	0	0
	2,7	0	0	0
	0,27	0	0	0
	0,13	0	0	0
	0,07	зл.р.	0	0
	0,035	зл.р.	зл.р.	зл.р.
	0,017	зл.р.	зл.р.	зл.р.
<i>P. aeruginosa</i> (контроль 3·10 ⁶)	27,0	0	0	0
	2,7	0	0	0
	0,27	0	0	0
	0,13	0	0	0
	0,07	60	0	0
	0,035	560	зл.р.	зл.р.
<i>S. aureus</i> (контроль 2,4·10 ⁶)	27,0	0	0	0
	2,7	0	0	0
	0,27	515	0	0
	0,13	зл.р.	зл.р.	зл.р.
<i>C. albicans</i> (контроль 8,1·10 ⁵)	27,0	0	0	0
	2,7	0	0	0
	0,27	0	0	0
	0,13	0	0	0
	0,07	0	0	0
	0,035	13,0	0	0
	0,017	зл.р.	0	0
	0,0085	зл.р.	зл.р.	зл.р.

Примітка: зл.р. – зливний ріст, 0 – відсутність росту.

Як видно з представлених результатів (табл. 2), чутливість мікроорганізмів до препарату «Кремневіт-НЧ Ag» виявилась різною. Зокрема, концентрація препарату 0,13 мкг/см³ інгібувала розмноження *E. coli*, *P. aeruginosa* вже через 24 год контакту і утримувалась на такому рівні до кінця терміну спостереження (7 діб). Для дріжджеподібних грибів роду *Candida* ефект пригнічення становив у концентрації – 0,035 мкг/см³. Чутливість *C. albicans* до НЧ срібла обумовлена взаємодією НЧ з цистеїновими залишками в мембрані мікроорганізму, які містять SH-групи.

Найбільш стійким до композиту був *S. aureus* – діюча концентрація наносрібла – 2,7 мкг/см³ – була на порядок вища, ніж при дослідженні інших збудників.

Для порівняння впливу іонів срібла на життєздатність мікроорганізмів та як позитивний контроль були проведені випробування з різними концентраціями розчину азотнокислого срібла AgNO₃. Результати представлено в таблиці 3.

Тест-мікроорганізми/ КУО/мл	Концентрація іонів Ag, мкг/см ³											
	0,27			0,13			0,07			0,035		
	24 год	48 год	7 діб	24 год	48 год	7 діб	24 год	48 год	7 діб	24 год	48 год	7 діб
<i>E. coli</i> (контроль 4,6·10 ⁶)	0	0	0	430	-	-	460	-	-	Зл.р.	-	-
<i>P. aeruginosa</i> (контроль 3·10 ⁶)	0	0	0	345	-	-	290	-	-	Зл.р.	-	-
<i>S. aureus</i> (контроль 2,4·10 ⁶)	0	0	0	540	-	-	320	-	-	Зл.р.	-	-
<i>C. albicans</i> (контроль 8,1·10 ⁵)	0	0	0	445	-	-	190	-	-	Зл.р.	-	-

Примітка: зл.р. – зливний ріст, 0 – відсутність росту, «-» дослідження не проводили

Встановлено: розчин AgNO₃ пригнічує ріст мікроорганізмів в концентрації 0,27 мкг/см³, що в порівнянні з активністю композита майже в 2–7 разів була вищою. Враховуючи здатність НЧ до агрегації у водних чи інших розчинах, провели визначення фактичних розмірів та стабільності структури у водній суспензії часток «Кремневіту» з адсорбованими на них наночастинами срібла методом лазерної кореляційної спектроскопії на спектрометрі «ZetaSizer-3».

Досліджували розчин суспензії, який виявляв високу бактерицидну активність, оскільки попередньо було встановлено, що завдяки малій концентрації розчину суспензії великі частинки не маскують нанорозмірні часточки.

Виявлено, що зберігання протягом 50 діб зразків композита з НЧ Ag в концентраціях 0,01% та 0,001% не змінювало стан стабільної структури та не знижувало антимікробну дію.

Таким способом в експериментальних умовах в суспензійному тесті на стандартних музейних штамів мікроорганізмів була підтверджена висока антимікробна дія композиту «Кремневіт-НЧ Ag» стосовно *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*. Найбільш стійким до дії композиту був *S. aureus*. Показана стабільність часток каоліну та НЧ Ag в композиті «Кремневіт-НЧ Ag» впродовж 50 діб із збереженням бактерицидної активності.

Такі результати вважаємо перспективними для розробки різних модифікацій медичних препаратів та засобів.

Випробування нових вітчизняних препаратів, які мають високий потенціал бактерицидної та фунгіцидної дії здійснювали на моделі матеріалів тканинних та волокнистих форм, просочених антимікробними речовинами: N-хлорсульфонамідом натрію, N,N-дихлорсульфонамідом натрію з вмістом активного хлору 6,8–12,5% та катіонного ПАР.

Оцінку антимікробної активності випробуваних матеріалів різної структури проводили за ступенем затримки росту тест-мікроорганізмів та двох виділених нами «госпітальних штамів» *S. aureus* (Г), *E. hirae* (Г) методом дифузії в агарі. За позитивний результат вважали зону затримки росту більше 4 мм. Результати антимікробної активності зразків на тканинній основі представлені в таблиці 4.

Таблиця 4. Визначення антимікробної активності зразків тканинних форм

№ зразку	Антимікробна активність тканинних зразків (мм)				
	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. aureus</i> (Г)	<i>E. hirae</i> (Г)
2	22,0	10,0	19,0	2,0	0
3	7,0	5,1	8,0	9,0	21,0
6	11,0	5,5	10,0	10,0	20,0
7(К-)	0	0	0	0	0
8	5,0	5,0	9,5	0	0
9	5,0	9,0	1,0	11,0	22,5

Примітка: 0 – відсутні зони затримки росту; (К-) – негативний контроль

Як видно з отриманих результатів, зони затримки росту мікроорганізмів коливались від 5,0 до 22,0 мм порівняно з негативним контролем, в якості якого використовували зразок №7 (без активного хлору, полімерний матеріал). Ефект дії зразків до використаних тест-мікроорганізмів був неоднаковий.

Зразки з тканинних матеріалів №2, 3, 6, 8, 9, просочені N-хлорсульфонамідом натрію (вміст активного хлору 6,8%), проявляли антимікробну активність до тест-мікроорганізмів. Зразок №8, який планується до використання як «обгортка», антимікробної активності щодо «госпітальних» штамів мікроорганізмів *S. aureus* (Г), *E. hirae* (Г) не мав, зони затримки росту були відсутні.

Другий вид випробувальних зразків мав волокнисту структуру, оброблені тими самими сполуками та досліджені на антимікробну дію методом дифузії в агарі (табл. 5).

Таблиця 5. Визначення антимікробної активності зразків волокнистих форм

№ зразку	Антимікробна активність (мм)				
	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. aureus</i> (Г)	<i>E. hirae</i> (Г)
1	10,0	6,0	10,0	6,0	14,0
4	10,0	6,0	10,0	12,0	10,0
5	12,0	10,0	20,0	10,0	10,0

Зразки волокнистих форм № 1, 4, 5 гальмували ріст як стандартних, так і «госпітальних» штамів (рис. 1).

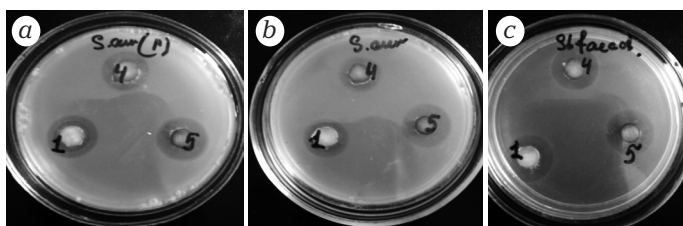


Рис. 1. Зони затримки росту *S. aureus* (Г) під впливом волокнистих форм досліджуваних матеріалів (а – №1, 4, 5), тест-культури *S. aureus* (б – №1, 4, 5), *E. hirae* (Г) – (в – №1, 4, 5).

Отже, розроблені матеріали тканинних та волокнистих форм, просочені сполуками з вмістом активного хлору 6,8%, мають антимікробну дію, як щодо тест-штамів мікроорганізмів, так і «госпітальних» штамів бактерій.

Проведені дослідження антимікробних властивостей розроблених матеріалів композиту «Кремневіт-НЧ Ag» та тканинних та волокнистих форм, просочених антимікробними речовинами: N-хлорсульфонамідом натрію, N,N-дихлорсульфонамідом натрію з вмістом активного хлору 6,8–12,5% та катіонним ПАР, свідчать про перспективу їх застосування для розробки різних модифікацій медичних препаратів та виробів для боротьби зі збудниками інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги.

Висновки

Розроблено та експериментально досліджено матеріали з антимікробними властивостями для створення нових засобів щодо боротьби з інфекціями, пов'язаними з наданням медичної допомоги.

1. Використання композиту «Кремневіт-НЧ Ag» з концентрацією наносрібла 0,13 мкг/см³ призводило до 100% загибелі тестових штамів мікроорганізмів *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* вже через 24 год контакту і утримувалося на такому рівні до кінця терміну спостереження – 7 діб. Для дріжджеподібних грибів роду *Candida* ефект пригнічування спостерігався у концентрації наносрібла 0,035 мкг/см³ на такий самий термін.
2. Найбільш стійкими до дії композиту були *S. aureus*, діюча концентрація наносрібла в композиті становила 2,7 мкг/см³.
3. Продемонстровано антимікробну дію як до тест-культур мікроорганізмів, так і до «госпітальних» штамів, розроблених вітчизняних матеріалів – тканинних та волокнистих форм, з антимікробними речовинами: N-хлорсульфонамідом натрію та N,N-дихлорсульфонамідом натрію з вмістом активного хлору 6,8–12,5% та катіонним ПАР.
4. Композит «Кремневіт-НЧ Ag» і тканинні та волокнисті форми з антимікробними речовинами: N-хлорсульфонамідом натрію, N,N-дихлорсульфонамідом натрію з вмістом активного хлору 6,8–12,5% та катіонним ПАР, можуть бути застосовані для отримання антимікробних засобів щодо боротьби з інфекціями, пов'язаними з наданням медичної допомоги.

Література

1. Cassini, A., Hogberg, L. D., Plachouras, D., Quattrocchi, A., Hoxha, A., Simonsen, G. S., et al. (2019). Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2019. 19. P. 56–66. doi: 10.1016/S1473-3099 (18)30605
2. Septimiu Voidazan, Sorin Albu, RékaToth, Bianca Grigorescu, Anca Rachita, Iuliu Moldovan. Healthcare Associated Infections—a new pathology in medical practice // *Int J Environ Res Public Health.* 2020. 17(3). P. 760. doi: 10.3390/ijerph17030760
3. Sándor Szabó, Bogdan Feier, Denisa Capatina, Mihaela Tertis, Cecilia Cristea, Adina Popa. An Overview of Healthcare Associated Infections and Their Detection Methods Caused by Pathogen Bacteria in Romania and Europe // *J. Clin. Med.* 2022. 11(11). P. 3204. <https://doi.org/10.3390/jcm11113204>
4. Звір Г. І., Слобода О. М. Внутрішньолікарняні інфекції у відділеннях хірургічного профілю // *Львівський медичний часопис.* 2008. № 4. С. 97–101.

5. WHO launches first ever global report on infection prevention and control <https://www.who.int/news/item/06-05-2022-who-launches-first-ever-global-report-on-infection-prevention-and-control>
6. Cole Jennifer, Barnard Emily. The impact of the COVID-19 pandemic on healthcare acquired infections with multidrug resistant organisms // American Journal of Infection Control <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.09.013> b.
7. Ramzi A, Oumokhtar B, Ez Zoubi Y, Filali Mouatassef T, Benboubker M, El Ouali Lalami A. Evaluation of Antibacterial Activity of Three Quaternary Ammonium Disinfectants on Different Germs Isolated from the Hospital Environment Biomed Res Int. 2020 Dec 11; 2020: 6509740.
8. Yun'an Qing, Lin Cheng, Ruiyan Li, Guancong Liu, Yanbo Zhang, Xiongfang Tang et al. Potential antibacterial mechanism of silver nanoparticles and the optimization of orthopedic implants by advanced modification technologies // Int J Nanomedicine. 2018. Vol. 13. P. 3311–3327 doi: 10.2147/IJN.S165125
9. Kaur A., Kumar R. Enhanced bactericidal efficacy of polymer stabilized silver nanoparticles in conjugation with different classes of antibiotics // RSC Advances. 2019. 9 (2). P. 1095. doi:10.1039/c8ra07980c
10. Aleš Panáček, Libor Kvítek, Monika Smékalová et al. Bacterial resistance to silver nanoparticles and how to overcome it // Nature Nanotechnology. 2018. № 13(1). P. 65–71 doi: 10.1038/s41565-017
11. Деклараційний патент на корисну модель «Композит з антимікробною дією та адсорбційною активністю» (UA №103107; заявл. 06.03.15, опубл. від 10.12.15, Бюл. №23)
12. EN 13727:2012+A2:2015 Chemical disinfectants and antiseptics. Quantitative suspension test for the evaluation of bactericidal activity in the medical area. Test method and requirements. – Brussels: European Committee for Standardization, 2006. – 36p.
13. ДСТУ EN 13624: 2019 (EN 13624:2013, IDT) Засоби хімічні дезінфікувальні та антисептики. Кількісний суспензійний метод оцінювання для визначення фунгіцидної або псевдоактивності в медичній галузі. Метод випробування та вимоги (етап 2, крок 1).
14. EN 12353:2013 Chemical disinfectants and antiseptics - Preservation of test organisms used for the determination of bactericidal (including Legionella), mycobactericidal, sporicidal, fungicidal and virucidal (including bacteriophages) activity is classified in these ICS categories. – Brussels: European Committee for Standardization, 2006. – 27 p.

Відомості про авторів:

Сурмашева О. В. – д. м. н., професор, завідувачка лабораторії санітарної мікробіології та дезінфектології Державної установи «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України».

E-mail: surmasheva_elena@ukr.net

ORCID: 0000-0001-7739-0295

Молчанець О. В. – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії санітарної мікробіології та дезінфектології Державної установи «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України».

E-mail: molchanets_ov@ukr.net

ORCID: 0000-0001-9306-2777

Мурашевич Б. В. – кандидат хімічних наук, доцент кафедри біохімії та медичної хімії Дніпровського державного медичного університету.

E-mail: murashevich@ukr.net

ORCID: 0000-0001-9306-2777

Романенко Л. І. – кандидат біологічних наук, науковий співробітник лабораторії санітарної мікробіології та дезінфектології Державної установи «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України».

E-mail: ludmila_romanenko@ukr.net

ORCID: 0000-0001-9306-2777

Полька О. О. – кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник лабораторії санітарної мікробіології та дезінфектології ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України».

E-mail: 0976016481@ukr.net

ORCID: 0000-0002-7987-8355

Росада М. О. – доктор медичних наук, старший науковий співробітник лабораторії санітарної мікробіології та дезінфектології Державної установи «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України».

E-mail: rosada@ukr.net

ORCID: 0000-0002-2754-071

Рахматулліна К. М. – науковий співробітник лабораторії санітарної мікробіології та дезінфектології Державної установи «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України».

E-mail: mishka.smaile0904@ukr.net

ORCID: 0000-0001-9306-2793

Information about the authors:

Surmasheva O. V. – Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Laboratory of Sanitary Microbiology and Disinfectology of the State Institution "O. M. Marzиеv Institute for Public Health, NAMSU", Kyiv, Ukraine.

E-mail: surmasheva_elena@ukr.net

ORCID: 0000-0001-7739-0295

Molchanets O. V. – Cand. Sci. (Biology) Leading Researcher of the Laboratory of Sanitary Microbiology and Disinfectology of the State Institution "O. M. Marzиеv Institute for Public Health, NAMSU", Kyiv, Ukraine.

E-mail: molchanets_ov@ukr.net

ORCID: 0000-0001-9306-2777

Romanenko L. I. – Cand. Sci. (Biology), Researcher of the Laboratory of Sanitary Microbiology and Disinfectology of the State Institution "O. M. Marzиеv Institute for Public Health, NAMSU", Kyiv, Ukraine.

E-mail: ludmila_romanenko@ukr.net

ORCID: 0000-0001-9306-2777

Murashevych B. V. – Department of Biochemistry and Medical Chemistry, Dnipro State Medical University.

E-mail: murashevich@ukr.net

ORCID: 0000-0001-9306-2777

Polka O. O. – Cand. Sci. (Medicine), Leading Researcher of the Laboratory of Sanitary Microbiology and Disinfectology of the State Institution "O. M. Marzиеv Institute for Public Health, NAMSU", Kyiv, Ukraine.

E-mail: 0976016481@ukr.net

ORCID: 0000-0002-7987-8355

Rosada M. O. – Dr Sci. (Medicine), Leading Researcher of the Laboratory of Sanitary Microbiology and Disinfectology of the State Institution "O. M. Marzиеv Institute for Public Health, NAMSU", Kyiv, Ukraine.

E-mail: rosada@ukr.net

ORCID: 0000-0002-2754-071

Rahmatullina K. M. – Researcher of the Laboratory of Sanitary Microbiology and Disinfectology of the State Institution "O. M. Marzиеv Institute for Public Health, NAMSU", Kyiv, Ukraine.

E-mail: mishka.smaile0904@ukr.net

ORCID: 0000-0001-9306-2793

ГРВІ: ВИБІР ЕТІОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ АМБУЛАТОРНИХ ХВОРИХ

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

² Науково-виробничий центр ТОВ «ЕРБІС», ПП «Лабораторія ЕРБІС», Київ, Україна

³ КНП ЦПМСД Дарницького району м. Київ, Україна

Висвітлено основні аспекти епідсезону захворювань на гострі респіраторні вірусні інфекції (2022–2023 рр.). Виділено лікарські засоби, що найчастіше реалізовувались в аптечній мережі як протівірусні та імунотропні лікарські препарати. Проведено аналіз відповідності лікарських засобів до бажаних вимог щодо препаратів для лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій, в тому числі грипу та COVID-19.

Ключові слова: ГРВІ, грип, COVID-19, лікування, прямі протівірусні препарати.

V. I. Matyash¹, M. I. Dzeman², Yu. O. Smishchuk³

ARVI: CHOICE OF ETIOTROPIC THERAPY FOR OUTPATIENTS

¹ SI "L. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Medical Science of Ukraine"

² Research and production center of ERBIS LLC, PE "ERBIS Laboratory", Kyiv, Ukraine

³ KNP CPMSD Darnytsky District, Kyiv, Ukraine

The main aspects of the epidemic season of acute respiratory viral infections (2022–2023 yr.). Medicinal products that were most often sold in the pharmacy network as antiviral and immunotropic drugs were identified. An analysis of the compliance of medicines with the desired requirements was carried out regarding drugs for the treatment of acute respiratory viral infections, including influenza and COVID-19.

Key words: ARVI, influenza, COVID-19, treatment, direct antiviral drugs.

Генеральний директор Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) Тедрос Аданом Гебреесус 5 травня 2023 року оголосив про скасування статусу пандемії коронавірусу COVID-19 [1]. Пандемію цього коронавірусу як глобальну надзвичайну ситуацію було запроваджено в березні 2020 року. За три роки боротьби із пандемією ВООЗ зафіксувала 7 млн смертей, але їхня реальна кількість, за словами очільника ВООЗ, значно вища і може сягати й 20 млн випадків. В Україні за період від початку (2020 р.) до 48-го тижня 2022 року зареєстровано 5 350 380 випадків інфекції COVID-19, з яких 110 694 закінчилися летально (2,1%) [2]. На думку більшості експертів, зараз епідемічний процес COVID-19 наблизився до сезонних респіраторних інфекцій. Оголошуючи скасування статусу пандемії коронавірусу COVID-19, Т. А. Гебреесус також наголосив: «Минулого тижня від COVID-19 кожні три хвилини гинула людина – і це лише смерті, про які ми знаємо. Просто зараз тисячі людей у всьому світі борються із хворобою в реанімації, мільйони живуть із виснажливими наслідками COVID-19. Вірус нікуди не подінеться. Він все ще вбиває та мутує. Як і

раніше, існує ризик появи нових варіантів, що викликають спалах захворювань і смертей».

Більшість експертів погоджуються, що за своїми характеристиками епідемічний процес COVID-19 фактично вже пройшов класичний шлях розвитку і наблизився до сезонних респіраторних інфекцій. Відбулось закономірне зниження вірулентності SARS-CoV-2 на тлі зростання його контагіозності. Відповідно, спостерігається більш легкий клінічний перебіг захворювання і зниження летальності. За умов формування колективного імунітету до збудника коронавірусної хвороби, його зміни (мутації) жорстко контролюються потребою виживання вже в освоєних ним нозоареалах та здатністю до захоплення нових. Глобальна лабораторна мережа ВООЗ разом зі спеціальною Робочою групою з еволюції вірусу SARS-CoV-2 з січня 2020 року уважно стежать за його розвитком [2]. І на сьогоднішній день у всьому світі виявлено вже сотні варіантів цього вірусу. Тож з 2020 року ВООЗ проводить розподіл багаточисельних варіантів штамів SARS-CoV-2 на такі, що викликають зацікавленість і ті, що несуть потенційну загрозу [3, 4].

На території України на кінець літа 2023 року циркулювало 14 штамів SARS-CoV-2 (2019-nCoV) [5]. Вже є повідомлення про початок розповсюдження між країнами різновиду Omicron – Pirola (BA.2.86). На сьогодні в Україні цей різновид поки не фіксується [5].

Згідно з даними щотижневого спільного бюлетеню ВООЗ та Європейського центру профілактики та контролю захворювань, в епідемічному сезоні 2022–2023 тривала одночасна циркуляція вірусів грипу та коронавірусної інфекції COVID-19, спричиненої вірусом SARS-CoV-2 [6].

Результати досліджень зразків матеріалів, відібраних від пацієнтів із грипopodobними захворюваннями в минулому сезоні, свідчать про циркуляцію в Україні вірусів грипу: А (87,1% від усіх вірусів грипу); А (H1)pdm09; А (H3); А не субтипований; В; та інших вірусів респіраторної групи інфекцій, з них: парагрип, аденовіруси, РС-віруси, риновіруси, бокавіруси, коронавіруси (типів OC-43, E-229, NL-63, HKU-1), метапневмовіруси, SARS-CoV-2 (61,8% від усіх інших вірусів ГРВІ, за винятком вірусів грипу) [7].

Всі збудники гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) відрізняються високою контагіозністю, оскільки передаються повітряно-крапельним шляхом, вражають верхні дихальні шляхи (ВДШ) і мають загальні патогенетичні механізми розвитку інфекції (табл. 1) [8,9,10,11].

Таблиця 1. Патогенез розвитку ГРВІ

Стадії розвитку ГРВІ	Механізми розвитку інфекції	Клінічні симптоми
Проникнення вірусу в організм	Слизова оболонка респіраторного тракту	Симптоми подразнення респіраторного тракту
Розвиток та розмноження вірусу	Розмноження у вхідних воротах інфекції (носі, носоглотці, гортані), вивільнення віріонів, руйнування уражених клітин епітелію	Розвиток катарального синдрому (нежить, захриплість голосу, сухий кашель). Температура зазвичай не підвищується
Вірусемія з поширенням вірусу в організмі	Вірус потрапляє у кров	Розвиток симптомів загальної інтоксикації (озноб, головний біль, ломота в спині та кінцівках), порушення роботи органів і систем, підвищення температури
Активізація імунної відповіді	Вироблення організмом антитіл до вірусу	Симптоми інтоксикації слабшають
Одужання	Очищення ВДШ від уражених вірусом шарів епітелію	Нежить і вологий кашель з відходженням мокротиння

Грип та COVID-19, на відміну від інших ГРВІ, можуть мати важкий перебіг із розвитком ускладнень, які в найбільш важких випадках призводять до летальності [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18].

Незважаючи на загальні патогенетичні механізми розвитку, через широку поширеність і різноманіття збудників ГРВІ, виникає необхідність проведення диференціального діагнозу з метою встановлення точного збудника ГРВІ для вибору тактики лікування, етіотропної терапії та попередження ускладнень [19, 20, 21].

Схожа клінічна симптоматика різних ГРВІ зазвичай ускладнює постановку діагнозу, точна діагностика можлива лише після проведення лабораторної діагностики, яка допомагає верифікувати вірус. Крім

того, етіологічна структура ГРВІ не буває однорідною, оскільки під час епідемії грипу циркулюють інші віруси ГРВІ [22, 23, 24]. Для верифікації збудника того чи іншого типу ГРВІ застосовують специфічні лабораторні методи дослідження [25, 26, 27].

Цінність діагностичних тестів виявлення збудника визначається їх чутливістю і часом, який витрачається на отримання результату.

Серологічні методи (реакція гальмування гемаглютинації (РГГА), реакція зв'язування комплементу (РЗК), реакція нейтралізації (РН), імуоферментний аналіз (ІФА)) дозволяють визначати наявність антитіл до вірусів у сироватці крові хворих. Однак вони мають обмежене застосування для діагностики ГРВІ, оскільки не можуть бути використані на ранніх стадіях захворювання. Це пов'язано з тим, що антитіла з'являються у крові від 5 діб до 2-х тижнів після інфікування, а до цього часу хворі зазвичай одужують і лабораторна верифікація інфекційного агента стає неактуальною для хворого. Основне значення серологічних методів – це ретроспективна діагностика грипу та інших ГРВІ, що дозволяє побічно визначити спектр вірусів, які циркулюють у людській популяції. Їх також широко застосовують для оцінки поствакцинальної імунної відповіді [27].

Вірусологічні методи дозволяють виділити віруси від хворого, це дає можливість вивчати їхні біологічні властивості. Така інформація дуже важлива для зіставлення циркулюючих епідемічних штамів вірусу грипу та еталонних штамів, для розробки рекомендацій щодо лікування й профілактики грипу, а також для визначення складу протигрипозної вакцини на майбутній епідемічний сезон. Виділення вірусів грипу проводять на 10–12-денних курячих ембріонах або на чутливій культурі клітин. Вірусологічне дослідження є найбільш тривалим, трудомістким і дороговартісним методом, тому його використовують тільки в епідеміологічній практиці та наукових дослідженнях.

РІФ (реакція імуофлюоресценції) – доступний метод діагностики, що широко застосовується для розшифрування етіології вірусних респіраторних захворювань, однак він має невисоку чутливість. Результат аналізу в більшості випадків лікар одержує лише через 2–3 дні, що пов'язано не стільки із тривалістю самої РІФ, скільки з необхідністю транспортування досліджуваних зразків [27].

ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція) має високу чутливість, що дозволяє одержати вичерпну інформацію про збудника, прогнозувати характер перебігу та результат захворювання [28, 29].

Популярними є експрес-методи діагностики вірусів-збудників ГРВІ, до яких належить імуохроматографічний тест. Метод простий, не вимагає спеціального навченого персоналу й може бути застосований для діагностики в амбулаторних умовах і біля «ліжка хворого». Чутливість і специфічність цього методу становлять 90–95%, а час ідентифікації вірусу може бути скорочено до 10–15 хвилин. За чутливістю експрес-тести (cito-tests) поступаються тільки ПЛР. Тому лікар повинен враховувати, що негативний результат швидкого тесту не обов'язково означає відсутність інфекції. Крім того, цей метод, як і РІФ, необхідно проводити при перших ознаках захворювання протягом перших 2 діб.

Остаточна верифікація ГРВІ, в тому числі грипу та COVID-19, можлива після вірусологічного дослідження, тому необхідно в перші 2–3 дні організувати забір мазка з носоглотки для проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) зі зворотною транскрипцією в реальному часі. Забір мазка слід рекомендувати при перших ознаках застуди. Зразок можна зберігати за температури до +4 °С трохи більше 24 год [30]. Для розуміння етіологічної ролі намагаємося проводити ПЛР-діагностику грипу у всіх можливих випадках першого контакту і обов'язково при важкому перебігу або ускладненнях, сепсисі тощо [31].

Отже, для діагностики респіраторних вірусів потрібен час. Натомість лікувати пацієнтів з ГРВІ, особливо грипом та COVID-19, необхідно вже в перші години, не очікуючи результатів лабораторних досліджень. Протягом першої доби наростають симптоми інтоксикації – загальна слабкість, головний біль, нежить, кашель, а також підвищується ризик розвитку ускладнень, особливо в дітей, пацієнтів літнього віку та вагітних [16, 23, 32, 33, 34]. Важливість постановки точного діагнозу (у перші дні хвороби) диктується ймовірністю виникнення ускладнень, характерних для кожного окремого типу ГРВІ. При цьому необхідно пам'ятати, що максимальне вірусне навантаження, особливо при грипі, досягається протягом 3–х діб з моменту інфікування, а відповідна реакція імунної системи синтезом імуноглобулінів відбувається, в середньому, через 5 діб, що може призвести до виникнення ускладнень перебігу хвороби. Наприклад, при парагрипі можливий розвиток звуження гортані (круп) у дітей раннього віку. У деяких випадках круп, що блискавично розвивається, може призвести до смерті дитини [19, 22, 28, 31]. При респіраторно-синцитіальній вірусній інфекції існує високий ризик розвитку бронхопневмонії та інших бронхолегеневих ускладнень, що вимагають спеціального лікування [23]. Аденовірусна інфекція може часто ускладнюватися ангіною [35]. При грипі існує ризик розвитку гіпертоксичних форм із крововиливами у внутрішні органи (особливо в легені), уражень нервової системи [11, 14]. При COVID-19 можливий розвиток різних ускладнень, в тому числі пневмоній та гострого респіраторного дистрес-синдрому [16].

У зв'язку з відсутністю реальної можливості точно встановити тип збудника інфекції протягом перших 2–х діб захворювання, при виборі етіотропної терапії сімейному лікарю варто покладатися тільки на власний досвід оцінки симптомів захворювання та лікарські препарати для лікування ГРВІ, що існують в аптечній мережі. Водночас чим раніше (в перші години захворювання) буде призначено ефективне лікування препаратами прямої противірусної дії, тим безпечнішим буде перебіг захворювання. Особливо це стосується осіб з груп ризику: з ожирінням ($IMT \geq 32 \text{ кг/м}^2$); цукровим діабетом; хронічним обструктивним захворюванням легень; серцево-судинною патологією; хронічною хворобою нирок; анемією; вторинним імунодефіцитом (наприклад, алкоголізм, наркоманія, кахексія, цироз печінки, застосування імунодепресантів, онкопатологія); долевою або двосторонньою пневмонією; які постійно приймають ацетилсаліцилову кислоту; вагітних [31, 36, 37].

Формування інфекційних ускладнень ГРВІ пояснюється тим, що в умовах місцевого імунодефіциту вірусна інфекція сприяє трансформації сапрофітної флори в патогенну або активації патогенної флори ротової порожнини, бронхіального дерева. Наступне значення має транслокація вірусу з місця впровадження в інші віддалені органи та системи [38, 39, 40]. Як свідчить досвід, абсолютна більшість пацієнтів при маніфестації ГРВІ, грипу та COVID-19 не приймають прямих противірусних препаратів. Наприклад, при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ) саме бактеріальна інфекція зумовлює появу внутрішньоальвеолярної запальної ексудації та рентгенологічно верифікованого інфільтрату тканини легені або гнійного трахеобронхіту. Як і раніше, 82% хворих опиняється у стаціонарі через 4–5 днів від початку клінічних проявів вірусної інфекції [31].

Необхідно підкреслити, що принциповою позицією призначення препаратів з прямою противірусною дією є якнайшвидший початок їх прийому з моменту виникнення симптомів, бажано не пізніше перших 24–48 год захворювання [17, 18, 41, 42, 43, 44]. Тому у всіх випадках лікування ГРВІ противірусні засоби прямої дії сімейний лікар має починати призначати при першому зверненні захворілої особи. Це пов'язано з тим, що при першому контакті неможливо диференціювати респіраторний вірус та ймовірність тяжкості перебігу захворювання (від легких катаральних явищ до блискавичної течії з формуванням токсичного геморагічного набряку легень, фатальної геморагічної пневмонії, гострого респіраторного дистрес-синдрому) та можливих інших ускладнень.

Враховуючи етіопатогенетичні аспекти ГРВІ, в тому числі COVID-19 та грипу, шляхи й механізми інфікування, препарати вибору для їх лікування повинні мати такі основні фармакодинамічні властивості [17, 18, 34, 45]:

- пряму противірусну дію на всіх стадіях розвитку вірусної інфекції в організмі людини;
- пряму противірусну дію широкого спектру (впливати як на РНК- так і на ДНК-віруси);
- пригнічення нейрамінідазної активності вірусів грипу;
- пригнічення активності 3 CL-протеази та РНК-залежної РНК-полімерази вірусів SARS-CoV-2;
- контакт зі слизовою оболонкою ВДШ;
- протизапальні та антиоксидантні механізми дії;
- імуотропну дію, без розвитку рефрактерності імунної системи.

Відсутність досліджень впливу препарату на розвиток рефрактерності (тимчасовий параліч) імунної системи від застосування лікарських препаратів, особливо на тлі персистенції в організмі інших вірусних інфекцій, може викликати імунний дистрес-синдром, який характеризується послідовними стадіями: імунотоксикоз – імунодефіцит – імунопараліч (функціональна неспроможність моноцитів) [46].

В минулому епідсезоні на фармацевтичному ринку України для лікування ГРВІ активно використовувались засоби, зазначені в таблиці 2. Необхідно наголосити, що вказані препарати були призначені як сімейними лікарями, так і самостійно купувалися в аптечній мережі хворими або їх рідними.

Таблиця 2. Препарати, які найчастіше використовували для лікування ГРВІ, з переліком важливих властивостей, виділених на основі аналізу інформації, викладеній в інструкціях (затверджені МОЗ України) для медичного застосування лікарських засобів, та рейтинг зазначених препаратів

Критерії оцінки лікарського засобу для лікування ГРВІ	Новірін	Гропрінозин	Ізопрінозин	Гропівірін	Протекфлазид	Амізон	Аміксин	Сельтавір	Ремагтадин	Гомеопатичні препарати			
										Ергоферон	Афлубін	Енгістол	Анаферон
Противірусна дія на більшість РНК- та ДНК-вмісних вірусів (+), а не лише на обмежену групу вірусів (-)	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+
Пряма противірусна дія на вірус SARS-CoV-2 (+)	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Імунотропна дія (+)	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	-	+
Наявність досліджень про відсутність рефрактерності імунної системи (при імунотропній дії) (+)	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Використання при вагітності (+)	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+	-
Фармакокінетика (+)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Загальна сума балів (рейтинг)	3	3	3	3	6	3	3	2	1	2	3	1	2
Застосування обмежені віком	з 1-го року	з 1-го року	з 1-го року	з 1-го року	з народження	з 6-ти років**	з 7-ми років	з 1-го року	з 10-ти років	з 6-ти місяців	з 2-х років краплі, з 5-ти років табл.	з народження	з 1-го місяця***
Тривалість мінімального курсу лікування, діб	5	5	5	5	5	7	10	5	5	до одужання	5-7	7-14	до одужання
Ціна мінімального курсу лікування для дорослого (грн)*	249	398	1300	269	214	363	393	522	120	від 242	від 103	330	від 160

* за даними <https://tabletki.ua> [47] на вересень 2023;
 ** з 3-х років Амізончик;
 *** Анаферон дитячий

Згідно з інструкціями для медичного застосування лікарських засобів, про які йде мова в табл. 2, механізм дії препаратів для лікування ГРВІ полягає у наступному.

Лікарські засоби Новірін®, Гропрінозин®, Ізопрінозин, Гропівірін®. Діюча речовина препаратів – інозин пранобекс. Противірусні засоби з імуномодулюючими властивостями. Препарати нормалізують (до індивідуальної норми) дефіцит або дисфункцію клітинного імунітету, індукуючи дозрівання і диференціювання Т-лімфоцитів і Т1-хелперів, потенціюючи індукцію лімфопроліферативної відповіді у мітогенних або антигенактивних клітинах. Моделюють цитотоксичність Т-лімфоцитів і натуральних кілерів, функцію Т8-супресорів і Т4-хелперів, а також збільшують кількість імуноглобуліну G та поверхневих маркерів компліменту. Збільшують синтез інтерлейкіну-1 (IL-1) та синтез інтерлейкіну-2 (IL-2), регулюють експресію рецепторів IL-2. Препарати суттєво збільшують секрецію ендогенного гамма-інтерферону і зменшують вироблення інтерлейкіну-4 в організмі. Підсилюють дію нейтрофільних гранулоцитів, хемотаксис та фагоцитоз моноцитів і макрофагів. Пригнічують синтез вірусу шляхом вбудовування інозин-оротової кислоти у полірибосоми ураженої вірусом клітини і пригнічують приєднання аденовірусної кислоти до вірусної іРНК [48, 49, 50, 51].

Зазначені лікарські засоби мають ту саму діючу речовину – інозин пранобекс, аналогічні стосовно механізму дії (дещо відрізняється в інструкції тільки Нові-

рін®, чого не повинно бути, оскільки це препарат-генерик) та мають суттєвий вплив на імунну систему організму хворої людини, але на превеликий жаль, в доступній літературі відсутня інформація про вивчення рефрактерності імунної системи при їх використанні [45]. В науковій літературі також не вдалося знайти пояснень стосовно специфічного механізму противірусної дії зазначених препаратів, хоча в останні роки з'явилися декілька літературних оглядів щодо ефективності застосування і механізмів дії інозину пранобексу [52, 53, 54]. Виражений акцент в них зроблено на імуномодулюючих властивостях інозину пранобексу і зокрема на активації ланок клітинного імунітету. Зазначається, що для пояснення імуномодулюючих та противірусних властивостей інозину пранобексу було постульовано декілька механізмів дії, а саме, що інозин пранобекс може впливати як на гуморальну, так і на клітинно-опосередковані ланки імунної системи таким способом, що він посилює імунну відповідь хазяїна, а також може проявляти противірусні ефекти, які вважаються вторинними щодо цього імунопотенціалу. Фактично, з одного боку, синтез клітинної РНК та білка помітно пригнічується невдовзі після вірусної інфекції, а з іншого боку, інозин пранобекс посилює синтез РНК клітини хазяїна та знижує синтез вірусної РНК [55, 56]. Найбільш ймовірною є гіпотеза про механізми, завдяки яким інозин впливає на метаболічні процеси в клітинах через аденозинові рецептори. Водночас, хоча

теза про те, що інозин зв'язується з рибосомами інфікованих вірусом клітин та змінює конфігурацію рибосом і впливає на вірус-специфічні синтези в клітинах, час від часу спливає, але доказових досліджень, які б підтверджували цей факт за останні десятиріччя не простежується. Виходячи з проаналізованих наукових публікацій, інозин пранобекс є потужним активатором клітинного імунітету при вірусних інфекціях, однак механізму прямої антивірусної дії в доступній літературі простежити не вдалося.

Протефлазід®. 1 мл крапель містить 1 мл рідкого екстракту протефлазід (вміст флавоноїдів не менше 0,32 мг/мл у перерахунку на рутин, вміст карбонових кислот не менше 0,30 мг/мл у перерахунку на яблучну кислоту) із трави щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та трави війника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.) (1:1).

Флавоноїди, які входять до складу препарату, пригнічують реплікацію ДНК- та РНК-вірусів як *in vitro*, так і *in vivo*. При проведенні доклінічних та клінічних досліджень виявлена та доведена протівірусна дія препарату щодо вірусів герпесу, гепатитів, папіломавірусів, ВІЛ-інфекції, грипу та гострих респіраторних інфекцій. Доведено, що механізм прямої протівірусної дії полягає в інгібуванні вірусоспецифічних ферментів – ДНК- та РНК-полімераз, тимідинкінази, зворотної транскриптази, 3CL-протеази та нейрамінідази. Протефлазід® пригнічує активність 3CL-протеази коронавірусу SARS-CoV-2, що підтверджено методом молекулярного докінгу та при використанні набору для аналізу, який містить 3CL-протеазу з міткою MBP (мальтозо-зв'язуючий білок коронавірусу SARS-CoV-2). Методом подвійного аналізу гена-репортера люциферази Renilla (відтворює реплікацію сезонного коронавірусу CoV-229E) показано, що препарат її блокує. В доклінічних дослідженнях *in vitro* на культурах клітин мавпи (Vero E6) та людини (A549/ACE2) показана протівірусна активність препарату проти пандемічного коронавірусу людини SARS-CoV-2 – зі значним пригніченням реплікації вірусу. Препарат має імунотропні властивості. Захищає слизові оболонки, нормалізуючи показники місцевого імунітету (лактоферин, секреторний імуноглобулін А, лізоцим та С3 компонент комплементу). Встановлено, що препарат є індуктором синтезу ендогенних α - та γ -інтерферонів до фізіологічно активного рівня, що підвищує неспецифічну резистентність організму до вірусної та бактеріальної інфекцій.

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

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

Препарат є модулятором апоптозу, підсилює дію апоптозіндукуючих речовин та активує каспазу 9, чим сприяє елімінації уражених вірусом клітин та первинній профілактиці виникнення хронічних захворювань на фоні латентних вірусних інфекцій.

Препарат попереджає рецидиви захворювання та пролонгує період ремісії.

Аналогічну дію має і лікарський препарат Флаво-вір®, сироп [57, 58].

Амізон®. Діюча речовина: енісаміум йодид. Протівірусна дія енісаміуму пов'язана з пригніченням РНК-полімерази вірусу грипу. Енісаміум йодид ефективно пригнічував реплікацію вірусу SARS-CoV-2 *in vitro* в клітинах Caco-2. Енісаміум чинить протівірусну дію проти різних штамів вірусу грипу типу А (H1N1, H3N2, H5N1, H7N9), вірусу грипу В, респіраторно-синцитіального вірусу, а також штамів альфа-коронавірусу NL-63 та бета-коронавірусу SARS-CoV-2 *in vitro* [59].

Амізон® Макс. Діюча речовина: амізон® (енісаміум йодид). Протівірусна дія енісаміуму пов'язана з прямим пригніченням РНК-залежної РНК-полімерази вірусу грипу та SARS-CoV-2. Енісаміум чинить протівірусну дію проти різних штамів вірусу грипу типу А (H1N1, H3N2, H5N1, H7N9), вірусу грипу В, респіраторно-синцитіального вірусу, а також штамів альфа-коронавірусу NL-63 та бета-коронавірусу SARS-CoV-2 *in vitro*. Енісаміум йодид продемонстрував ефективність відносно штамів вірусу грипу типу А та В у дослідженнях *in vitro* з використанням диференційованих нормальних людських бронхо-епітеліальних клітин людини (NHBE), клітин гепатоцелюлярної карциноми людини (HepG2), клітин рабдоміосаркоми людини (RD), клітин колоректальної аденокарциноми людини (Caco-2). У тхорів, як репрезентативній тваринній моделі для дослідження грипу, енісаміум йодид скорочував час виділення вірусу грипу через носові змиви тхорів порівняно з контрольною групою плацебо [60].

Амізончик®. Діюча речовина: амізон® (енісаміум йодид). Енісаміум йодид – похідне ізонікотинової кислоти. Проявляє інгібуючий вплив на віруси грипу, має інтерферогенні властивості, підвищує резистентність організму до вірусних інфекцій, чинить протизапальну, жарознижувальну та анальгетичну дію. Протівірусна дія Амізончику® пов'язана з безпосереднім його впливом на гемаглютиніни вірусу грипу, внаслідок чого віріон втрачає здатність приєднуватися до клітин-мішеней для подальшої реплікації. Протизапальна дія є результатом стабілізації клітинних і лізосомальних мембран, уповільнення дегрануляції базофілів, антиоксидантної дії, нормалізації рівня простагландинів, циклічних нуклеотидів та енергетичного обміну у вогнищі запалення. Жарознижувальні властивості даного засобу зумовлені впливом на терморегулюючі центри мозку. Анальгезуюча дія засобу здійснюється через ретикулярну формацію стовбура мозку. Енісаміум йодид посилює персистуючий імунітет шляхом підвищення рівня ендогенного інтерферону в плазмі крові в 3-4 рази, лізоциму та збільшення титру антитіл до збудників інфекцій, а також клітинного імунітету – за рахунок стимуляції функціональної активності Т-лімфоцитів і макрофагів. Даний засіб є потужним індуктором ендогенного інтерферону [61].

Не дивлячись на те, що до складу Амізон®, Амізон® Макс та Амізончик® входить та сама діюча речовина

на енісаміум йодид, не зрозуміло, чому протівірусний механізм дії препаратів Амізон®, Амізон® Макс та Амізончик® відрізняються. Водночас, як Амізон® та Амізон® Макс пригнічують РНК-полімерази вірусу грипу, протівірусна дія Амізончик® пов'язана з безпосереднім його впливом на гемаглютиніни вірусу грипу. Виникають законні питання: перше – то який механізм протівірусної дії у енісаміуму йодиду, якщо він є? Друге – Амізончик® має імунотропну дію, посилюючи «персистуючий імунітет», має «жарознижувальні властивості» та «аналгезуючу дію», водночас, як для препаратів Амізон® та Амізон® Макс зазначені дії не притаманні, не дивлячись на те, що діюча речовина у всіх трьох препаратів та сама – енісаміум йодид. При наявності імунотропної дії у препараті Амізончик®, інформація щодо реакції імунної системи на рефрактерність в інструкції відсутня.

Сельтавір®. Діюча речовина – озельтамівіру фосфат є пропрепаратом активного метаболіту (озельтамівіру карбоксилату), який вибірково інгібує нейрамінідазу вірусів грипу – фермент, що каталізує процес вивільнення новоутворених вірусних частинок з інфікованих клітин, їх проникнення у неінфіковані клітини та подальше поширення вірусу в організмі. Озельтамівіру карбоксилат інгібує нейрамінідазу вірусів грипу типів А та В *in vitro*. Озельтамівіру фосфат пригнічує реплікацію вірусу та його патогенність *in vitro*. Озельтамівір при пероральному застосуванні пригнічує реплікацію вірусів грипу типів А та В та його патогенність на моделях грипозної інфекції у тварин *in vivo* при антивірусній експозиції, що досягалася у людини при застосуванні дози 75 мг 2 рази на добу. Антивірусна активність озельтамівіру була підтверджена щодо вірусів грипу типів А та В в експериментальних дослідженнях у здорових добровольців [62].

Аміксин® ІС (тилорон, код АТХ L03A X, імуностимулятор) – імуномодулюючий та протівірусний засіб. Стимулює утворення в організмі α , β , γ -інтерферонів. Основними продуцентами інтерферону у відповідь на введення лікарського засобу є клітини епітелію кишечника, гепатоцити, Т-лімфоцити та гранулоцити. Після прийому внутрішньо максимум продукції інтерферону визначається у послідовності «кишечник – печінка – кров» через 4–24 години. Стимулює стовбурові клітини кісткового мозку, залежно від дози посилює антитілоутворення, зменшує ступінь імунодепресії, відновлює співвідношення Т-супресори/Т-хелпери. Ефективний проти широкого кола вірусних інфекцій, у тому числі проти вірусів грипу, інших гострих респіраторних вірусних інфекцій, гепатитів А, В, С і герпесвірусів. Механізм антивірусної дії пов'язаний із інгібуванням трансляції вірус-специфічних білків в інфікованих клітинах, унаслідок чого пригнічується репродукція вірусів. У ході досліджень на тваринах (курятях та качиних ембріонах) доведено високу протівірусну активність лікарського засобу відносно збудника високопатогенного пташиного грипу (ВППГ) штаму H5N1, а також (у досліджах на курах) значну імуностимулювальну та ад'ювантну активність щодо антигенів збудника ВППГ [63]. В інструкції відсутня інформація стосовно впливу Аміксин® ІС на рефрактерність імунної системи.

Ремантадин-КР®. Ремантадину гідрохлорид – похідне амантадину, має виражену протівірусну

активність. Ефективний щодо різних вірусів грипу типу А, а також проявляє антиоксидантну дію при грипі, спричиненому вірусом типу В. Ремантадин інгібує реплікацію вірусу на ранніх стадіях циклу за рахунок порушення формування вірусної оболонки. Генетичні дослідження показали, що важливе значення у протівірусній дії ремантадину відносно вірусу грипу А має специфічний білок гену М2 віріона. *In vitro* ремантадин інгібує реплікацію всіх трьох виявлених у людини антигенних підтипів (H1N1, H2N2, H3N3) вірусу грипу [64].

Ергоферон®. Гомеопатичний препарат. Діючі речовини: 1 таблетка містить: антитіла до гамма інтерферону людини афінно очищені: суміш гомеопатичних розведень С12, С30 та С50 – 6 мг; антитіла до гістаміну афінно очищені: суміш гомеопатичних розведень С12, С30 та С50 – 6 мг; антитіла до CD4 афінно очищені: суміш гомеопатичних розведень С12, С30 та С50 – 6 мг. Протівірусний засіб, антигістамінний засіб. Спектр фармакологічної активності препарату включає в себе протівірусну, імуномодулюючу, антигістамінну, протизапальну дію [65].

Афлубін®. Комплексний гомеопатичний препарат. Діючі речовини: 1 таблетка містить: Gentiana D1 3,6 мг, Aconitum D6 37,2 мг, Bryonia D6 37,2 мг, Ferrum phosphoricum D12 37,2 мг, Acidum sarcolacticum D12 37,2 мг. Лікарський засіб має пряму протівірусну дію, а також стимулює синтез інтерферону та клітинну ланку імунітету, що дозволяє використовувати його на різних стадіях інфекційного процесу (як для профілактики, так і для лікування). При застосуванні з лікувальною метою препарат зменшує озноб та сприяє нормалізації температури тіла; зменшує запалення верхніх дихальних шляхів, нежить та кашель; зменшує головний біль та слабкість; зменшує біль у м'язах і суглобах; активізує захисні сили організму; прискорює одужання, запобігає розвитку ускладнень. При застосуванні з профілактичною метою препарат зміцнює загальну опірність організму; підвищує місцевий імунітет верхніх дихальних шляхів; знижує імовірність захворювання на грип та застуду [66].

Енгістол®. Комплексний гомеопатичний препарат. Діючі речовини: 1 таблетка містить: Sulfur D4 – 37,5 мг, Sulfur D10 – 37,5 мг, Vincetoxicum hirundinaria D6 – 75 мг, Vincetoxicum hirundinaria D10 – 75 мг, Vincetoxicum hirundinaria D30 – 75 мг. Фармакодинамічні та фармакокінетичні властивості для гомеопатичних препаратів не визначаються. Показання: у комплексному лікуванні грипу та інших вірусних захворювань [67].

Анаферон®. Гомеопатичний препарат. Діюча речовина: 1 таблетка містить антитіла до гамма інтерферону людини афінно очищені: суміш гомеопатичних розведень С12, С30 та С200 – 3 мг. Лікарський засіб застосовується для лікування і профілактики ГРВІ та грипу. При профілактичному та лікувальному застосуванні чинить протівірусну дію. Препарат знижує концентрацію вірусу в уражених тканинах, діє на систему ендогенних інтерферонів та пов'язаних з ними цитокінів, індукує утворення ендогенних «ранніх» інтерферонів (ІФН α/β) та γ -інтерферону (γ -ІФН) [68].

Анаферон® дитячий. Комплексний гомеопатичний препарат. Діюча речовина: 1 таблетка містить антитіла до гамма інтерферону людини афінно очищені: суміш гомеопатичних розведень С12, С30 та С50 –

3 мг. Має активність, яка зазначена для препарату Анаферон® [68, 69].

Існує науково обґрунтована думка, що дія гомеопатичних засобів зумовлена ефектом плацебо. У гомеопатичних препаратах концентрація діючої речовини вкрай низька (аж до досить високої ймовірності повної відсутності діючих речовин у конкретній лікарській формі), а концентрація домішок значно перевищує вміст основної речовини [45, 70]. Сучасні методи дослідження не можуть підтвердити або спростувати факт наявності настільки малих кількостей речовини в препараті. У такий спосіб порушується одна з вимог до лікарських засобів – дотримання однакової концентрації діючої речовини у препараті. Крім того, дослідити фармакокінетичні особливості гомеопатичних препаратів неможливо (табл. 2).

Противірусні препарати, що застосовуються для лікування ГРВІ, мають свої обмеження в різних вікових групах та особливо в період вагітності (табл. 2), про що необхідно пам'ятати при виборі препарату для лікування ГРВІ.

Тривале застосування препаратів з інтерферон-індукуючою активністю може призвести до виснаження імунної системи та активації інших інфекцій (як вірусних, так і бактеріальних), розвитку хронічних захворювань. У доступній літературі є лише поодинокі доказові дослідження з вивчення імунологічної рефрактерності при застосуванні противірусних препаратів з імунологічним механізмом противірусної дії [71]. Доведено, що Протефлазід® не зумовлює розвиток рефрактерності. Його застосування протягом 6–9 місяців не призводило до втрати здатності індукувати α -і γ -інтерферони імунокомпетентними клітинами [72]. У доступній літературі ми не знайшли результатів досліджень інших противірусних препаратів, що стимулюють вироблення інтерферону, які б підтвердили відсутність розвитку рефрактерності імунних клітин при їх застосуванні, а використання таких препаратів може призвести до серйозних ускладнень, в тому числі летальних наслідків такого лікування.

Враховуючи поліетіологічність ГРВІ, особливості перебігу та розвитку, особливості імунітету, базисний препарат для емпіричного лікування повинен мати пряму противірусну дію на більшість РНК- та ДНК-вірусів. Важливо, щоб засіб був спроможним блокувати РНК- або ДНК-полімерази вірусів, мав вплив на основні патогенетичні ланки розвитку інфекції, включаючи захист слизових оболонок фарингіальних воріт, блокував нейрамінідазу вірусу грипу, пригнічував активність 3CL-протеази вірусів SARS-CoV-2, мав імунологічну дію (без розвитку рефрактерності імунної системи), антиоксидантні та протизапальні властивості за наявності високого ступеня безпеки. Економічна доступність такого засобу також є суттєвим фактором для широкого застосування при лікуванні ГРВІ (табл. 2).

Аналізуючи наведені дані стосовно механізмів дії та деяких особливостей окремих препаратів, які використовуються для лікування ГРВІ, найбільш оптимальним препаратом вибору для лікування ГРВІ є лікарський засіб Протефлазід®, краплі та його лікарська форма для дітей – сироп Флавовір®. Згідно з рейтингом, що наведений в табл. 2, Протефлазід®,

порівняно з іншими препаратами, набирає найбільшу суму балів – 6.

Протефлазід® – оригінальний препарат на розлинній основі, який має механізм прямої противірусної дії на віруси ГРВІ, перешкоджає репродукції вірусів, пригнічує нейрамінідазну активність вірусу грипу, пригнічує активність 3CL-протеази вірусів SARS-CoV-2. [17, 18]. Крім того, Протефлазід® має імунологічну активність, індукує синтез ендogenous α - і γ -інтерферонів, водночас не викликаючи рефрактерності імунної системи [34, 72]. Така властивість лікарського препарату зберігає здатність імунної системи до адекватного імунного захисту. Протефлазід® відповідає вимогам токсикологічної безпеки при призначенні дітям молодшого віку (0–6 років), у період вагітності та годування груддю [34, 73]. Випускають Протефлазід® у рідкій лікарській формі, що забезпечує контакт діючої речовини безпосередньо з клітинами органу-мішені (слизові оболонки верхніх дихальних шляхів), захищаючи фарингіальні ворота від потрапляння вірусної інфекції. Протефлазід® також має антиоксидантний механізм дії [73]. В останні роки активно вивчали протизапальну дію препарату Протефлазід®. Встановлено, що протизапальна дія зумовлена зменшенням рівня експресії фактору Nrf2 у легенях інфікованих вірусом тварин в 10 разів в порівнянні з інфікованими тваринами, які не отримували лікарський засіб Протефлазід® [74]. Встановлена протизапальна дія Протефлазиду особливо важлива при лікуванні грипу та COVID-19.

Необхідно підкреслити, що в минулих сезонах, з урахуванням доказових даних із доклінічних досліджень, результатів клінічного використання та рекомендацій, викладених в інформаційному листі про нововведення в системі охорони здоров'я «Антивірусна активність флавоноїдного препарату Протефлазід®» [75], медичні заклади сформували локальні клінічні протоколи первинної медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19). Амбулаторний етап». У зазначених протоколах рекомендовано використовувати Протефлазід®, краплі при легкому та середньому ступенях важкості в умовах амбулаторного лікування, оскільки прямі противірусні препарати мають призначатися безпосередньо, на самому початку захворювання, щоб попередити в організмі хворого небезпечне зростання вірусного навантаження. Розробники локальних протоколів вважають, що такий підхід дозволяє суттєво зменшити навантаження на стаціонари лікувальних установ [17].

Як свідчить багаторічний досвід, прямі противірусні препарати необхідно призначати якомога раніше, на самому початку захворювання ГРВІ, щоб попередити в організмі хворого небезпечне зростання вірусного навантаження та розвиток можливих ускладнень.

Протефлазід®, краплі та Флавовір®, сироп на підставі зазначених вище властивостей, є, на нашу думку, препаратами вибору, що найбільше відповідають етіопатогенетичним вимогам лікування ГРВІ у дорослих (у тому числі в період вагітності) та дітей, особливо це стосується лікування пацієнтів з груп ризику, і можуть використовуватися в якості емпіричної противірусної терапії різноманітних гострих респіраторних вірусних інфекцій. Це необхідно знати лікарям клінік первинної медичної допомоги.

Література

1. ВООЗ. Пресконференція Електронний ресурс / Режим доступу: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Задорожна В. І., Шагінян В. Р., Сергеева Т. А., Винник Н. П. Розвиток епідемічного процесу COVID-19 в Україні [Текст] / Превентивна медицина. Теорія і практика. 2023. №1. С. 16–23.
3. Панченко Л. О., Васіна С. І., Звягольська І. Н., Попова Н. Г., Копча Ю. В. Емерджентні і ре-емерджентні вірусні інфекції: глобальна проблема XXI століття [Текст] / Інфекційні хвороби. 2015. №4. С. 59–66.
4. Широбоков В. П. Коронавірус та інші емерджентні інфекції [Текст] / В. П. Широбоков. Український медичний часопис. 2020. 2(1). 136; III/IV [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/175048/koronavirus-ta-inshi-emerdzhenntni-infektsiyi>
5. В Україні циркулює 14 штамів COVID-19 – МОЗ. Медична справа. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://medplatforma.com.ua/news/67524-v-ukraini-tsirkulyue-14-shtamiv-covid-19-igor-kuzin>
6. Weekly influenza overview. <http://flunewseurope.org>
7. Центр громадського здоров'я України. <fb.com/phc.org.ua>
8. Харламова Ф. С. Грип у дітей: лікування та профілактика ускладнень. Лікуючий лікар. 2007. 1. С. 23–28.
9. Unuvur E., Yildiz I., Kilic A. et al. Is acetaminophen as effective as an antihistamindecongestant-acetaminophen combination in relieving symptoms of acute nasopharyngitis in children? A randomised, controlled trial. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2007. 71(8): 1277–1285.
10. Sung R. Y. T., Chan P. K. S., Choi K. C. et al. Comparative study of nasopharyngeal aspirate and nasal swab specimens for diagnosis of acute viral respiratory infection. *J. Clin. Microbiol.* 2008. 46(9): 3073–3076.
11. Андреева І. В., Стецюк О. У. Інфекції дихальних шляхів: новий погляд на старі проблеми. *Клін. мікробіол. антимікроб. хіміотер.* 2009. 11(2): 143–151.
12. Yewdell J., Garcia-Sastre A. Influenza virus still surprises. *Curr. Opin. Microbiol.* 2002. 5(4): 414–418.
13. Жирнов О. П. Чи стане «свинячий грип» більш небезпечним для людей? У світі науки. 2009.6. С. 14–15.
14. Шестакова І. В., Гудзенко О. А. () Грип А (H1N1) Каліфорнія/04/09 в м. Києві. Сучасні інфекції. 2010. 1: 18–19.
15. Al Hajjar S., McIntosh K. The first influenza pandemic of the 21st century. *Ann. Saudi Med.* 2010. 30(1): 1–10.
16. О. В. Рябоконе, О. О. Фурик, Ю. Ю. Рябоконе, К. В. Калашник. Мікст-інфекція COVID-19 і грип: сучасний стан питання. Інфекційні хвороби. 2023. 1(111). 4–11. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/inf-patol/article/view/13919/12879>
17. О.І. Гриневич, О.Л. Панасюк, С.П. Борщов, В.І. Матяш. Протефлазид® vs COVID-19: успіхи досліджень. *Укр. Мед. Часопис*, 2021. 5 (145) – IX/X. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.145.218991. <https://umj.com.ua/en/publication-218991-protetflazid-sup-supri-vs-i-covid-19-uspini-doslidzhen>
18. Grynevych O., Borshov S., Matyash V. et al. Proteflazid® effectiveness for prevention and treatment of acute viral respiratory infections in the conditions of COVID-19 in the conditions of SARS-CoV-2. *Pol. Med. J.*, 2021. XLIX (292): 255–265.
19. Самсигіна Г. А., Ісаєва Е. І., Легкова Т. П. та ін. Бокавірус в етіології респіраторних захворювань у дітей раннього та дошкільного віку. *Дитячі інфекції*. 2009. 3: 13–16.
20. Хорошилова Н. В. Імунопатогенетичні особливості респіраторних вірусів та нові можливості імунорекції. *Дитячі інфекції*. 2009. 8(4): 22–26.
21. Наказ МОЗ України від 12.08.2009 р. № 590 «Про затвердження методичних рекомендацій «Принципи діагностики та лікування хворих на гострі респіраторні вірусні захворювання». *Укр. мед. часопис*, 6(80): 24–29. <http://www.umj.com.ua/article/8047>.
22. Германенко І. Г. Діагностика та лікування гострих респіраторних інфекцій у дітей. *Асобіни*, Мінськ. 2007. 40 с
23. Кожевнікова Е. Н., Горелов А. В. Клініко-епідеміологічні особливості та лікування РС-вірусної інфекції у дітей. *Інфекційні хвороби*. 2007. 4(5): 15–21.
24. Харламова Ф. С. Грип у дітей: лікування та профілактика ускладнень. *Лікуючий лікар*. 2007. 1: 23–28.
25. Allwinn R., Preiser W., Rabenau H. et al. Laboratory diagnosis of influenza--virology or serology? *Med. Microbiol. Immunol.* 2002, 191(3–4): 157–160.
26. Cazacu A. C., Demmler G. J., Neuman M. A. et al. Comparison of a new lateral-flow chromatographic membrane immunoassay to viral culture for rapid detection and differentiation of influenza A and B viruses in respiratory specimens. *J. Clin. Microbiol.*, 2004. 42(8): 3661–3664.
27. Gert van Zyl. Laboratory Findings. In: B. S. Kamps, C. Hoffmann, W. Preiser (Eds.) *Influenza Report 2006*. Flying Publisher, Paris, Cagliari, Wuppertal, Sevilla, P. 150–159.
28. Bonzel L., Tenenbaum T., Schrotten H. et al. Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2008. 27(7): 589–594.
29. Sung R. Y. T., Chan P. K. S., Choi K. C. et al. Comparative study of nasopharyngeal aspirate and nasal swab specimens for diagnosis of acute viral respiratory infection. *J. Clin. Microbiol.* 200. 46(9): 3073–3076.
30. Методичні рекомендації діагностики та лікування грипу / Чучалін А. Г. із співавт. МЗРФ. М., 2016. С. 29.
31. В.М. Мавродий, В.Ю. Артёмченко, А.П. Смоляной, Ю.Н. Крыжановский. ОРИ, грипп – инфекционные осложнения, опыт 2009–2019 гг. *Семейная медицина*. 2019. №5–6. 85–86. <https://journal.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/8255/Mavrodiy.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
32. Кокорева С. П., Сахарова Л. А., Купріна Н. П. Етіологічна характеристика та ускладнення гострих респіраторних інфекцій у дітей. *Питання сучасної педіатрії*. 2008. 7(1): 47–50.
33. Осидак Л. В., Дріневський В. П., Єрофеева М. К. та ін. Грип як проблема XXI ст. *Дитячі інфекції*. 2009. 8(3): 3–9.
34. Рибалко С. Л., Краснобаєв Є. А., Жеребцова Е. Н. та ін. Сучасний стан проблеми грипу А H1N1 2009. *Україна. Здоров'я нації*. 2010. 3(15): 169–178.
35. Зайцев А. А. Лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій. *Лікуючий лікар*. 2008. 8: 42–45.
36. Протокол екстреної медичної допомоги «ГРІ, грип». Наказ МОЗ України «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації екстреної медичної допомоги». № 34. 2014. 20 с
37. Наказ МОЗ України № 499 Про затвердження медичних документів зі стандартизації медичної допомоги при грипі та ГРІ. 2014. 21 с.
38. Колобухіна Л. В. Стратегія ранньої протівірусної терапії при грипі. *Пульмонологія*. 2010. Додатки.: Грип. С. 9–14.
39. Колобухіна Л. В. та співавт. Грип і ГРВІ: актуальна проблема сучасності. *Ефект. фармакотер.* 2016. № 1. С. 3–10.
40. Чучалін А. Г. Грип: уроки пандемії. *Пульмонологія*. 2010. Додатки: Грип. С. 3–8.
41. Вікторов А. П., Широбоков В.П., Матвеева Е.В., Логвина І. А., Яйченя В. П. Протівірусні лікарські засоби при лікуванні грипу: ефективність та безпека. Посилання: www.umj.com.ua/uk/publikatsia-3006-protivirusni-likarski-zasobi-pri-likuvanni-gripu-efektivnist-ta-bezpeka#list.
42. Маркова Т. П. Профілактика та лікування респіраторних інфекцій. *Рос. мед. ж.* 2010. № 2. С. 77–82.
43. Перцева Т. А. ОРВИ. *Укр. мед. часопис*. 2012. № 5. С. 67–70.
44. Рекомендації АКА-Г: обстеження й лікування вагітних із діагнозом грипу, *Новини медицини та фармації*. 2018. № 12. С. 3–4.
45. Гриневич А.І., Матяш В.І. Этиопатогенетические профилактика и лечение гриппа и ОРВИ: новые возможности. <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-20393-etiotopatogeneticheskie-profilaktika-i-lechenie-grippa-i-orvi-novye-vozmozhnosti-2#list>
46. Пинчук М. П. Роль імунних порушень при грипі та шляхи їх корекції. *Нова медицина тисячоліття* 2010. 2: 16–23.
47. Пошук та бронювання ліків. <https://tabletki.ua>
48. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу НОВІРИН®. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&styp=385D7003632E1B42C2258A3C003C61F7> (дата звернення: 12.10.2023).
49. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ГРОПРИНОЗИН®. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&styp=DE6C93FF2468B432C225895600294072> (дата звернення: 12.10.2023).
50. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ІЗОПРИНОЗИН. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&styp=A2D7260468DAD859C2258847003F0A88> (дата звернення: 12.10.2023).

51. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ГРОПІВІРІН. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: [http://www.drلز.com.ua/ibp/lz_www.nsf/id/57C2870008B4B4C64225889B0034DC7F/\\$file/UA154040101_2A90.mht](http://www.drلز.com.ua/ibp/lz_www.nsf/id/57C2870008B4B4C64225889B0034DC7F/$file/UA154040101_2A90.mht) (дата звернення: 17.10.2023).
52. Kim I. S., Jo E. K. Inisine: A bioactive metabolite with multimodal actions in human diseases. *Front Pharmacol.* 2022 Nov 16; 13:1043970. doi: 10.3389/fphar.2022.1043970. PMID:36467085; PMCID:PMC9708727.
53. Sliva J., Pantzartzi C. N., Votava M. Inosine Pranobex: A Key Player in the Game Against a Wide Range of Viral Infections and Non-Infections and Non-Infections Diseases. *Adv. Ther.* 2019 Aug; 36 (8): 1878-1905. doi: 10.1007/s123250-019-00995-6. Epub. 2019. Jun 5. PMID: 31168764; PMCID: PMC6822865.
54. Beran J., Spajdel M., Sliva J. Inosine Pranobex Deserves Attention as a Potential Immunomodulator to Achieve Early Alteration of the COVID-19 Disease Course. *Viruses.* 2021. Nov 9; 13 (11):2246. doi: 10.3390/v13112246. PMID: 34835052; PMCID: PMC8619495.
55. Gordon P., E. R. Brown. The antiviral activity of Isoprinosine. *Canadian Journal of Microbiology.* 1972. 18(9): 1463-1470. <https://doi.org/10.1139/m72-224>
56. Lasek W., Janyst M., Wolny R., Zapala L., Vocian K., Drela N. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes/ *Acta Pharm.* 2015. 65(2): 171-180.
57. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drلز.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=21BAF1BD69AE94EDC225890A003A0822> (дата звернення: 12.10.2023).
58. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ФЛАВОБІР® (зі змінами, згідно з наказом МОЗ України від 10.09.2021 р. № 1922).
59. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АМІЗОН®. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drلز.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=3ED0CE6947DE93A8C225896A0030081C> (дата звернення: 12.10.2023).
60. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АМІЗОН® МАКС. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drلز.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=2DADDAE1209015ECC225886800301C37> (дата звернення: 12.10.2023).
61. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АМІЗОНЧИК®. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drلز.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=C9750CB9A20623BFC2258911002883A5> (дата звернення: 12.10.2023).
62. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу СЕЛЪТАВІР. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drلز.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=6A76789DB8218F68C22589900025135F> (дата звернення: 12.10.2023).
63. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АМІКСИН® ІС. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drلز.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=DA5BB2BE1F0E97BC22588B4002D9006> (дата звернення: 12.10.2023).
64. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу РЕМАНТАДИН-КР. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drلز.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=535A3D47DA0F9E68C225896A003A592F> (дата звернення: 12.10.2023).
65. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЕРГОФЕРОН. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drلز.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=4EBE7C27FADC2DB5C22589BA0046946D> (дата звернення: 17.10.2023).
66. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АФЛУБІН®. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drلز.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=6D4525F29AAAD11CC22589B0002D6B02> (дата звернення: 17.10.2023).
67. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЕНГІСТОЛ. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drلز.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=A336399D69C078A7C2258955004E69E8> (дата звернення: 17.10.2023).
68. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АНАФЕРОН. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drلز.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=42EFA09685B7ABF9C22589C900345BA1> (дата звернення: 17.10.2023).
69. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АНАФЕРОН ДИТЯЧИЙ. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drلز.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=338429481C1AEDCEC22589C9003872B9> (дата звернення: 17.10.2023).
70. Shang A., Huwiler-Müntener K., Nartey L. et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebocontrolled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet.* 2005. 366(9487): 726-732.
71. Ершов Ф. І., Коваленко А. Л., Романцов М. Г. та ін. Герпетична інфекція: питання патогенезу, методичні підходи до терапії. Калінінградський державний університет, 1997. 102 с. <https://neurologystatus.ru/uk/infekcionnye-bolezni-epub-infekcionnye-bolezni-u-detei.html>
72. Панасюк О. Л. Етіопатогенетична терапія герпесвірусної інфекції із застосуванням протепфлазиду та ультрафіолетового опромінювання крові. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.01.13 – інфекційні хвороби. Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського, Київ, 2007. 180 с.
73. Звіт про вивчення механізмів дії біологічно-активних речовин лікувальної субстанції Протепфлазиду. ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», Київ, 2010. 83 с.
74. Arkhipova M. et al. Effects of flavonoid composition proteflazid on expression of NRF2 transcription factor in setting of viral infection/ *Microbiology and immunology – the development outlook in the 21st century.* Kyiv, 22-23 of September, 2022. Abstract book, P. 26.
76. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я «Антивірусна активність флавоноїдного препарату Протепфлазид®», УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ. 2021. С. 4.

Відомості про авторів:

Матяш В. І. – ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», доктор медичних наук, професор, Заслужений лікар України.

Дзєман М. І. – к.мед.н., доцент, ведучий науковий співробітник ПП «Лабораторія ЕРБІС» НВЦ «ЕРБІС», Київ.

ORCID: 0000-0001-9152-1618

Сміщук Ю. О. – директор Комунального некомерційного підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги Дарницького району м. Києва».

Information about the authors:

Matyash V. I. – SI "L. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Medical Science of Ukraine", doctor of medical sciences, professor, Honored doctor of Ukraine.

Dzeman M. I. – Candidate of Medical Sciences, leading researcher Scientific and production center «ERBIS», «Laboratory ERBIS», Kyiv.

ORCID: 0000-0001-9152-1618

Smishchuk Y. O. – head of Communal non-commercial enterprise «Kiyv city Darnitsa primary health care center»

БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ HELICOBACTER PYLORI ТА СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ГЕЛІКОБАКТЕРІОЗУ (проблемна лекція)

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

Широка розповсюдженість та високий рівень інфікованості населення нашої планети, етіопатогенетичний зв'язок *H. pylori* з найбільш значущими захворюваннями шлунка та дванадцятипалої кишки диктують необхідність оптимізації діагностики цієї інфекції з урахуванням чутливості та специфічності тестів, а також умов їх проведення. До призначення терапії збудника має бути виявлено, а після лікування – підтверджено його ерадикацію. Тяжкість хронічних захворювань гелікобактеріозної етіології залежить від ступеня патогенності штамів, наявності тих чи інших цитотоксичних генів. У лекції проаналізовано сучасну інформацію щодо біологічних властивостей збудника гелікобактеріозу та методи його діагностики. Їх можна розділити на інвазивні (передбачають взяття біопсії при ендоскопічному дослідженні) та неінвазивні. Серед інвазивних виділяють бактеріологічний та морфологічний методи дослідження. Гістологічний метод визнаний «золотим стандартом» діагностики гелікобактеріозу. Суть методу полягає у виготовленні препаратів слизової оболонки шлунка та їх фарбуванні за Гімзою з метою виявлення бактеріальних клітин у препараті. Метод дозволяє визначити особливості збудника та оцінити стан слизової оболонки шлунка. Бактеріологічний метод вважається незамінним для перевірки штамів щодо резистентності до тих чи інших антибактеріальних препаратів, що дозволяє прогнозувати результати лікування. В даний час найбільшого поширення набули неінвазивні методи діагностики. Поряд із дихальним уреазним тестом використовують серологічні методи (імуноферментний аналіз, імуноблотинг), а також імунохроматографічний метод. Молекулярний метод діагностики, а саме ПЛР застосовується для вивчення генотипових та фенотипових характеристик штамів *H. pylori* у зразках біопсії шлунка, слини, випорожнень, шлункового соку, зубного нальоту. ПЛР забезпечує відмінну чутливість та специфічність, понад 95%, порівняно з іншими тестами, і має більш точні результати виявлення *H. pylori* у пацієнтів із кровотечею. Накопичена за цей період часу інформація дозволить сформулювати принципово новий персоналізований підхід до комплексного обстеження пацієнтів і визначити альтернативні варіанти терапії з урахуванням особливостей генотипу та популяційної належності збудників гелікобактеріозу.

Ключові слова: гелікобактеріоз, цитотоксичні гени, інвазивні тести, неінвазивні тести, дихальний уреазний тест, імунохроматографічний метод, молекулярно-генетичний метод, персоналізований підхід.

D. L. Kyryk, O. I. Nicolska, A. P. Brudko, O. K. Yerkin

BIOLOGICAL PROPERTIES OF HELICOBACTER PYLORI AND MODERN METHODS OF DIAGNOSING HELICOBACTERIOSIS (problematic lecture)

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The widespread and high level of infection of the world's population, the etiopathogenetic relationship of *H. pylori* with the most significant diseases of the stomach and duodenum dictates the need to optimize the diagnosis of this infection, taking into account the sensitivity and specificity of tests, as well as the conditions of their implementation. Before prescribing therapy, the pathogen must be identified, and after treatment, its eradication must be confirmed. The severity of chronic diseases of helicobacter etiology depends on the degree of pathogenicity of the strains, the presence of certain cytotoxic genes. The lecture analyzes the current information on the biological properties of the helicobacter pathogen and methods of its diagnosis. They can be divided into invasive, which involve taking a biopsy during endoscopic examination, and non-invasive. Among the invasive ones, bacteriological and morphological methods of examination are distinguished. The histological method is recognized as the "gold standard" for the diagnosis of helicobacteriosis. The essence of the method is the preparation of gastric mucosa preparations and their Gram staining to detect bacterial cells in the preparation. The method allows to determine the characteristics of the pathogen and assess the condition of the gastric mucosa. The bacteriological method is indispensable for testing strains for resistance to certain antibacterial drugs, which allows

predicting the results of treatment. Currently, non-invasive diagnostic methods are the most widely used. Along with the respiratory urease test, serological methods (enzyme-linked immunosorbent assay, immunoblotting) and immunochromatographic methods are used. The molecular diagnostic method, namely PCR, is used to study the genotypic and phenotypic characteristics of *H. pylori* strains in samples of gastric biopsy, saliva, stool, gastric juice, and plaque. PCR provides excellent sensitivity and specificity, more than 95%, compared to other tests, and has more accurate results in detecting *H. pylori* in patients with bleeding. The information accumulated over this period of time will allow us to form a fundamentally new personalized approach to the comprehensive examination of patients and to develop alternative therapies based on the genotype and population of helicobacter pathogens.

Key words: helicobacteriosis, cytotoxic genes, invasive tests, non-invasive tests, breath urease test, immunochromatographic method, molecular genetic method, personalized approach.

З моменту відкриття в 1983 р. австралійськими вченими В. Marshall та J. Warren бактерій *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), науковий інтерес до цього мікроорганізму продовжує зростати. Бактерія була спочатку названа *Campylobacter pyloridis*, згодом *Campylobacter pylori* (після корекції назви відповідно до латинської граматики), і лише в 1989 році, після того, як аналіз послідовностей ДНК цієї бактерії показав, що насправді вона не належить до роду *Campylobacter*, її та близькі до неї види виділили в окремий рід *Helicobacter* [1]. Згідно з даними літератури, *H. pylori* інфіковано 80,0–90,0% жителів країн Азії та Африки, 40,0–80,0% жителів Східної Європи та Південної Америки, 25,0–40,0% населення розвинених країн Європи та Північної Америки [2, 3]. Бактерії *H. pylori* у 70,0–80,0% випадків є причиною розвитку хронічного гастриту, у 50,0–60,0% випадків – найважливішим фактором патогенезу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки і шлунка та у понад 90,0% пацієнтів викликають розвиток MALT-лімфом шлунка [4]. Все це зумовлює актуальність вивчення біологічних особливостей збудника гелікобактеріозу та розробки нових методів діагностики для оптимізації сучасного алгоритму його лікування.

H. pylori – дрібні, мікроаерофільні, грамнегативні, не спороутворюючі бактерії, за формою являють собою S-подібні або злегка вигнуті палички. У зв'язку зі старінням бактеріальної культури або за несприятливих впливів зовнішнього середовища можуть переходити в кокову форму. Товщина бактеріальної клітини становить 0,5–1,0 мкм, довжина – 2,5–3,5 мкм. Зверху клітина покрита гладкою оболонкою, на одному з полюсів є 1–6 однакових за розміром джгутиків. Зовні від мембрани бактерії розташований електроннощільний глікокалікс товщиною більше 40 нм, до складу якого входять вуглеводомісткі полімери, що забезпечують адгезію. Бактерії *H. pylori* є мікроаерофілами, що потребують оптимального вмісту кисню для вирощування – не більше 5,0%, азоту – 85,0%, вуглекислого газу – 10,0%. В анаеробних умовах гелікобактерії не ростуть. Сприятливими умовами для життя та розмноження мікроорганізмів є температура 37 °С. У процесі еволюції бактерії набули необхідних властивостей для проживання в кислому середовищі шлунка: *H. pylori* зберігають життєздатність при рН 1,0–1,5 протягом 30 хвилин у присутності 0,05 М сечовини [5].

Для культивування *H. pylori* використовують середовища з додаванням 5,0–10,0% крові або сироватки тварин (коня, барана), а також шоколадний агар (при цьому використовуються лізовані нагріванням еритроцити, тому кров набуває шоколадного кольору, а ростові речовини стають доступнішими для клітин). Селектив-

ність живильного середовища досягається додаванням антибіотиків (ванкомицину, поліміксину, ністатину, амфотерицину тощо). До ростових добавок також відносять ячний жовток, крохмаль, вугілля [6]. На вологих живильних середовищах бактерії ростуть у вигляді глясової плівки. На підсушених агарових середовищах через 48–72 год утворюються прозорі, близько 1 мм у діаметрі, глясові колонії. На рідких живильних середовищах бактерії ростуть із дуже слабким його помутнінням та формуванням сіро-блакитної плівки на поверхні. При використанні загальноприйнятих методів дослідження ферментативну активність щодо вуглеводів виявити не вдається. Більшість штамів утворюють каталазу, оксидазу, редукують нітрати, виробляють лужну фосфатазу, алкогольдегідрогеназу, ліпазу, уреазу. Для диференціювання від бактерій сімейства *Campylobacteriaceae* використовують тести до здатності виділених штамів рости в середовищах, що містять 2,3,5-трифенілтетразолін хлорид (0,4 та 1 мг/л), селеніт натрію (0,1%), гліцин (1,0%), а також відсутність росту в 8,0% розчині глюкози та 3,5% хлориду натрію. *H. pylori* на відміну від кампілобактерій чутливі до цефалотину та стійкі до налідиксової кислоти [7].

H. pylori мають низку факторів патогенності, які умовно можна поділити на фактори колонізації, фактори персистенції та фактори, що викликають захворювання. Рухливість – головний фактор колонізації, пов'язаний з наявністю джгутиків, що забезпечують швидке пересування мікроорганізмів у шарі густого слизу вздовж градієнта рН. Джгутики представлені комплексом білків – флагеллінами HpaA, FlaA, FlaB, FlaD, FlgK. Крім рухливості, важливу роль у процесі колонізації слизової оболонки шлунка грає механізм захисту бактерій від його кислого середовища. Для цього клітини оточені щільною гладкою клітинною стінкою та глікокаліксом, які не лише захищають бактерії від низького рН середовища, а й сприяють антибіотикостійкості та захисту мікроорганізмів від імунної відповіді господаря. До складу глікокаліксу входять ліпополісахариди та білки, які необхідні для адгезії. Найважливішим фактором патогенності є адгезія *H. pylori* до епітеліоцитів шлунка, яка полегшує доступ мікроорганізмів до поживних речовин та доставку ефекторних молекул. Рецептори адгезії для бактерій виявлені у слизі. Це є залишки сіалових кислот, сульфогрупи глікопротеїнів, гліколіпідів, фосfolіпідів. Також виявлено здатність мікроорганізмів прикріплюватися до таких білків сполучної тканини, як колаген, ламінін, вітронектин [8]. Для створення оптимальної рН *H. pylori* продукують фермент уреазу, який викликає розщеплення сечовини з утворенням вуглекислого газу та аміаку, що нейтралізує соляну кислоту шлункового соку.

Активність ферменту регулюється спеціальними мембранними каналами Urel, які відкриваються при низькому рН середовища та закриваються при нейтральному. Крім цього, уреаза діє як токсин. Іони амонію, які утворюються при гідролізі сечовини, пошкоджують епітелій, що посилює запальні реакції за рахунок активації моноцитів і нейтрофілів, стимулює секрецію цитокінів, утворення радикалів кисню та окису азоту. Персистенції бактерій в організмі господаря сприяють літичні ферменти. Фосфоліпази бактерій гідролізують фосфоліпіди мембран клітин шлунку з утворенням високотоксичних лізолецитинів, а також руйнують гідрофобний шар слизу, що містить фосфоліпіди та запобіжний епітелій від прямої дії соляної кислоти та пепсину. Протеаза руйнує захисні білкові комплекси, а муциназа – білок муцин, що міститься у шлунковому слизу. Внаслідок цього навколо бактерій відбувається формування зони локального зниження в'язкості шлункового слизу, зменшуються її гідрофобні властивості та товщина, порушується шарувата структура гелю слизу. Виділення каталази дозволяє пригнічувати імунну відповідь організму, каталізує реакцію перетворення бактерицидних сполук кисню, що дозволяє уникнути деструктивного впливу з боку нейтрофілів. Інфікування *H. pylori*, з одного боку, призводить до пошкодження слизового бар'єру шлунку та більшої вразливості епітеліоцитів, а з іншого, підвищує агресивні властивості (кислотність) шлункового соку. Сукупність цих процесів посилює пошкодження клітин слизової оболонки шлунку, викликаючи їх дистрофію та загибель, що полегшує проникнення бактерій углиб слизової оболонки [9, 10].

Тяжкість хронічних захворювань гелікобактеріозної етіології залежить від ступеня патогенності штамів, наявності тих чи інших цитотоксичних генів. Серед них найбільше значення мають такі гени [11, 12]:

- фактори вірулентності: *vacA* (*vacuolating cytotoxin-associated gene*) – вакуолізуючий цитотоксинасоційований ген, присутній у геномах усіх штамів *H. pylori*, активує процес утворення вакуоль у клітинах епітелію, що сприяє проникненню бактерій усередину клітин. Продукт гена *vacA* – цитотоксин (140 кДа) – збільшує проникність мембрани клітин епітелію стосовно аніонів, порушує транспорт білків, ушкоджує цитоскелет та стимулює апоптоз клітин. Виділяють підтипи (*s1a*, *s1b*, *s1c*, *s2*) та алельні комбінації (*m1* та *m2*) цього гена. Найбільш патогенні штами мають генотип *s1/m1*, а штами з генотипом *s2/m2* майже не мають цитотоксичної активності [13];

- ген *cagA* (*cytotoxic-associated gene*) – цитотоксинасоційований ген, який виявляється лише у деяких штамів *H. pylori*. Крім того, ген може бути представлений у різних алельних варіаціях. Ген *cagA* є маркером «пулу патогенності», що містить близько 30 генів. Він є специфічним для даної бактерії, оскільки виник у зв'язку з персистенцією *H. pylori* у шлунку. Білок *cagA* асоційований з виразковою хворобою, раком шлунка та лімфомою. Його пенетрація до епітеліоцитів слизової оболонки шлунка викликає мобілізацію та реорганізацію актину, індукцію росткових факторів, продукцію різних цитокінів. Вважається, що у таких пацієнтів ризик розвитку кишкової метаплазії у 12 разів, а атрофічного гастриту у 3 рази вищий порівняно з інфікованими *cagA* штамми. Генотип *cagA+vacA* достовірно частіше асоціюється з гастродуоденальною виразкою [14];

- ген *iceA* (*induced by contact with epithelium gene*) – ген цитотоксичності, що існує у двох алельних варіантах: *iceA1* та *iceA2*. Білок *iceA* є фактором, що ініціює контакт бактерії з епітеліальними клітинами;

- ген *babA* (*blood group antigen-binding adhesion*) – також має дві алелі – *babA1*, *babA2*. Їх мембранні білки гомологічні до антигенів груп крові, що призводить до утворення аутоантитіл до слизової оболонки шлунка та розвитку аутоімунного гастриту. Білки *babA1*, *babA2* пов'язані з високою частотою розвитку виразкової хвороби дванадцятипалої кишки та є факторами адгезії до епітеліоцитів [15];

- ген *dupA* (*duodenal ulcer promoting gene*) – локалізований у пластичному регіоні геному бактерії, що спочатку був описаний як маркер розвитку виразкової хвороби дванадцятипалої кишки. Пізніше було показано його зв'язок із розвитком раку шлунка [16].

Після відкриття *H. pylori* як етіологічного агента захворювань шлунково-кишкового тракту людини було запропоновано багато методів діагностики. Їх можна розділити на інвазивні (передбачають взяття біопсії при ендоскопічному дослідженні) та неінвазивні. Серед інвазивних виділяють бактеріологічний та морфологічний методи дослідження. Бактеріологічний метод заснований на ідентифікації збудника шляхом посіву біоптату слизової оболонки шлунка [17]. Метод дозволяє культивувати *H. pylori*, ідентифікувати бактерію, вивчити її морфологічні, біохімічні та біологічні властивості, простежити фактори патогенності. Основною перевагою культурального методу є можливість проведення тестів на антибіотикочутливість для вибору оптимальних схем ерадикації та запобігання розвитку резистентності. Метод культивування має майже 100% специфічність, чутливість 76–90%, за іншими даними 50–90%. Метод досить дорогий, трудомісткий, потребує чіткого виконання алгоритму дослідження. Біологічні особливості *H. pylori* при культивуванні *in vitro* вимагають особливого транспортного середовища, середовища накопичення та середовища інкубації. Збір біоптату при ендоскопічному дослідженні має здійснюватись стерильним біопсійним зондом через стерильний зондовий канал. Отримані при ендоскопії біоптати одразу мають бути поміщені у пробірки з транспортними середовищами (Cary Blaer або Pylori-середовищем), оскільки *H. pylori* мікроаерофіл й швидко гине при взаємодії з киснем. У транспортному середовищі, такому як Portagerm pylori, або Стюарта, зразки біопсії можуть зберігатися протягом 24 годин при 4 °С. Після доставки в лабораторію проби підлягають обробці та посіву на спеціальні середовища. Посів матеріалу необхідно виконати у перші 2–4 години після отримання біоптату. Для культивування використовують різні живильні середовища: агар Pylori, середовище Скірроу, агар «Колумбія», агар для виділення бруцел, соєвий агар Trypticase, з додаванням цільної або лізованої крові вівці або коня. Чашки агару інкубують у мікроаерофільному середовищі (80–90% N₂, 5–10% CO₂, 5–10% O₂) при температурі 35–37 °С протягом 5–7 днів. Надалі проводиться ідентифікація виділених культур, визначаються їх морфологічні, тинкторіальні властивості, чутливість до антибіотиків. Певна кількість помилково-негативних результатів виникає при недотриманні або неточному дотриманні таких методик дослідження, як погана якість зразків, затримка транспорту, вплив аеробного середовища. Фактори пацієнта,

такі як низьке бактеріальне навантаження, кровотеча з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, вживання алкоголю, прийом препаратів вісмуту, антагоністів H₂-рецепторів, антибіотиків, несприятливо впливають на виділення культури. Тому необхідно відмовитися протягом двох тижнів від прийому препаратів перед проведенням культурального методу. Щоб уникнути негативних результатів через нерівномірний розподіл *H. pylori* в шлунку, підвищити чутливість і специфічність методу, необхідно брати кілька зразків біопсії зі слизової оболонки шлунка, два зразки з антрального відділу та два з тіла шлунка. Незважаючи на точність методу, для первинної діагностики бактеріологічний метод занадто дорогавартісний і трудомісткий (середня тривалість дослідження 7 днів), він рідко використовується у звичайній клінічній практиці. Проте він незамінний для отримання штамів мікроорганізму для перевірки щодо резистентності до тих чи інших антибактеріальних препаратів, що дозволяє прогнозувати результати лікування. Метод рекомендується після двох невдалих курсів ерадикаційної терапії, для корекції лікування після повторного визначення чутливості збудника до антибіотиків.

До морфологічних методів належать гістологічний, цитологічний та імуногістохімічний [18]. Гістологічний метод визнаний «золотим стандартом» діагностики гелікобактеріозу. Суть методу полягає у виготовленні гістологічних препаратів слизової оболонки шлунка та їх фарбуванні за Гімзою з метою виявлення бактеріальних клітин у препараті. Метод дозволяє визначити особливості збудника та оцінити стан слизової оболонки шлунка. Крім виявлення у зразку *H. pylori*, метод дозволяє визначити ступінь обсіменіння матеріалу: слабкий – до 20 мікробних тіл у полі зору; середній – 20–50; високий – понад 50 мікробних тіл у полі зору. Імуногістохімічний метод є більш специфічним, ніж гістологічний метод, і має кращі аналітичні характеристики. Суть методу полягає в обробці гістологічних зрізів полі- або моноклональними антитілами до антигену, що виявляється. Недоліком методу є неможливість застосування цих антитіл для дослідження тканин фіксованих у формаліні.

Отриманий при ендоскопічному дослідженні біопсійний матеріал можна проаналізувати на наявність ДНК бактерій методом ПЛР, що має високу специфічність і чутливість, а також шляхом постановки швидкого уреазного тесту, здійснюваного за допомогою занурення біоптату в рідке або гелеподібне середовище, що містить субстрат, буфер та індикатор [19]. До переваг усіх уреазних тестів належать простота виконання та швидкість, до недоліків – непряма сутність методу, тобто виявлення не самого *H. pylori*, а лише його уреазної активності. Тест дає хибнонегативні результати при невисокому ступеню обсіменіння тканин, коли сумарна уреазна активність буде невисокою, а також при уреазнегативних штаммах *H. pylori*. З іншого боку, хибнопозитивні результати пов'язані з присутністю уреазопродуцентних мікроорганізмів (протеї, псевдомонади, стрептококи та інші), особливо при тривалій 24-годинній експозиції в термостаті. У зв'язку з цим, більшу специфічність мають лише «холодні тести», тобто ті, які проводяться при кімнатній температурі, що дозволяє отримати позитивну відповідь лише на уреазу, накопичену в тканині, специфічну для *H. pylori*, а не ту, що виробляють бактерії в процесі культивування.

Основний недолік інвазивних методів – можливість отримання «хибно-негативних» результатів, пов'язаних із «помилкою зразка», якщо береться лише один шматочок біопсії з одного відділу шлунка. Тому рекомендується брати на дослідження кілька фрагментів слизової оболонки із різних відділів шлунка.

В даний час найбільшого поширення набули неінвазивні методи діагностики. Дихальний уреазний тест є важливим етапом у діагностиці гелікобактеріозу [20]. Суть методу полягає у визначенні у видихуваному хворим повітрі ізотопів C14 або C13, які виділяються в результаті розщеплення в шлунку хворого міченої цими ізотопами сечовини під дією уреази бактерій *H. pylori*. Поряд із дихальним уреазним тестом Європейська група з вивчення збудника гелікобактеріозу рекомендує використовувати серологічні методи діагностики (імуноферментний аналіз, імуноблотинг тощо) [21]. Основним недоліком серологічних методів є неможливість їх застосування для контролю ефективності ерадикаційної терапії, у зв'язку з тим, що через 12–21 місяців після ерадикації виявляється зниження рівня специфічних IgG на 20,0% і показники чутливості тесту наближаються до 93,0%.

В останні роки для імунодетекції бактерій та вірусів часто використовують високочутливий та високоспецифічний імунохроматографічний метод, який позбавлений недоліків, пов'язаних із наявністю дорогого обладнання та кваліфікованого персоналу, а також забезпечує отримання результату у короткий термін. Принцип методу заснований на тонкошаровій хроматографії та утворенні забарвленого комплексу «антиген-антитіло», візуалізація якого можлива за рахунок мічених сполук, для цього найчастіше використовують наночастинки колоїдного золота [22].

Молекулярний метод діагностики, а саме застосування ПЛР використовується для вивчення генотипових та фенотипових характеристик штамів *H. pylori* у зразках біопсії шлунка, слини, випорожнень, шлункового соку, зубного нальоту [23]. ПЛР забезпечує відмінну чутливість і специфічність (більше 95%) порівняно з іншими тестами, і має більш точні результати виявлення *H. pylori* у пацієнтів із кровотечею.

Альтернативою ПЛР методу є використання флюоресцентної гібридизації *in situ* (FISH) [24]. Вона є високочутливим (97%) та високоспецифічним методом (100%). При флюоресцентній гібридизації *in situ* використовують ДНК-зонди, що зв'язуються з комплементарними мішенями у зразку. До складу ДНК-зондів входять нуклеозиди, мічені флюорофорами (пряме мічення) або кон'югатами, як біотин або дигоксигенін. Методика заснована на обробці зрізів міченими нуклеотидами, після чого бактерії виявляються при флюоресцентній мікроскопії. З її допомогою можна ідентифікувати різноманітні штамми *H. pylori*. Метод FISH може ідентифікувати кокоподібну форму *H. pylori*, яка зазвичай не виявляється шляхом рутинного гістологічного дослідження. Крім того, FISH – це швидкий, точний та економічно ефективний метод виявлення стійкості до кларитроміцину *H. pylori*. Обмеження цього методу включають деградацію нуклеотидів протеазами та нуклеазами, присутніми у зразку, погану проникність мікробної клітинної стінки для ДНК-зондів та низьку доступність зонда до цільової ділянки рРНК через вторинну структуру рибосоми [25]. Для молекулярної діагностики перед початком ерадикаційної терапії

береться біоптат з антрального відділу шлунка під час ендоскопічного дослідження. При контролі лікування взяття біопсійного зразка проводиться не раніше ніж через 4 тижні після закінчення курсу антигелікобактерної терапії з тіла шлунка. Біоптат занурюється у стерильну суху пробірку та негайно доставляється до лабораторії. Можливе заморожування взятого біопсійного матеріалу при температурі -20°C для більш тривалого зберігання. За наявності у пацієнтів гастродуоденальної патології у поєднанні з гінгівітом, парадонтозом можливе дослідження біопсійного матеріалу з ясен, мазка зубного нальоту, слини. Матеріал також поміщається у стерильну суху пробірку та доставляється до лабораторії для проведення ПЛР діагностики. Але частота виявлення мікроба в зубному нальоті менша, ніж у біоптаті слизової оболонки шлунка, тому ці методики в клінічній практиці не застосовуються.

Виявлення *H. pylori* у зразках калу (стул-тест) за допомогою ПЛР діагностики показало досить високу чутливість – 83,8% та специфічність – 98,4% [26]. У низці досліджень було виявлено високий відсоток його хибнопозитивних результатів, особливо при проведенні тесту на 4–6 тижні після успішно проведеної антигелікобактерної терапії. Хибнопозитивні результати стул-тесту у пролікованих пацієнтів можна пояснити персистенцією в організмі кокових форм збудника, кількість яких з часом зменшується і повністю зникає на 8–12 тижні. Загалом молекулярний метод дозволяє виявляти та диференціювати штами бактерії *H. pylori* між собою за різними ознаками, у тому числі за факторами вірулентності, такими як *sagA* та *vacA*. Також ПЛР може ідентифікувати специфічні мутації, які призводять до стійкості до антибіотиків, що дозволяє до початку терапії виявити резистентність до макролідів та фторхінолонів. Метод виявляє мікроб у будь-якій формі, у тому числі й коковій. Праймери для ПЛР отримують з нуклеотидної послідовності гена уреазини *A* або *H. pylori*. Ці праймери є специфічними для всіх штамів і не виявляються в інших видах бактерій, що робить ПЛР високоспецифічним методом. Крім того, ПЛР – це найбільш чутливий метод порівняно з іншими методами діагностики гелікобактеріальної інфекції та дозволяє виявити навіть 1,47 μg ДНК. Чутливість та специфічність цього методу становлять відповідно 99% та 100% [27].

У порівняльному дослідженні найвищу специфічність показали мікробіологічний (100%), гістологічний (100%) методи; швидкий уреазний тест (91,7%); дихальний уреазний тест (87,5%); стул-тест (79,2%). Найвищу чутливість мали швидкий уреазний тест (96,0%), стул-тест (93,8%); дихальний уреазний тест (92,0%). Для пацієнтів, які про-

ходять гастроскопію, доцільне поєднання швидкого уреазного тесту та гістологічного дослідження. У випадках протипоказань до процедури ендоскопії у хворих застосували комбінації неінвазивних тестів (дихальний уреазний тест; стул-тест) [28]. Узагальнюючу характеристику сучасних методів діагностики гелікобактеріозу представлено у таблиці.

Широка розповсюдженість та високий рівень інфікованості населення нашої планети, етіопатогенетичний зв'язок *H. pylori* з найбільш значущими захворюваннями шлунка та дванадцятипалої кишки диктує необхідність оптимізації діагностики цієї інфекції з урахуванням чутливості та специфічності тестів, а також умов їх проведення. До призначення терапії, збудника має бути виявлено, а після лікування – підтверджено його ерадикацію. Важливо підкреслити, що відсутність оцінки ефективності ерадикації *H. pylori*, з одного боку, не дозволяє документувати досягнення мети у конкретного хворого, а з іншого боку, позбавляє лікаря можливості оцінити ефективність схем лікування. Широкий арсенал діагностичних тестів при їх раціональному застосуванні забезпечує успішне вирішення цих завдань. Накопичена за цей період часу інформація дозволить сформувати принципово новий персоніфікований підхід до комплексного обстеження пацієнтів і визначити альтернативні варіанти терапії з урахуванням особливостей генотипу та популяційної належності збудників гелікобактеріозу.

Література

- Correa P., Piazzuelo M. B. Natural history of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis.* 2008. V.40, N.7P.490–496. doi: 10.1016/j.dld.2008.02.035.
- Hooi J. K. Y., Lai W. Y., Ng W. K. et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2017. V.153, N.2.P.420–429. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
- Hunt R. H., Xiao S. D., Megraud F. et al. World Gastroenterology Organization. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis.* 2011. V.20, N.3. P. 299–304. PMID: 21961099.
- Graham D. Y. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014. V.20, N.18. P. 5191–5204. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5191.
- Krzyżek P., Gościński G. Morphology of *Helicobacter pylori* as a result of peptidoglycan and cytoskeleton rearrangements. *Prz Gastroenterol.* 2018. V.13, N.3. P. 182–195. doi: 10.5114/pg.2018.78284.
- Sabbagh P., Mohammadnia-Afrouzi M., Javanian M. et al. Diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection: ideals, options, and limitations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019. V.38. P. 55–66. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3414-4>
- Adinortey M. B., Ansa C., Adinortey C. A. et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from Gastric Biopsy of Dyspeptic Patients in Ghana and In Vitro Preliminary Assessment of the Effect of *Dioscorea rotundifolia* Extract on Its Growth. *J Trop Med.* 2018. V.31, N10. Article ID 8071081, 6 pages. doi: 10.1155/2018/8071081.

Таблиця. Порівняльна характеристика методів діагностики *H. pylori* [17; 18; 21; 22; 27; 28; 29]

Метод	Основні характеристики							
	Інвазивність	Не інвазивність	Вплив хіміотерапії	Первинна діагностика	Контроль ерадикації	Визначення уреазини	Специфічність	Чутливість
Серологічний (IgG)	-	+	-	+	-	-	90–100%	61–95%
Гістологічний	+	-	+	+	+	-	100%	91–93%
Цитологічний	+	-	+	+	+	-	93–94%	94–95%
Бактеріологічний	+	-	+	+	+	-	98–100%	76–90%
Уреазний	+	-	+	+	-	+	90–92%	75–90%
Дихальний уреазний C 13-14	-	+	+	+	+	+	95–98%	93–100%
Антиген у стулі	-	+	+	+	+	-	93–94%	92–93%
Імунохроматографічний	-	+	-	+	+	-	95–98%	98–100%
Молекулярно-генетичний	-	+	-	+	+	-	96–99%	100%

8. Denic M., Touati E., De Reuse H. Review: Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2020. V.25, Suppl. 1.P.e12736. doi: 10.1111/hel.12736.
9. Alam M., Srivastava A., Dutta A., Sau A. K. Biochemical and biophysical studies of *Helicobacter pylori* arginine decarboxylase, an enzyme important for acid adaptation in host. *IUBMB Life*. 2018. V.70, N7. P. 658–669. doi: 10.1002/iub.1754.
10. Kafarski P., Talma M. Recent advances in design of new urease inhibitors: A review. *J Adv Res*. 2018. V.31, N.13. P. 101–112. doi: 10.1016/j.jare.2018.01.007.
11. Matsuo Y., Kido Y., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* Outer Membrane Protein-Related Pathogenesis. *Toxins (Basel)*. 2017. V.9, N.3. P. E101. doi: 10.3390/toxins9030101.
12. Imkamp F., Lauener F. N., Pohl D. P. et al. Rapid characterization of virulence determinants in *Helicobacter pylori* isolated from non-atrophic gastritis patients by next-generation sequencing. *J Clin Med*. 2019.V.8,N7.P.e1030. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm8071030>.
13. Imoto I., Oka S., Katsurahara M. et al. *Helicobacter pylori* infection: is there circulating vacuolating cytotoxin A or cytotoxin-associated gene A protein? *Gut Pathog*. 2022. V.14, N.1. P.e43. doi: 10.1186/s13099-022-00519-8.
14. Suharsono H., Wibawa D. N., Muttaqin Z., Agustina K. K. Structure of cytotoxic associated antigen A protein of *Helicobacter pylori* from Bali and Lombok isolates of Indonesia. *Vet World*. 2020. V.1,N.7. P. 1319–1326. doi: 10.14202/vetworld.2020.1319–1326.
15. Doohan D., Rezkitha Y. A., Waskito L. A. et al. *Helicobacter pylori* BabA-SabA Key Roles in the Adherence Phase: The Synergic Mechanism for Successful Colonization and Disease Development. *Toxins (Basel)*. 2021. V.13, N7. P.e 485. doi: 10.3390/toxins13070485.
16. Jolaiya T. F., Fowora M. A., Onyekwere C. et al. Duodenal ulcer promoting gene (DupA), plasticity region genes and sigma factors in *H. pylori* strains from Nigeria. *J Infect Dev Ctries*. 2020. V.14, N.2. P. 162–168. doi: 10.3855/jidc.11746.
17. Hortelano I., Moreno Y., Vesga F. J. et al. Evaluation of different culture media for detection and quantification of *H. pylori* in environmental and clinical samples. *Int Microbiol*. 2020.V. 23. P. 481–487. <https://doi.org/10.1007/s10123-020-00135-z>.
18. Lee J. Y., Kim N. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology. *Ann Transl Med*. 2015.V.3, N1.e10. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.11.03.
19. Fan C. C., Chen C. H., Chou C. et al. A time-saving-modified Giemsa stain is a better diagnostic method of *Helicobacter pylori* infection compared with the rapid urease test. *J Clin Lab Anal*. 2020. V.34, N.4. P.e 23110. doi: 10.1002/jcla.23110.
20. Gisbert J. P., Pajares J. M. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection -- a critical review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004. V.20, N.10. P. 1001–1017. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02203.x.
21. Herbrink P., van Doorn L. J. Serological methods for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and monitoring of eradication therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000. V.19, N.3. P. 164–173. doi: 10.1007/s100960050454.
22. Nares-Cisneros J., Jaramillo-Rodríguez Y., Martínez-Ordaz V. A. et al. Immunochromatographic monoclonal test for detection of *Helicobacter pylori* antigen in stool is useful in children from high-prevalence developing country. *Helicobacter*. 2007. V.12, N.4. P. 354–358. doi: 10.1111/j.1523-5378.2007.00514.x.
23. Sekhar Goud E. S., Kannan R., Rao U. K. et al. Identification of *Helicobacter pylori* in Saliva of Patients with and without Gastritis by Polymerase Chain Reaction. *J Pharm Bioallied Sci*. 2019. V.11, Suppl. P. 523–529. doi: 10.4103/jpbs.JPBS_260_18.
24. Demiray-Gürbüz E., Yılmaz Ö., Olivares A. Z. et al. Rapid identification of *Helicobacter pylori* and assessment of clarithromycin susceptibility from clinical specimens using FISH. *J Pathol Clin Res*. 2016. V. 26,N.3(1). P. 29–37. doi: 10.1002/cjp2.57.
25. Benigno T. D., Ribeiro Junior H. L., Azevedo O. R. et al. Clarithromycin-resistant *H. pylori* primary strains and virulence genotypes in the Northeastern region of Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2022. V.13, N64. P. e47. doi: 10.1590/S1678-9946202264047.
26. Korkmaz H., Kesli R., Karabagli P., Terzi Y. Comparison of the diagnostic accuracy of five different stool antigen tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2013. V.18, N5. P. 384–391. doi: 10.1111/hel.12053.
27. Lage A. P., Godfroid E., Fauconnier A. et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by PCR: comparison with other invasive techniques and detection of *cagA* gene in gastric biopsy specimens. *J Clin Microbiol*. 1995. V.33, N.10. P. 2752–2756. doi: 10.1128/jcm.33.10.2752-2756.1995.
28. Aktepe O. C., Ciftçi I. H., Safak B. et al. Five methods for detection of *Helicobacter pylori* in the Turkish population. *World J Gastroenterol*. 2011. V.17, N 47. P. 5172–5176. doi: 10.3748/wjg.v17
29. Pohl D., Keller P. M., Bordier V., Wagner K. Review of current diagnostic methods and advances in *Helicobacter pylori* diagnostics in the era of next generation sequencing. *World J Gastroenterol*. 2019. V.25, N.32. P. 4629–4660. doi: 10.3748/wjg.v25.i32.4629.

Відомості про авторів:

Кирик Д. Л. — д. м. н., професор, Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, кафедра мікробіології та вірусології, професор кафедри.

E-mail: kyryk@ukr.net

ORCID: 0000-0001-8521-3782

Участь у статті: ідея, керівництво, збирання матеріалу, підготовка чорного варіанту, редагування.

Нікольська О. І. — к. м. н., доцент, Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, кафедра мікробіології та вірусології, доцент кафедри.

E-mail: elenanikolska@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3797-5237

Участь у статті: підготовка чорного варіанту, редагування.

Брудько А. П. — асистент, Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, кафедра мікробіології та вірусології, асистент кафедри.

E-mail: vual@ukr.net

Участь у статті: збирання матеріалу, підготовка чорного варіанту, редагування.

Єркін О. К. — асистент, Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, кафедра мікробіології та вірусології, асистент кафедри.

E-mail: alex.yerkin@gmail.com

Участь у статті: збирання матеріалу, підготовка чорного варіанту, редагування.

Information about the authors:

Kyryk D. L. — Doctor of medical science, professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Department of Microbiology and Virology, professor of the department.

E-mail: kyryk@ukr.net

ORCID: 0000-0001-8521-3782

Contribution to the article: idea, guidance, collection of material, drafting, editing.

Nicolska O. I. — candidate of medical science, associate professor. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Department of Microbiology and Virology, associate professor of the department.

E-mail: elenanikolska@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3797-5237

Contribution to the article: drafting, editing.

Brudko A. P. — assistant, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Department of Microbiology and Virology, assistant of the department.

E-mail: vual@ukr.net

Contribution to the article: collection of material, preparation of the draft, editing.

Yerkin O. K. — assistant, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Department of Microbiology and Virology, assistant of the department.

E-mail: alex.yerkin@gmail.com

Contribution to the article: collection of material, preparation of the draft, editing.

Науковий підхід до лікування та профілактики гострих респіраторних вірусних інфекцій¹

ПРЯМА ПРОТИВІРУСНА ДІЯ ПРОТИ ВІРУСІВ ГРВІ, У ТОМУ ЧИСЛІ ГРИПУ ТА SARS-COV-2^{1,2,5,6}



ЛИШЕ ДВІЧІ НА ДОБУ

З ПЕРШОГО ДНЯ ЖИТТЯ

ЗМЕНШУЄ ІНТОКСИКАЦІЮ^{3,4}

ПРИСКОРЮЄ ОДУЖАННЯ^{3,4}

ПОЛЕГШУЄ ПЕРЕБІГ³



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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

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

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

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

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

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

Склад: 1 мл сиропу містить: 0,02 мл рідкого екстракту Протефлазид, отриманого із суміші трав (1:1) Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та Війника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.) (розчинник екстракції – етанол 96%), що еквівалентно не менше 0,0035 мг флавоноїдів у перерахунку на рутин; допоміжні речовини: пропіленгліколь, етанол 96%, сорбіт (Е 420), метилпарабен (Е 218), пропілпарабен (Е 216), натрію сульфід (Е 221), вода очищена. **Код АТХ J05A X. Код АТХ L03A X. Спосіб застосування та дози.** Сироп слід дозувати за допомогою дозуючої ємності та приймати перорально за 20-30 хвилин до їди. Дози та тривалість лікування залежать від характеру захворювання та віку пацієнта. Для лікування грипу та ГРВІ (при неускладненому перебігу захворювання) сироп застосовувати протягом 5 днів. Для профілактики грипу та ГРВІ сироп застосовувати протягом від 1 до 4 тижнів в дозі, яка складає половину лікувальної дози. У разі виникнення бактеріальних ускладнень грипу та інших ГРВІ з метою нормалізації показників імунної системи сироп можна застосовувати протягом 4 тижнів і довше. **Діти.** ФлавоВір® застосовувати дітям від народження. **Показання. Етіотропне лікування та профілактика ГРВІ; етіотропне лікування та профілактика грипу, у тому числі спричиненому вірусами пандемічних штамів. Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки у стадії загострення. Аутоімунні захворювання. **Побічні реакції. Алергічні реакції:** в осіб із підвищеною чутливістю можуть мати місце реакції гіперчутливості. Можуть виникати алергічні реакції, включаючи висипання, свербіж, набряк шкіри, кропив'янку, гіперемію шкіри. **З боку травної системи:** спостерігаються випадки шлунково-кишкових розладів – біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея (при наявності даних симптомів необхідно приймати сироп через 1,5-2 години після їди). У пацієнтів з хронічним гастродуоденітом можливе загострення гастродуоденіту, виникнення гастроєзофагеального рефлюксу (рефлюкс-езофагіту). **Загальні розлади:** можливе транзиторне підвищення температури тіла до 38 °C на 3-10-й день терапії препаратом, головний біль. У разі виникнення будь-яких небажаних реакцій необхідно звертатися за консультацією до лікаря.

1. Рибалко С. Л. Вивчення механізмів дії біологічно активних речовин лікувальної субстанції Протефлазиду, 2010 р.
2. Рибалко С. Л. Про доклінічне вивчення нових (лікувальних) форм Протефлазиду на моделях вірусу грипу, 2006 р.
3. Знаменська Т. К., Воробйова О. В. Сучасні аспекти профілактики та лікування грипу та ГРВІ у дітей // *Современная педиатрия* 6(86)/2017.
4. Токарчук Н. І. Використання Імунофлазиду для профілактики та лікування грипу і ГРВІ у дітей під час сезонного підвищення захворюваності / Токарчук Н. І., Старинець Л. С. // *Современная педиатрия* 1/2012.
5. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. Направ впровадження: віруси та вірусні інфекції. Антивірусна активність флавоноїдного препарату Протефлазид® // *Укрмедпатентінформ*, №80-2021. - 4 стр. 6. PubMed // *Protelazid® effectiveness for prevention and treatment of acute viral respiratory infections in the conditions of COVID-19* // pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34464364//2021.
7. Інструкція для медичного застосування препарату ФЛАВОВІР® зі змінами №1922 від 10.09.2021.

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

ТОВ «Науково-виробнича компанія «Екофарм»
Україна, 03045, м. Київ, вул. Набережно-Корчуматська, 136-Б
Тел/факс: +380 (44) 594 05 96
office@ecopharm.ua www.ecopharm.ua

Заявник (виробник). ТОВ «НВК «Екофарм».
Адреса виробничих потужностей.
Україна, 30070, Хмельницька обл., с. Улашанівка, вул. Шевченка, 116.

flavovir.ua





MyHeal

ПРОГРАМА ЗДОРОВОГО ЖИТТЯ ДЛЯ ЛІКАРІВ І ПАЦІЄНТІВ

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

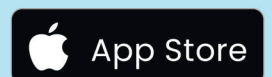
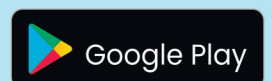
Система об'єднує весь сучасний інструментарій для ефективної роботи сімейного лікаря або клініки.

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

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



Повнофункціональний
мобільний додаток



<https://myheal.com.ua>