

Головний редактор  
В.І. Задорожна

Шеф-редактор  
А.М. Новик

**РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:**

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

**РЕДАКЦІЙНА РАДА:**

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

# Превентивна медицина. Теорія і практика

Науково-практичний журнал

Видається щоквартально

№1 (1) / 2023 р.

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

**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 27.12.2022 року, Протокол № 8

Макет, комп'ютерна верстка:  
В. Сігнатулін, А. Юрченко

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

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

Онлайн-версія  
moniheal.com  
duieih.kiev.ua

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

# Зміст Contents

- 4 В.І. Задорожна, В.Р. Шагінян, Т.А. Сергєєва  
*Мавпяча віспа: нові аспекти нинішнього спалаху*  
V.I. Zadorozhna, V.R. Shaginian, T.A. Sergeyeva  
*Monkeypox: new aspects of an ongoing outbreak*
- 16 В.І. Задорожна, В.Р. Шагінян, Т.А. Сергєєва, Н.П. Винник  
*Розвиток епідемічного процесу COVID-19 в Україні*  
V.I. Zadorozhna, V.R. Shaginian, T.A. Sergeyeva, N.P. Vynnyk  
*Development of the epidemic process of COVID-19 in Ukraine*
- 24 Н.О. Виноград  
*Протиепідемічний захист населення і території у період активної фази російсько-української війни у 2022 році*  
N.O. Vynograd  
*Anti-epidemic protection of the population and territory during the active phase of the russian-ukrainian war in 2022*
- 28 Н.В. Медведовська, Н.О. Артамонова, Л.М. Овсяннікова  
*Сучасні світові тенденції розвитку профілактичної медицини: наукометричний аналіз*  
N.V. Medvedovska, N.O. Artamonova, L.M. Ovsyannikova  
*Current global trends in the development of preventive medicine: a scientific analysis*
- 33 В.А. Понятовський, В.П. Ширококов, В.В. Бобир, А.В. Харіна  
*Бактеріофаги як можливий напрям боротьби з антибіотикорезистентними штамми мікроорганізмів*  
V.A. Poniatovskiy, V.P. Shyrobokov, V.V. Bobyr, A.V. Kharina  
*Bacteriophages as a possible direction of fighting antibiotic-resistant strains of microorganisms*
- 38 В.І. Трихліб, А.О. Вітомська-Мельник, А.Б. Щур, Ю.В. Мамонтова  
*Клініко-лабораторні прояви пневмонії у поранених під час війни в Україні у 2022 році*  
V.I. Trichlib, A.O. Vitomska-Melnyk, A.B. Shchur, Yu.V. Mamontova  
*Clinical and laboratory manifestations of pneumonia in the wounded during the war in Ukraine in 2022*
- 46 Л.В. Кузнєцова  
*Протефлазид – ефективний лікарський засіб у боротьбі з вірусними захворюваннями*  
L.V. Kuznetsova  
*Proteflazid is an effective drug against viral diseases*
- 50 О.П. Мінцер, А.М. Новик  
*І знову про парадигму «Здоров'я здорових людей»*  
O.P. Mintser, A.M. Novyk  
*And again, about the paradigm «Health of healthy people»*

Статті затверджені на Вченій раді ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» 27.12.2022 року

ISSN 2566-6282 (print) ISSN 2776-6290 (online)

# Боротися не з хворобою, а за здоров'я кожної людини і здорове суспільство загалом

**Ш**ановні колеги! Нам дуже приємно запросити вас ознайомитися з першим примірником нового журналу «Превентивна медицина. Теорія і практика». Сподіваємося, що ви станете нашими постійними читачами. Ми започатковуємо це видання в дуже складні для України часи, коли ще не встигла вщухнути пандемія COVID-19, а вже насулося нове безпрецедентне за своїми масштабами і наслідками лихо – війна... Страшна війна, що змінює хід історії, перевертає свідомість людства, руйнує плани, забирає мрії та життя, супроводжується горем, травмами і безліччю хвороб: інфекційних, соматичних, психічних.

Наш Інститут (ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України») був заснований ще в 1896 році. За 126 років свого існування він пройшов довгий шлях через дві світові війни і безліч епідемій, науково обґрунтовуючи та впроваджуючи заходи протидії інфекційним хворобам, зокрема і вакцинопрофілактику. Серед основних напрямів роботи Інституту профілактична медицина займала провідне місце. І це не дивно, адже якщо інфекційну хворобу не попередити, то один випадок може перерости в спалах, потім епідемію і навіть пандемію. Кожна інфекція має свої особливості, а від них залежить, на які складові епідемічного процесу варто спрямовувати протиепідемічні та профілактичні заходи. Яскравим прикладом поєднання науки і практики є безпосередня участь Інституту в науковому обґрунтуванні, розробці та реалізації нормативних документів і Плану основних заходів, спрямованих на ліквідацію поліомієліту в Україні. За результатами проведеної роботи, територія України у складі Європейського регіону ВООЗ була сертифікована як вільна від поліомієліту. Те саме стосується впровадження в Україні інактивованої поліомієлітної вакцини, що дозволило запобігти випадкам вакциноасоційованого паралітичного поліомієліту, інноваційних комбінованих вакцин проти низки дитячих інфекцій тощо. Ще раніше за участю Інституту вдалось ліквідувати натуральну віспу, що дозволило зберегти на майбутнє незліченну кількість людських життів.

Хоча результати превентивних заходів найбільш масштабно і звично для сприйняття простежуються на прикладі інфекційних хвороб, де навіть легше поррахувати економічний ефект, цей підхід стосується



фактично всіх відомих хвороб, як окремо за нозологією, так і за органами та системами, які вражаються. Усі ми знаємо слова давньогрецького цілителя, лікаря та філософа Пппократа, який ще за 400 років до н.е. наголошував на тому, що хворобу легше попередити, ніж лікувати. Теперішнє суспільство повинно боротися не з хворобою, а за здоров'я кожної людини і здорове суспільство загалом. Сучасна медицина має для цього всі можливості. За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я: «Здоров'ям є стан повного фізичного, душевного і соціального добробуту, а не лише відсутність хвороб та фізичних вад».

Багато років поспіль Інститут видавав журнал «Профілактична медицина», який охоплював усі напрями інфектології та був популярним серед лікарів-інфекціоністів, епідеміологів, мікробіологів, вірусологів, імунологів. Формат журналу «Превентивна медицина. Теорія і практика» передбачає його багатопрофільну медичну спрямованість, де будуть обговорюватися питання, цікаві не тільки науковцям, але й, і це головне, лікарям первинної ланки медичної допомоги, зокрема сімейним лікарям, діяльність яких спрямована як на пацієнта, тобто людину із симптомами хвороби, так і на потенційно здорових людей з метою, щоб вони не ставали пацієнтами. Водночас у журналі будуть висвітлюватися актуальні наукові проблеми, буде надаватися інформація про найновіші наукові досягнення в галузі медицини в Україні та у світі, про емерджентні інфекційні хвороби і пов'язані з ними ризики. Ми запрошуємо читачів приєднуватися до написання статей, в яких ви зможете поділитися власним практичним досвідом або результатами наукових досліджень.

Сподіваємося на довгу і плідну співпрацю.

**Головний редактор,**  
доктор медичних наук, професор,  
член-кореспондент НАМН України  
**Вікторія ЗАДОРЖНА**



## Система охорони здоров'я вимагає зміни акцентів

часній комплексній медицині та практиці переважно вакцинацією.

Сучасні методи діагностики на базі революційних наукових досягнень в галузі молекулярної генетики і біології, біоінженерії та новітніх ІТ-технологій не стільки дозволяють, скільки вимагають від медицини терміново впровадити їх у медичну практику. Мета – змінити акцент в системі охорони здоров'я з клінічної (високотравматичної та фінансово затратної) медицини на превентивну, або таку, що зберігає здоров'я людини.

Реально індустрія здоров'я, якщо прийняти таку державну програму, на основі розумного впровадження в сучасну медичну практику технологій превентивної медицини, може отримати високі позитивні результати.

Наприклад, смертність в Україні в 2021 р. склала 714 263 особи. Тільки дві нозології – хвороби системи кровообігу (ішемічна хвороба серця та цереброваскулярні хвороби – 383 341 випадок (53,6%)) та онкологічні захворювання (73 683 випадки (10,32%)) забрали життя у 457 024 осіб (64%). До таких тяжких наслідків був дуже довгий шлях, на різних етапах якого можна було б припинити розвиток цих захворювань.

Із застосуванням новітніх досліджень молекулярної генетики з'явилась можливість не тільки припинити розвиток важкого захворювання, але й спрогнозувати його заздалегідь.

На сьогодні практично не існує невиліковних захворювань, але ціна лікування (не симптоматики, а причини) стала для переважної більшості пацієнтів непосильною.

То що нам робити?

Українській медичній спільноті разом із членами сімей – потенційним пацієнтам, яким сьогодні не доступні новітні лікарські засоби і медичні технології – потрібно терміново зробити суттєвий дрейф в бік превентивної медицини та реалізувати нову парадигму (модель) раціональної попереджувальної медицини. Ця медицина в науковому світі має назву 4П парадигми (Постійний прогноз – моніторинг стану здоров'я, Профілактика – виявлення порушень стану здоров'я, Персональність – оцінки стану здоров'я, Партнерство – пацієнта і сімейного лікаря).

Смертність 64% від нозологій, які діагностуються за багато років до появи тяжких наслідків, – це 457 024 особи, які могли б жити. Для суттєвого зменшення летальності від серцево-судинних захворювань та онкології необхідно забезпечити постійний моніторинг (прогноз) цих захворювань кожному громадянину України, а в разі потреби – профілактику (коригування відхилень показників стану здоров'я до їх референтних значень). Все це може виконати пацієнт під керівництвом та спостереженням сімейного лікаря на основі наукових практик превентивної медицини та ІТ-технологій.

**Ж**иттєвий досвід та спостереження за близькими і знайомими сформували в мене стійке відчуття: щось в організації вітчизняної системи охорони здоров'я не відповідає місії призначення – охороняти наше здоров'я. За всіма ознаками вона є не системою охорони здоров'я, а, м'яко кажучи, системою боротьби з тяжкими, хронічними хворобами.

У певний момент система охорони здоров'я України зробила дрейф з превентивної медицини у бік клінічної, що, звичайно, не дало позитивного результату, оскільки концентрація зусиль на спасінні потопаючих, а не на навчанні їх плавати, не зменшує кількості топельників, а навпаки збільшує.

Тому наша охорона здоров'я поступово перетворилась на систему боротьби з тяжкими хворобами, які можна було б не допустити при використанні профілактичних практик превентивної медицини й створити реальну систему охорони здоров'я здорової, а не хворої людини.

Система охорони здоров'я має дві основні складові: превентивну (профілактичну) медицину і клінічну медицину.

Що саме являють собою превентивна і профілактична медицина? Багато медичних працівників вважають ці назви рівноцінними. Однак це не зовсім так.

Головною відмінністю превентивної медицини від профілактичної є спосіб вирішення поставленого завдання.

Профілактика – це стандартний набір базових медичних практик без урахування персональних особливостей здоров'я конкретної людини (на кшталт середньої температури по палаті).

Превентивна медицина націлена на покращення і розширення резервів організму заради продовження повноцінного та якісного життя конкретної людини.

Збереження здоров'я можливо за рахунок раннього виявлення і своєчасної корекції дисбалансів в організмі, які в майбутньому можуть призвести до різних складних небезпечних для життя і здоров'я людини захворювань, патологій або ускладнень.

На мою думку, профілактична медицина повністю вичерпала свої можливості, тому і представлена в су-

**Шеф-редактор,**  
президент компанії «Екофарм»  
**Анатолій НОВИК**

# МАВПЯЧА ВІСПА: НОВІ АСПЕКТИ НИНІШНЬОГО СПАЛАХУ

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

Спалах мавпячої віспи (MPX), пов'язаний з вірусом MPX (MPXV) класу IIb, що розпочався в кінці квітня 2022 р., поширюється світом. За пів року (травень–жовтень 2022 р.) до епідемічного процесу вже залучилися 102 неендемичні країни, в яких зареєстровано близько 76 тис. випадків. Спостерігається стійка передача вірусу від людини до людини (раніше – не > 5 передач), що свідчить про процес його адаптації до людської популяції, який продовжується. Розвивається формування нової паразитарної системи, в якій людина стає головним видовим хазяїном збудника. За масштабами і швидкістю поширення спалах переходить в епідемію з потенціалом до пандемії. Епідемічні особливості MPX під час теперішнього спалаху (механізми та шляхи передачі збудника, групи ризику, віковий розподіл, летальність) відрізняються від тих, що спостерігалися на ендемічних територіях. Основною групою ризику є чоловіки, що мають секс із чоловіками. Однак MPX може реєструватися серед будь-яких груп населення, незалежно від віку, статі, сексуальної орієнтації. ВІЛ-інфекція може сприяти більш важкому перебігу MPX, а супутні інфекції, що передаються статевим шляхом, можуть викликати атипичну клінічну картину захворювання. Багато випадків не мають класичної клінічної картини. Може бути відсутня етапність захворювання, виявлятися лише одне або кілька уражень в генітальній або періанальній зонах, які прогресують асинхронно і не поширюються далі тощо. З огляду на це, має бути настороженість не тільки лікарів-інфекціоністів, сімейних лікарів, але й лікарів іншого профілю, до яких пацієнт із MPX може звернутися відповідно до локалізації уражень та основної симптоматики.

У вересні 2022 р. ВООЗ було суттєво змінено визначення випадку MPX (підозрілий, ймовірний, підтверджений, скасований) та сформульовано нову дефініцію контактної особи з урахуванням тих клініко-епідеміологічних особливостей, які характерні для теперішнього спалаху.

ДНК MPXV, зокрема й з низьким значенням циклу ампліфікації (Ct), дослідники виявляють у слині, назофарингіальних, ректальних змивах, шкірних ураженнях, області ануса і геніталій, крові, сечі, спермі. Все частіше надходять повідомлення про виявлення вірусу в спермі. Хоча це питання потребує подальших досліджень, з'являється все більше аргументів про існування статевого шляху передачі вірусу, який викликав теперішній спалах.

Офіційна статистика випадків MPX є значно заниженою. Цьому сприяє недосконалість епідеміологічного нагляду за MPX, стигматизує ставлення в деяких країнах до груп ризику, низька обізнаність медичного персоналу та населення. Зазначене в помітній мірі стосується й України. Тут ще додаються проблеми, пов'язані з широкомасштабними військовими діями.

Серед дослідників обговорюється питання використання результатів дослідження вірусного навантаження у стічній воді (число копій ДНК MPXV на 1 мл) в епідеміологічному нагляді за MPX для підвищення його ефективності.

**Ключові слова:** мавпяча віспа, вірус мавпячої віспи, епідеміологічний нагляд, клініко-епідеміологічні особливості, реєстрована інфекція.

V.I. Zadorozhna, V.R. Shaginyan, T.A. Sergeeva

## MONKEYPOX: NEW ASPECTS OF THE ONGOING OUTBREAK

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

The monkeypox outbreak (MPX) associated with the MPX virus (MPXV) clade IIb, which began in late April 2022, is spreading around the world. For six months (May–October 2022), 102 non-endemic countries have already been involved in the epidemic process, in which about 76 thousand cases have been registered. There is a steady transmission of the virus from person to person (previously – not > 5 transmissions), which indicates the ongoing process of its adaptation to the human population. The formation of a new parasitic system continues, in which man becomes the leading species host of the pathogen. In terms of scale and speed of spread, the outbreak turns into an epidemic with the potential for a pandemic. The epidemic features of this MRC outbreak (mechanisms and routes of pathogen transmission, risk groups, age distribution, mortality) differ from those observed in endemic areas. The main risk group are men who have sex with men. However, MPX can be registered among any population groups, regardless of age, gender, sexual orientation. HIV infection may contribute to a more severe course of MRC, and co-infection and sexually transmitted infections may cause an atypical clinical picture of the disease. Many cases do not have a classic clinical picture. There may be no staging of the disease, there may be only one or a few lesions in the genital or perianal areas that progress asynchronously and do not spread further, etc. From this point of view, vigilance should be not only on the part of infectious disease doctors, family doctors, but also other doctors, to whom a patient with MRC can turn, depending on the location of the lesions and the leading symptoms. In September 2022, WHO significantly changed the case definition of MRS (suspected, probable, confirmed, canceled)

and contact. Those clinical and epidemiological features that are characteristic of the current outbreak were taken into account. DNA of MPXV, including those with a low amplification cycle (Ct), is found in saliva, nasopharyngeal, rectal washings, skin lesions, anus and genitals, blood, urine, and semen. There are more and more reports of virus detection in semen. While this issue requires further research, there is growing evidence that there is a sexual route for the virus that caused the current outbreak. The official statistics of MRC cases are significantly underestimated. This is facilitated by the imperfection of MRC epidemiological surveillance, the stigmatized attitude towards risk groups in some countries, and low awareness of medical personnel and the public. Here it is still necessary to take into account the problems associated with large-scale military operations. Among researchers, the question of using the results of the study of viral load in wastewater (the number of copies of MPXV DNA per ml) to improve the effectiveness of MPX surveillance is being discussed.

**Key words:** monkeypox, monkeypox virus, epidemiological surveillance, clinical and epidemiological features, re-emergent infection.

Спалах мавпячої віспи (MPX), що розпочався у квітні 2022 р., стрімко поширюється світом. Із кожним днем зростає зареєстрована кількість випадків цієї інфекції, а кількість країн, для яких ця хвороба не була історично ендемічною, перевищила 100. Зокрема, на 22 серпня 2022 р. було повідомлено про 42 954 випадки у 95 країнах світу, серед яких 88 – країни, які історично не відносилися до ендемічних, і в яких кількість випадків на цю дату становила 42 567.

А вже на 27 жовтня 2022 р. ці показники відповідно становили 76 713 випадків, 109 країн, 75 822 випадки та 102 країни [1]. Тільки 891 із загальної кількості випадків було зареєстровано в 7 ендемічних країнах. Також треба враховувати, що офіційні дані є значно нижчими фактичних, оскільки епідеміологічний нагляд і можливість ідентифікувати збудника MPX у багатьох країнах ще не налагоджені.

Зазначене свідчить про той факт, що почалася активна передача вірусу мавпячої віспи (MPXV) від людини до людини і подальша його адаптація до людської популяції. Стає зрозуміло, що ця інфекція починає набувати нових ознак, відмінних від відомої з 1970 р. зоонозної хвороби MPX, коли було зареєстровано її перший випадок у людини. На жаль, не тільки населення, але і вчені поки що до кінця не розуміють наслідків цієї

відомої нам вже понад 50 років інфекції, яка почала показувати «нове обличчя».

Враховуючи появу нової біологічної загрози, **метою роботи** було проаналізувати епідеміологічні, вірусологічні та клінічні особливості MPX як реемерджентної інфекції в процесі формування нової паразитарної системи.

У нашій попередній роботі більш детально висвітлено вірусологічні та епідеміологічні особливості MPX в історичному аспекті та на початку поширення теперішнього спалаху [2]. У цій статті, яка є продовженням попередньої, історію MPX представлено настільки, щоб можна було простежити динаміку епідемічного процесу цієї інфекції. Більший акцент було зроблено на сучасній епідемічній ситуації з урахуванням тих наукових даних, які швидко накопичуються, а їх аналіз дозволяє науково обґрунтовано оцінювати ситуацію та робити певні прогнози. Викладену в нашій попередній статті інформацію ми намагалися не повторювати. Також надзвичайно актуальною є нещодавно опублікована оглядова стаття наших колег [3].

**Історія MPX як ендемічної зоонозної інфекції.** Протягом понад 40 років від реєстрації першого випадку мала місце спорадична передача MPXV від тварин до людини, яка не супроводжувалася по-

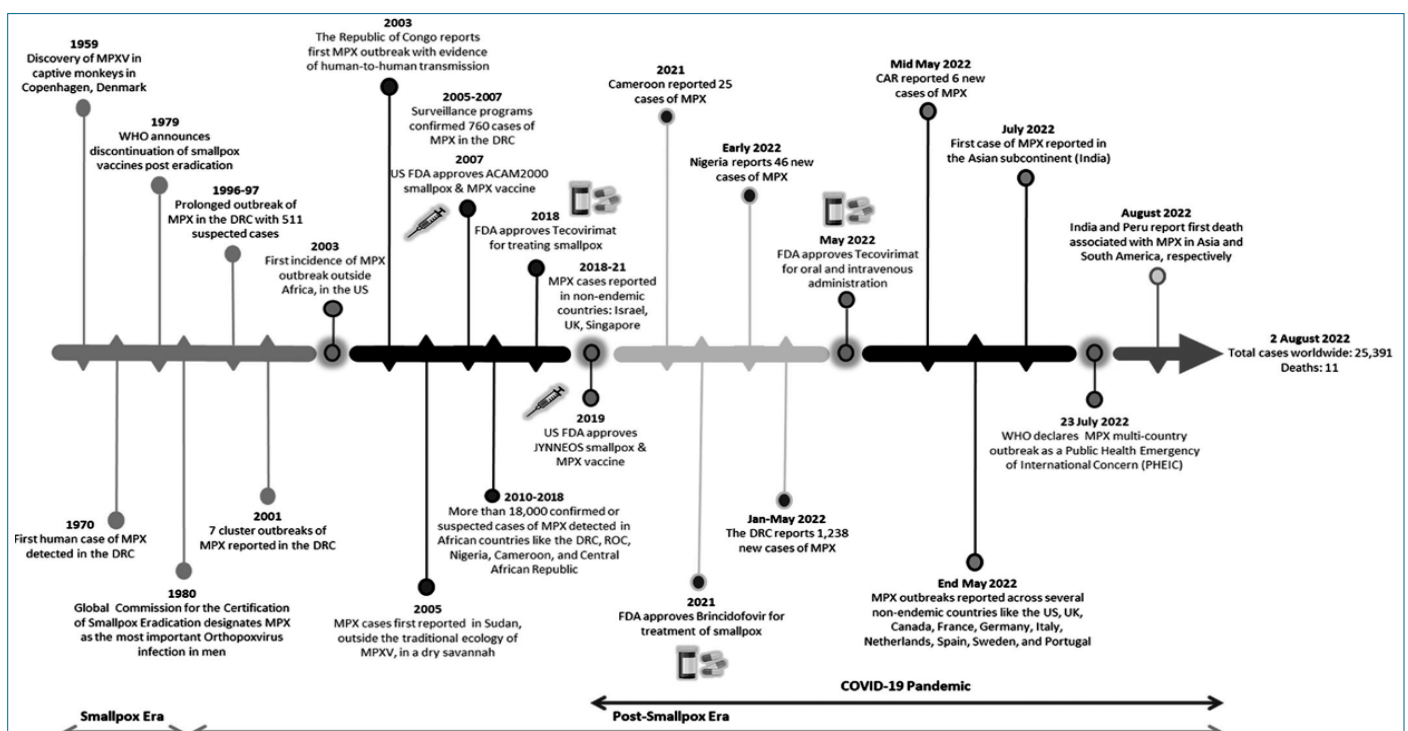


Рис. 1. Основні історичні дані щодо MPX [4].

дальшою тривалою передачею від людини до людини. І фактично до 2003 р. МРХ, як хвороба людини, не виходила за межі Африки. Схематично хронологію поширення цієї хвороби в історичному плані та пов'язані з нею події надано на рисунку 1 з урахуванням періодів боротьби з натуральною віспою та пандемії COVID-19 [4].

За результатами молекулярно-епідеміологічних досліджень було відомо про 2 клади МРХV – централь-ноафриканську (басейну Конго) та західноафриканську. Вони значно відрізнялися за рівнем вірулентності, що підтверджено як епідеміологічними спостереженнями, так і експериментально.

На моделях мавп *synomolgus* було показано відмінність у вірулентності 2 ізолятів вірусу (штам МРХV-ZAI-V79 – басейну Конго та штам МРХV-COP-58 – Західної Африки). Відмінності, які були отримані при секвенуванні цих вірусів, дозволили припустити, що з підвищеною вірулентністю пов'язані гени D10L, D14L, B10R, B14R та B19R, серед яких D14L визначено як провідного кандидата вірулентності [5].

Протягом 1970 – 25 лютого 2018 рр. у 9 країнах Африки (Габон, Ліберія, Камерун, Кот-д'Івуар, Нігерія, Республіка Конго, Судан, Сьєрра Леоне, ЦАР) було зареєстровано 273 випадки МРХ [6]. Водночас, починаючи з 2005 р., у Демократичній республіці Конго (ДРК) щороку траплялося понад 1 000 підозрілих випадків. Спалах у Нігерії в 2017–2018 рр. (122 випадки) був несподіваним і став підтвердженням зростання активності циркуляції МРХV у Західній Африці, для якої раніше ризик МРХ вважався низьким [7]. При цьому частка вторинних випадків (передача від людини до людини) зросла до 30%. Для спалахів у басейні річки Конго було характерне їх самозатухання з репродуктивним числом менше одиниці [8].

Багато років продовжується дискусія щодо визначення природного резервуару МРХV, оскільки, не дивлячись на назву хвороби, мавпи не є єдиними і головними природними хазяями цього вірусу.

Незвичайним виявився спалах у США у 2003 р., коли в 6 штатах країни захворіла 81 людина, а передачі від людини до людини зареєстровано не було. Джерелом збудника інфекції стали лугові собачки (гризуни), що були отримані від дистриб'ютора тварин, і які інфікувалися від гризунів, завезених із Гани [9]. Представники трьох африканських родів гризунів (*Cricetomys*, *Graphiurus*, *Funisciurus*), завезених із Гани, виявилися інфікованими МРХV. Лугових собачок (*Synomys ludovicianus*), які від них інфікувалися і стали джерелом збудника інфекції для людей, у подальшому почали використовувати при експериментальних дослідженнях як тварин для відтворення МРХ. В експерименті була доведена можливість інфікування обома класами МРХV гамбійських хом'якових щурів (*Cricetomys gambianus*) із відтворенням захворювання і тривалістю визначення вірусу до 56 днів після зараження. Зроблено припущення, що ці тварини можуть брати участь у підтримці циркуляції МРХV у популяціях диких ссавців [10, 11]. Схожі дані були отримані й в іншому дослідженні, де показано можливість відтворення інфекції як при внутрішньошкірному введенні вірусу, так і при інтраназальному. У першому варіанті розвивалася клініка МРХ, у другому був субклінічний перебіг. Незалежно від шляху введення вірусу, у всіх тварин

вірус визначали в порожнині рота і носа. Також спостерігалася його репродукція в шкірі, яка не супроводжувалася візуальними проявами. Такі результати дозволили авторам зробити висновок про те, що ці тварини можуть відігравати важливу роль у передачі вірусу людям, оскільки на них полюють для споживання, і можливо, що інфіковані гамбійські хом'якові щури виділяють МРХV без прояву явних клінічних ознак [12]. В африканських мотузяних білок при експериментальному інфікуванні також спостерігалися клінічні прояви МРХ, що разом із позитивними даними серологічного моніторингу в Центральній Африці свідчить про їх роль як природного джерела збудника [13].

Відповідно до тієї чи іншої епідемічної ситуації, яка, головним чином, визначалася вірулентністю та трансмісивністю збудника, періодично змінювалося ставлення до МРХV як потенційного біотерористичного агента [8]. Певні застереження з цього приводу виникли у 1996–1997 рр. під час спалаху в ДРК, але невдовзі були спростовані. У 2008 р. J.R. Weaver та S. N. Isaacs підкреслили необхідність детального молекулярно-генетичного дослідження МРХV, зокрема обох його класів, у порівнянні з іншими поксвірусами, щоб розуміти зв'язок певних генів з вірулентністю вірусу. Підкреслювалося, що МРХV є важливим новим патогеном, який, відповідно до серологічних досліджень в Африці, може бути причиною більшої кількості випадків інфекції, ніж передбачалося, і якщо вірулентний штам буде занесений у середовище, де люди не мають імунітету до ортопоксвірусів, це може призвести до епідемії [14].

У листопаді 2017 р. Centers for Disease Control and Prevention (CDC, США) організували неофіційну консультацію щодо МРХ із дослідниками, партнерами в галузі охорони здоров'я, міністрами охорони здоров'я, експертами з проблеми МРХ у зв'язку зі зростанням кількості випадків МРХ серед людей в деяких центрально- та західноафриканських країнах і розширенням кількості ендемічних країн. Наголошувалося на необхідності усунення прогалин в епідеміології МРХ, екології вірусу, діагностиці, лікуванні, профілактиці та контролі МРХ [6].

Під час спалаху в Нігерії в 2017–2018 рр., який поширився на 17 штатів цієї країни, було зареєстровано 122 випадки МРХ (69% припадало на чоловіків), віковий спектр захворілих був широким (2–50 років, середній вік – 29 років), зареєстровано 7 померлих (летальність – 6%). Спочатку інфікування відбувалося від тварин, згодом – від людини до людини, у тому числі було відмічено внутрішньолікарняну передачу збудника і занесення у тюремний заклад, що було підтверджено на основі геномного аналізу вірусу та наявності багаторазового його занесення [15]. Це змусило знову повернутися до цього вірусу як потенційної біологічної загрози. З часом траплялися продовження спалаху в Нігерії та початок низки завізних випадків в Азію, Європу та США. Також із року в рік продовжувала зростати захворюваність на МРХ у ДРК, сягнувши в 2020 р. 6 200 випадків. Спорадичні спалахи реєструвалися в Камеруні та ЦАР [16–18].

**Етіологічний агент теперішнього спалаху та деякі його характеристики.** МРХV належить до роду *Orthopoxvirus* родини *Poxviridae*. Це ДНК-місткий вірус, діаметр якого дорівнює 200–400 нм та який має ліпопротеїнову оболонку. Лінійна 2-ланцюгова ДНК скла-

дається з 197 тис. нуклеотидних послідовностей. Геном вірусу містить більшість генів, необхідних для молекулярних процесів, таких як реплікація ДНК, транскрипція та збірка віріону. Однак він повністю залежить від рибосоми хазяїна для трансляції мРНК вірусу. Реплікація вірусу відбувається в цитоплазмі клітин. MPXV існує в 2 інфекційних формах: внутрішній зрілий вірус (IMV – internal mature virus) і вірус із зовнішньою оболонкою (EMV – external enveloped virus). IMV позбавлені зовнішньої оболонки, отриманої від хазяїна, і мають численні поверхневі білки, які відіграють вирішальну роль у вході в клітину, злитті та подальшому патогенезі. EEV структурно подібні IMV, але мають зовнішню оболонку (рис. 2.) [4].

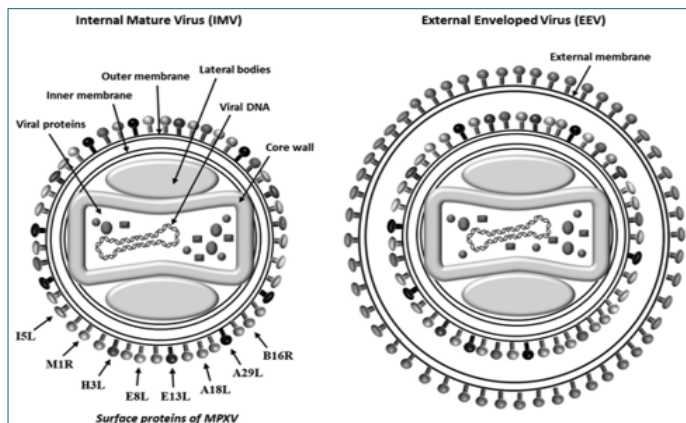


Рис. 2. Структура MPXV. Дві інфекційні форми MPXV: внутрішній зрілий вірус (IMV) і вірус із зовнішньою оболонкою (EMV) [4].

На тлі теперішнього спалаху, який значно відрізняється за клініко-епідеміологічними характеристиками від попередніх, а його етіологічний агент є генетичним відгалуженням від західноафриканської клади, запропоновано внести деякі зміни до класифікації MPXV. А саме виділити три монофілетичні клади – клادا 1 (віруси Центральної Африки, або басейну річки Конго), клادا 2 (західноафриканська: віруси, що визначалися в різних країнах в 1970–2017 рр.), клادا 3 (західноафриканська: віруси 2017–2022 рр.). Відповідно позначити клади як I, IIa та IIb, де клادا I відповідає «кладі басейну річки Конго», тоді як клади IIa та IIb відповідають «західноафриканській кладі». Спалах 2022 р. був викликаний вірусами нової останньої клади (3, або IIb), який запропоновано позначати як hMPXV з урахуванням нещодавно класифікованих ліній: A.1, A.1.1, A.2 та B.1 [19, 20].

**Клініко-епідеміологічна характеристика теперішнього спалаху.** У вересні 2022 року ВООЗ було суттєво змінено визначення випадку MPX (підозрілий, ймовірний, підтверджений, скасований) та сформульовано нову дефініцію контактної особи. Було ураховано ті клініко-епідеміологічні особливості, що характерні для теперішнього спалаху [21]. Для лабораторного підтвердження випадку рекомендовано застосовувати ПЛР, яка може бути загальною для ОРХВ або специфічною для MPXV (бажано). На додаток до ПЛР може проводитися секвенування. Країни мають обмінюватися даними генетичних послідовностей MPXV у доступних і загальнодоступних базах даних [22]. Це є важливо і для моніторингу можливих молекулярно-генетичних змін, і для молекулярно-епідемі-

ологічного аналізу, який дозволяє простежити зв'язки між випадками навіть при відсутності епідемічного анамнезу.

Зараз все частіше описуються як перші випадки виявлення MPX у тій чи іншій країні, на прикладі яких можна опосередковано оцінити їх готовність до нової біоагрози з урахуванням клінічної настороженості та спроможності клінічної бази, так і окремі клінічні випадки або групи випадків, за якими можна оцінити клінічні особливості MPX та попередньо визначити основні тенденції щодо її епідеміологічної характеристики.

В Індії перші випадки MPX були виявлені у двох осіб, які повернулися з ОАЕ. MPXV був виявлений у зразках із рото-, носоглотки, сечі, висипів, які були відібрані на 9-й день захворювання. За даними секвенування повного геному, віруси мали спорідненість на 99,91% і 99,96% відповідно зі штамом вірусу MPXV\_USA\_2022\_FL001 та належали до лінії A.2 hMPXV-1A клади 3. Такі дані опосередковано свідчать про поширення цієї генетичної лінії MPXV і в ОАЕ [20]. Привертає увагу той факт, що до цього про визначення вірусів згаданої генетичної лінії у 2022 р. повідомлялося в США (у двох пацієнтів), які мали спорідненість із вірусом від пацієнта при завізному випадку із Нігерії в Техас у 2021 р. [23, 24]. Однак обмежені епідеміологічні дані поки що не дозволяють повноцінно простежити передачу збудника цієї лінії під час теперішнього спалаху.

Перший випадок у Південній Кореї був зареєстрований у червні 2022 р. у пацієнта, який повернувся з Європи. Діагноз був поставлений на підставі результатів ізоляції вірусу на перещеплювальній культурі клітин Vero E6 із елюатів мазків ураженої шкіри з використанням електронної мікроскопії, ПЛР та секвенування. Вірус належав до західноафриканської клади. Передбачається, що цей штам (MPXV-ROK-P1-2022) надалі будуть використовувати як еталонний для діагностики MPX [25].

У чотирьох пацієнтів у Німеччині позитивні результати ПЛР при дослідженні мазків із первинних уражень спостерігали до 22 днів від появи симптомів. ДНК вірусу визначали в мазках із глоткової та анальної слизової оболонки, сечі, насінневої рідини, крові та зразків неураженої шкіри. Виділення вірусу було позитивним у 6 із 14 зразків (уражена шкіра, глоткова та анальна слизові оболонки) [26].

У Північній Італії протягом 2 міс. (01.06.–01.08.2022 р.) виявлено 10 випадків MPX, серед яких 8 молодих чоловіків, із них 6 чоловіків, які мають секс із чоловіками (ЧСЧ), і 2 жінки. 9 осіб мали в анамнезі недавні сексуальні контакти. Одна жінка, яка заперечувала сексуальні контакти, повідомила лише про відвідування зборів. Повногеномне секвенування послідовностей MPXV від 2 пацієнтів показало їх приналежність до клади 3, лінії B.1 та B.1.5 відповідно. Зокрема, послідовність ДНК вірусу від одного пацієнта була спорідненою з послідовностями вірусів з інших європейських країн та США, незважаючи на те, що цей пацієнт не повідомляв про поїздки або сексуальні контакти з іншими інфікованими людьми. Нуклеотидна послідовність MPXV від іншого пацієнта співпала з таким самим у пацієнта з Мілану, ймовірно, інфікування відбулося в результаті прямого статевих контакту. Той факт, що 2 MPXV належали до різних генетичних ліній, свідчить

про можливість багаторазового незалежного занесення вірусу в цей регіон. Автори наголошують: незважаючи на те, що під час теперішнього спалаху МРХ спостерігається висока частка випадків серед ЧСЧ, виявлення випадків серед гетеросексуалів та серед жінок без сексуальних факторів ризику має підвищити обізнаність лікарів про можливе поширення МРХ серед населення загалом [27].

Крім зазначеної вище групи населення із сексуальними поведінковими ризиками, яка превалює серед захворілих на теперішній час, звертають увагу і на маргалізовані верстви населення, які мають підвищений ризик інфікування, зокрема, безхатьки та особи, що вживають психоактивні речовини. Для них ризик зараження визначається низькою якістю санітарно-гігієнічних умов, відсутністю доступу до стерильних ін'єкційних процедур тощо [28].

Щодо захворюваності на МРХ дитячого населення, то відповідно до досвіду Іспанії, яка натеper є однією з найбільш уражених країн, серед 4 663 випадків МРХ, зареєстрованих на 03.08.2022 р., тільки 16 пацієнтів (0,3%) були молодше 18 років. Серед них 4 дітей були молодше 4 (7, 10 і 13 місяців, 3 роки) і 12 були підлітками у віці 13–17 років. Три пацієнти молодшої вікової групи інфікувалися через побутовий контакт з їхніми батьками, в одного пацієнта шлях передачі був невідомий. Припускають, що у старшій віковій групі 9 хворих були інфіковані через контамінований матеріал у студії тату і пірсингу, 3 – у результаті сексуального контакту [29]. Для порівняння змін вікового розподілу захворюваності під час теперішнього спалаху можна навести той факт, що на початку 1980-х років частка дітей серед захворілих у ДРК становила близько 90% [30].

Проведено дослідження щодо ризику вторинної захворюваності на МРХ у дитячих організованих колективах (діти від 2 до 16 років) після підтвердженого випадку у дорослого, який працював у закладі. Протягом 28-денного спостереження серед щонайменше 340 дітей і понад 100 співробітників вторинних випадків МРХ зареєстровано не було. Серед них 21 особа отримала вакцину MVA-BN у термін до 14 днів після контакту із захворілим [31].

Імовірність серйозних ускладнень від МРХ аналізувалася за даними попередніх спалахів. Автори наголошують на тому, що хоча під час нинішнього спалаху у більшості випадків реєструються лише вогнищеві ураження шкіри, ускладнення можуть виникнути головним чином у дітей та пацієнтів з імунодепресією. Раніше повідомлялося про такі неврологічні прояви, як енцефаліт, судоми, запаморочення, біль, втома, порушення зору, фотофобія, головний біль і міалгія. Енцефаліт може бути зумовлений проникненням вірусу до центральної нервової системи або імуноопосередкованим процесом. У таких ситуаціях важливим є швидке дослідження цереброспінальної рідини. Довготривалі наслідки енцефалітів як ускладнень МРХ до кінця невідомі [30, 32, 33].

**Вплив супутніх захворювань на перебіг МРХ.** Під час теперішнього спалаху випадки МРХ часто реєструються у пацієнтів із гострою ВІЛ-інфекцією [34]. ВІЛ-інфекція є фактором ризику щодо важчого перебігу МРХ та більшого вірусного навантаження ВІЛ у пацієнтів. Показано, що в осіб з ВІЛ-інфекцією позитивні результати ПЛР-дослідження зразків шкірних уражень

можуть бути отримані навіть у пізній період захворювання, коли результати досліджень зразків крові та змивів із ротоглотки вже були негативні [35].

Піднімається питання щодо впливу супутніх інфекцій, які передаються статевим шляхом, на перебіг МРХ. Частка таких пацієнтів може сягати 76% [36]. Описано результати спостереження за 2 пацієнтами (ЧСЧ, сексуальні партнери) із ВІЛ-негативним статусом, в одного з яких було виявлено лише 2 ураження шкіри в області геніталій (мазки з яких були позитивними одночасно на МРХV і *Treponema pallidum* (TP)) та лімфаденопатія. У другого пацієнта протягом одного тижня були лихоманка, ректальні болі зі слизовими виділеннями та висипання. При клінічному огляді виявлено кілька типових псевдопустул. Мазки з ділянок ураження і горлянки були позитивними на МРХV, а серологічні тести відповідали пізньому латентному сифілісу. За результатами інцизійної біопсії в обох випадках, незважаючи на клінічні відмінності, при імуногістохімічному дослідженні були виявлені численні спірохетні елементи з одночасними характерними для МРХV цитопатичними змінами. Автори підкреслюють, що ці випадки ілюструють той діапазон клінічних проявів при одночасному перебігу сифілісу і МРХ, з якими можуть зіткнутися клініцисти, з переважанням однієї форми над іншою і навпаки. Ймовірно, що клінічною особливістю такої ко-інфекції може бути наявність кореподібних/макулопапульозних висипань, які не спостерігалися під час попередніх спалахів [37].

У Румунії описано випадок ко-інфекції МРХ, гепатиту А (ГА) і сифілісу у ВІЛ-позитивного пацієнта, який належить до групи ЧСЧ і повернувся з Іспанії, де мав сексуальні зв'язки з декількома партнерами. Перебіг захворювання мав ознаки МРХ із ураженням більшості ділянок тіла і гострого ГА з жовтяницею, симптоматикою з боку шлунково-кишкового тракту та підвищенням відповідних показників крові. Результати циклу ампліфікації ПЛР (Сt) на МРХV були нижчими при дослідженні матеріалу з висипів у порівнянні з назофарингальними змивами (відповідно 17,1 та 24,1). Кількість CD4 становила 936 клітин/мкл, а вірусне навантаження ВІЛ – 2 820 копій/мл, що, вірогідно, було пов'язано з недотриманням пацієнтом режиму антиретровірусної терапії. Крім іншої терапії, йому було призначено дексаметазон 8 мг на добу (протягом 5 днів). Через 3 тижні після виписки з лікарні, де пацієнт лікувався протягом 2 тижнів, ДНК МРХV все ще визначалася в мазках із носоглотки (Сt 39) [38]. Ми детально зупинилися на цьому випадку, оскільки тут, незважаючи на високі показники Сt при дослідженні біоматеріалу від пацієнта через 5 тижнів після початку захворювання, не можна виключити тривалої персистенції МРХV, чому може сприяти виражений імунодефіцитний стан та прийом гормональних препаратів. Усе вказане має подвійне епідеміологічне значення – як підвищений ризик довготривалого існування джерела збудника інфекції, особливо враховуючи анамнестичні дані пацієнта щодо нестійкої прихильності до лікування ВІЛ-інфекції та ін., так і ризик мутації МРХV.

**Визначення МРХV у зразках різного виду біоматеріалу від хворих.** Важливими з точки зору активності тих чи інших механізмів, шляхів і факторів передачі збудника, визначення їх ролі в інтенсифікації епідемічного процесу є порівняльні дослідження щодо наяв-

ності та рівня вірусного навантаження MPXV у різних біологічних рідинах та на різних біотопах в організмі інфікованого.

За даними дослідження, проведеного в Ізраїлі, з паралельним використанням для дослідження матеріалу від пацієнтів із MPXV методу ПЛР та культури клітин BSC-1 було визначено значення Ct, яке корелює з відсутністю інфекційності вірусу. Воно становило 34,98. Це говорить про те, що в досліджуваному матеріалі значення Ct  $\geq$  35 передбачає відсутність або дуже низьку інфекційність. Щоб отримати порівняльне значення для різних лабораторій, була розрахована мінімальна кількість ДНК вірусу в клінічному зразку, яка б свідчила про його інфекційність. Цей показник становив 4 300 копій ДНК/мл [39]. Привертає увагу той факт, що в цьому дослідженні значення Ct в ректальних змивах становили 26,8 та 27,4, що, виходячи з наведених авторами розрахунків, свідчить про наявність у цих зразках життєздатного вірусу і не виключає, на наш погляд, можливості реалізації фекально-орального механізму передачі збудника.

При обстеженні 12 пацієнтів (147 проб матеріалу, зібраного протягом 4–16 днів від початку симптомів) ДНК MPXV визначено в шкірних ураженнях і слині всіх пацієнтів на тому чи іншому етапі дослідження (Ct 16,2–23,2 та 20,3–37,9 відповідно), у назофарингіальних змивах і сечі 9 пацієнтів (Ct 25,4–40,0 та 19,1–40,0 відповідно), у спермі 7 із 9 обстежених (Ct 20,9–40,0), у ректальних змивах 10 пацієнтів (Ct 17,6–38,4), у фекаліях 8 пацієнтів (Ct 17,8–31,4) [40].

Обстеження 50 чоловіків (середній вік – 34 роки, 49 – ЧСЧ), хворих на MPX, у Парижі (Франція), серед яких 22 мали ВІЛ-позитивний статус, при встановленні діагнозу і на 14-й день захворювання, показали зниження частоти виявлення MPXV на шкірі з 88% до 22%, в області анусу – з 71% до 9%, горлі – з 77% до 0, крові – з 29% до 5%, сечі – з 22% до 0, спермі – з 54% до 9%. Вірусне навантаження на початку захворювання було значно вищим на ураженнях шкіри (Ct 19,8) і в анальних зразках (Ct 20,9), ніж у горлі (Ct 27,2), крові (Ct 32,8), сечі (31,1) або спермі (Ct 27,8). Зі 107 зразків, взятих на 14-й день, тільки у 6 із 24 пацієнтів були зразки зі значенням Ct менше 35 (із них 4 – зі шкіри, 2 – з області ануса, 2 – сперми) [41].

Усе активніше в літературі дискутується питання ризику передачі MPXV із кров'ю/органами донорів. Ця небезпека пов'язана з наявністю віремії при MPX, що не виключає присутності в крові життєздатного вірусу на певних стадіях інфекційного процесу [42]. Зазначене потребує розробки універсальних підходів до контролю донорської крові та препаратів крові щодо MPXV.

Аналогічні дискусії тривають щодо наявності життєздатного MPXV у спермі, зокрема, коли показники Ct становили менше 35. З огляду на це, особливу увагу привертають останні експериментальні дослідження зразків архівної тканини макак-крабоїдів з гострою та реконвалесцентною фазами інфікування MPXV, які належали до I або II клад. MPXV виявляли в інтерстиціальних клітинах і насінневих каналцях яєчок, а також у просвіті придатка яєчка, які є місцями продукування та дозрівання сперми. Гістологічні дослідження також показали запалення та некроз під час гострої фази захворювання. При цьому спостерігалось вивільнення

більшості органів від MPXV під час реконвалесценції, включаючи загоєні ураження шкіри, але його можна було виявити протягом 37 днів після інфікування в яєчках реконвалесцентних макак. Автори підкреслюють можливість статевої передачі MPXV у людей [43].

Такі дані поступово наближують нас до висновку щодо існування статевих шляхів передачі вірусу, що викликав теперішній спалах. Якщо так, то ця здатність разом з іншими особливостями забезпечила вірусу високий епідемічний потенціал.

Однак, питання щодо можливості статевих шляхів передачі MPXV продовжує бути дискусійним [44]. Необхідним є подальше накопичення матеріалу та його аналізу.

**Потенційна роль біотичних й абіотичних об'єктів у епідемічному процесі MPX.** Поступово накопичується інформація щодо тривалості збереження життєздатності MPXV поза організмом людини. Ще за рік до теперішнього спалаху на прикладі завізного випадку, пов'язаного із західноафриканським варіантом MPXV, було показано, що ДНК вірусу методом ПЛР визначали на пористих (90% від досліджених зразків) і непористих поверхнях (90,5%) протягом 15 днів після того, як пацієнт залишив помешкання. Однак життєздатність вірусу, яка визначалася за його репродукцією в культурі клітин, значно відрізнялася ( $p < 0,01$ ) між вірусними, виявленими на пористих (6/10, 60%) порівняно з непористими (1/21, 5%) поверхнями. Ці результати показують, що пористі поверхні (наприклад, постільна білизна, одяг) можуть становити більший ризик як фактори передачі MPXV, ніж непористі (наприклад, метал, пластик) [45]. Є повідомлення, що для знезараження поксвірусу в продуктах харчування достатньою є їх обробка в режимі 70 °C 12 хвилин [46].

Під час теперішнього спалаху з'явилася інформація про передачу MPXV від людини до собаки (Париж, Франція), яка жила в домогосподарстві ЧСЧ. Симптоми у собаки (італійської борзої) з'явилися через 12 днів після початку захворювання у чоловіків, які проявлялися симптомами ураження шкіри і слизової оболонки, включаючи пустули на животі та тонку виразку анального отвору. В одного із пацієнтів і в собаки визначено вірус hMPXV-1 лінії B.1, який поширювався в неендемічних країнах із квітня 2022 року. Обидва штами виявилися на 100% гомологічними за послідовністю 19,5 тис. секвенований пар основ [47]. Це повідомлення викликає велику тривогу щодо подальшої міжвидової передачі MPXV, який зараз поширюється, та ризиків його закріплення, саме як зооозного, на неендемічних раніше територіях. Наші побоювання з цього приводу розділяють й інші автори [48], наголошуючи на необхідності дослідження цієї ремерджентної інфекції з позиції концепції «Єдиного здоров'я». Враховуючи ризики потрапляння цього вірусу в навколишнє середовище із фекаліями хворого та потенційно тривалого збереження життєздатності MPXV в абіотичних об'єктах, зазначене посилює необхідність моніторингу можливого інфікування тварин та подальшого зворотного повернення вірусу до людини.

Відповідно до того факту, що як і при інших інфекційних хворобах до офіційної статистики потрапляють далеко не всі випадки, запропоновано підсилити епідеміологічний нагляд за моніторингом MPX стічних вод із визначенням в них концентрації геномних копій

MPXV, які потрапляють у стічні води з фекаліями. За розрахунковими даними, концентрація вірусної ДНК становить у середньому 7,78 Іg геномних копій на інфіковану людину, що дозволить робити перерахування в залежності від особливостей очисних споруд [49]. Про доцільність дослідження стічних вод у рамках дозорного епідеміологічного нагляду із визначенням вірусного навантаження повідомляють й інші дослідники. Дослідження, проведені на зразках стічних вод, відібраних у центрі Бангкоку (Таїланд) протягом травня–серпня 2022 р., показали, що ДНК MPXV уперше почали виявляти, починаючи з 2-го тижня червня, коли середнє число дорівнювало 16,4 копій/мл. На 1-му тижні липня цей показник підвищився до 45,92 копій/мл. Результати показують, що стічні води можуть бути додатковим об'єктом для виявлення вірусної ДНК і прогнозування майбутніх спалахів. Ці дані є надзвичайно показовими щодо ефективності моніторингу стічних вод, особливо, якщо їх порівняти з показником офіційно зареєстрованих випадків MPX у Таїланді на 02.11.2022 р. (лише 12 випадків) [50].

**Діагностика.** Натепер, згідно з рекомендаціями ВООЗ, лабораторне підтвердження випадку MPX має здійснюватися методом ПЛР та/або секвенування. Складовою ознакою ймовірного випадку, окрім клінічних ознак, можуть бути наявність антитіл ІgM проти ОРХV (протягом 4–56 днів після появи висипів); або 4-разове підвищення титру антитіл ІgG на основі дослідження сироватки крові в гострий (до 5–7 днів) і реконвалесцентний (21 день і більше) періоди за відсутності недавньої вакцинації проти натуральної віспи/віспи мавп або іншого відомого контакту з ортопоксвірусом (ОРХV). Лабораторним підтвердженням також вважають позитивний результат тесту на ортопоксвірусну інфекцію (наприклад, ОРХV-специфічна ПЛР без MPXV-специфічної ПЛР або секвенування) [21].

Водночас, пошук більш доступних і швидких методів діагностики продовжується. Повідомляється про розробку трьох рекомбіназних ізотермальних ампліфікаційних методів (recombinase-based isothermal amplification assay RPA/RAA) для швидкого визначення MPXV. Вони спрямовані на виявлення гену G2R MPXV, а межа чутливості становить 100 копій ДНК на реакцію. Методи є специфічними щодо MPXV, не мають перехресних реакцій з іншими поксвірусами, а результати можна отримати через 20–30 хвилин [51].

**Лікування.** Натепер CDC (США) розроблено тимчасові клінічні рекомендації щодо лікування MPX, до яких внесено підтримуючу терапію та використання у разі потреби знеболюючих препаратів, що є достатнім для більшості пацієнтів із відсутністю порушень в імунній системі. Одночасно зазначається, що перебіг захворювання залежить від впливу багатьох чинників, зокрема, преморбідного стану, вакцинального анамнезу, а для деяких пацієнтів симптоматичного лікування може бути недостатньо. У таких випадках необхідно застосовувати додаткові препарати [53]. Офіційно затверджених специфічних препаратів для лікування MPX поки що не існує, але для специфічного лікування натуральної віспи свого часу були розроблені три препарати – Tecovirimat (ще відомий як TPOXX, ST-246), Cidofovir (Viscide) та Brincidofovir (CMX001, Tembera) (табл.) [54], також існує внутрішньовенний специфічний імуноглобулін, який містить специфічні

антитіла у відповідь на імунізацію вакциною проти натуральної віспи (Vaccinia Immune Globulin Intravenous (VIGIV)). Саме ці лікарські засоби рекомендують використовувати для лікування MPX у групах ризику. До них належать пацієнти з тяжким перебігом захворювання (геморагічні прояви; велика кількість уражень, що зливаються; сепсис; енцефаліт; очні або періорбітальні інфекції; інші стани, які потребують госпіталізації; залучення анатомічних ділянок, що може призвести до серйозних наслідків, включаючи рубцювання або стриктури – ураження, які безпосередньо зачіпають горлянку, викликають дисфагію, нездатність контролювати секрецію або потребу в парентеральному харчуванні; крайню плоть статевого члена, вульву, піхву, уретру або пряму кишку, які можуть спричинити стриктуру або вимагати катетеризації; анальні ураження, що заважають дефекації (наприклад, сильний біль); тяжкі інфекції (включаючи вторинні бактеріальні шкірні інфекції), особливо ті, що потребують для санації хірургічного втручання. Також ці препарати рекомендовані для пацієнтів із високим ризиком тяжкого захворювання (тяжкий імунodefіцит, пов'язаний із ВІЛ-інфекцією, лейкемією, лімфомою, генералізованим злоякісним новоутворенням, трансплантацією паренхіматозних органів, терапією алкілюючими агентами, антиметаболітами, високими дозами кортикостероїдів тощо; діти, особливо молодше 8 років; вагітні або годуючі грудьми; люди зі станом, що порушує цілісність шкіри, наприклад, атопічний дерматит, екзема, опіки, імпетиго, герпетичні ураження тощо) [52].

Узагальнені дані щодо специфічних терапевтичних засобів проти MPX [53]			
№ пп	Назва	Країна походження, рік	Спосіб дії
1	Cidofovir	США (1996)	Блокує реплікацію вірусу шляхом інгібування вірусної ДНК-полімерази
2	Tecovirimat	США (2008)	Запобігає клітинній передачі вірусу, пригнічуючи функції основного білка оболонки
3	Brincidofovir	США (2010)	Відбувається вивільнення цидофовіру, який діє як інгібітор вірусної ДНК-полімерази

Водночас експерти зазначають, що Tecovirimat схвалено для лікування натуральної віспи, а не MPX, як складову готовності до біотероризму, і що схвалення ґрунтувалося на даних, отриманих на тваринах. У даний час Tecovirimat показаний для застосування пацієнтам з ослабленим імунітетом або тяжким перебігом захворювання, що характеризується поширеними ураженнями, сильним болем та/або системними проявами. Його користь поки що є невизначеною у разі застосування для пацієнтів з імунodefіцитом при легкому перебігу хвороби. Зазначене потребує проведення відповідних рандомізованих досліджень [54].

Для розширення спектру препаратів для лікування MPX із застосуванням обчислювального підходу AlphaFold2, який використовується для прогнозування білкових структур, зокрема протеомів людини та вірусу SARS-CoV-2, були визначені білки-мішені (B4R, A42R, PRO132, VITF3L, E8L, I1L, D10L, P28 та G9R) щодо деяких вже відомих терапевтичних препаратів. Трипановий синій і цефалантин продемонстрували знач-

ну афінність зв'язування з усіма зазначеними білками. Трипановий синій діє за рахунок утворення водневих зв'язків, сольових містків і гідрофобної та пі-катионної взаємодії з білками. Цефарантин показав високу афінність зв'язування з I1L, VITF3L, A42R і E8L через гідрофобні взаємодії та утворення водневих зв'язків [55].

**Питання вакцинопрофілактики та її ефективності.** З використанням класичної епідеміологічної моделі для прогнозування SIR (сприйнятливі/інфіковані/розподіл імовірності інфікування) розраховано, наскільки вакцинація проти натуральної віспи, яка була припинена в 1980 р., ефективна проти МРХ під час теперішнього спалаху. Розрахунки проводили на прикладі населення міста Відня (Австрія). При цьому враховували віковий індукований вакциною імунітет проти МРХ та ймовірність зараження залежно від віку у загальній популяції. Серед осіб, які народилися до 1981 р., середній захисний ефект, викликаний вакциною, становить 50,4%, натомість у тих, хто народився пізніше, захист відсутній. Загальна ймовірність зараження після контакту з інфікованим пацієнтом в умовах Відня склала 73,8%, що перевищує граничне значення 46,9% для того, щоб пацієнт заразив хоча б одну людину ( $R \geq 1,0$ ) [56]. За результатами математичного моделювання було зроблено висновок про 65% ефективності вакцинації [57].

Отримані результати свідчать, що в сучасних умовах той рівень популяційного імунітету, який залишився внаслідок вакцинації проти натуральної віспи в минулому, не зможе суттєво вплинути на подальше поширення МРХ.

Якщо виходити з даних, які відомі щодо натуральної віспи, то рівень летальності від цієї інфекції серед вакцинованих і невакцинованих вагітних був вищим, ніж серед невагітних [58, 59]. При загальній летальності серед нещеплених 30%, серед невакцинованих вагітних цей показник становив 63%, для вакцинованих ці показники становили відповідно 2% і 26%. Ризик викидня і мертвородження є високим протягом усієї вагітності (39–45%) [60]. Відповідно до таких даних, можна припустити, що й для МРХV характерною буде вертикальна передача.

Дійсно, таке дослідження було проведено в одній із лікарень ДРК (2007–2011 роки), де лікувалися 4 вагітні пацієнтки з МРХ [61]. Із 4 вагітних жінок 1 народила здорову дитину, у 2 були викидні в першому триместрі, а в 1 була внутрішньоутробна смерть плода, при цьому у мацерованого мертворожденного були виявлені дифузні шкірні макулопапілярні ураження шкіри голови, тулуба та кінцівок, включаючи кисті рук і підшви ніг. На підставі цієї інформації інші дослідники [62] підкресливали той факт, що оскільки МРХV є потенційним агентом біотероризму, фетальна передача додає ще один рівень загрози, який треба сприймати серйозно.

Спостереження, проведені впродовж 1980–1985 рр. у Заїрі (ДРК) за участі 282 хворих на МРХ, показали, що перебіг захворювання у вакцинованих і невакцинованих пацієнтів значно різнився [30]. Плеоморфізм і «кропінг» як при натуральній віспі спостерігалися у 31% вакцинованих і 18 невакцинованих пацієнтів. Летальних випадків серед вакцинованих не зареєстровано. Серед захворілих переважали діти до 15 років (90%).

Попередні дослідження щодо ефективності проти МРХ 1 дози вакцини Modified Vaccinia Ankara, яка свого часу була створена для профілактики натуральної

віспи, у досліджуваній групі 626 осіб із помірним та високим ризиком інфікування МРХV, при спостереженні протягом 10 днів після вакцинації показала 100% ефективність [63]. Однак такий короткий період спостереження є недостатнім для висновків і прийняття відповідних рішень, виходячи із загальної практики оцінки ефективності вакцин, а також того факту, що інкубаційний період МРХ може складати 21 день.

CDC (США) розроблено керівництво щодо вакцинації проти МРХ і натуральної віспи, яке було оновлено під час теперішнього спалаху (22.06.2022 р.). Зокрема для МРХ передбачено проведення як доконтактної (pre-exposure prophylaxis – PrEP) вакцинації (для лабораторних і медичних працівників), так і профілактичної. Зазначено, що ефективність вакцинації становить не менше 85%. Пропонується використовувати ліцензовані у США вакцини проти натуральної віспи ACAM2000 та JYNNEOS™ (ще відома як Imvamune, або Imvanex). Повідомляється, що післяконтактна вакцинація, проведена протягом 4 днів, захищає від захворювання. Вакцинація у період 4–14 днів після контакту зменшує прояви захворювання. ACAM2000 містить атенуйований вірус, здатний до реплікації, тому протягом 28 днів вакцинований зобов'язаний дотримуватися запобіжних заходів, щоб не інфікувати навколишніх. Вакцинальний комплекс складається з 1 щеплення, яке вводиться внутрішньошкірно. JYNNEOS™ містить живий вірус, який не здатний до реплікації, вводиться двічі підшкірно з інтервалом 4 тижні, а людина вважається вакцинованою через 2 тижні після 2-го щеплення. Вакцина ACAM2000 є більш реактогенною, ніж JYNNEOS™ [64]. Існує ще одна вакцина для профілактики натуральної віспи (APSV – Aventis Pasteur Smallpox Vaccine) зі здатністю до реплікації вірусу, що входить до її складу. Очікується, що її профіль безпеки буде подібний до ACAM2000®. Це вакцина, яка ще досліджується.

Вакцина JYNNEOS, що ліцензована у США, вводиться за зазначеною вище схемою в дозі 0,5 мл. Однак у зв'язку з дефіцитом вакцини на тлі поширення спалаху МРХ ця вакцина 09.08.2022 р. отримала дозвіл від FDA (США) на екстрене використання для осіб  $\geq 18$  років у дозі 0,1 мл при внутрішньошкірному введенні (2 щеплення), що суттєво розширило наявний запас вакцини. Загалом, починаючи з 22.05 по 10.10.2022 р., у США введено 931 155 доз вакцини JYNNEOS (628 610 (67,5%) – 1-а доза, 301 770 (32,4%) – 2-а доза). Вакцина використовувалася у 49 штатах, а для звітності запроваджена система, що створена для вакцинації проти COVID-19. Автори оцінюють такий початок використання вакцини для профілактики МРХ, як першу широкомасштабну спробу надання вакцини особам із підвищеним ризиком інфікування [65].

З'являються повідомлення про експериментальні роботи щодо нових вакцин проти МРХ. Із застосуванням методів біо- та імуноінформатики було продемонстровано перспективність конструювання мультиепітопної вакцини шляхом використання трьох імовірних антигенних позаклітинних білків: купінового домену білка, ABC-транспортера АТФ-зв'язуючого білка та домену білка DUF192. Передбачається використовувати *E. coli* як продуцента цих білків. Основними якостями вакцинної конструкції були індукція як клітинного, так і гуморального імунітету. Було показано, що така вак-

цина є потенційно ефективною проти МРХV, повинна мати високу імуногенність, цитокінпродукуючу активність, антигенність, бути нетоксичною, неалергенною і стабільною. Автори роблять висновок про перспективність її додаткових експериментальних випробувань [66].

**Соціальна обізнаність, повнота виявлення випадків МРХ, підходи до неспецифічної профілактики.** На прикладі соціальних досліджень, проведених у Саудівській Аравії, показана низька обізнаність населення щодо МРХ. Серед 480 опитуваних лише 48% мали високі знання. Джерелами інформації для респондентів були соціальні мережі (75%), телебачення і радіо (45,6%), родина чи друзі (15,6%). На постачальників медичних послуг припадало лише 13,8%. Загалом знання про цю інфекцію оцінено як дещо низькі. Наголошується на нагальній потребі в просвітництві громадськості щодо МРХ. Така робота є необхідною з точки зору профілактики та зниження тягаря на охорону здоров'я та економіку країн [67]. Дослідження, проведені в цій країні серед студентів медичної школи з найвищим рейтингом, показали також їх низький рівень знань щодо МРХ (72%). Цей показник був значно вищим серед старшокурсників [68].

Щодо захворюваності на МРХ, то необхідна обережність при інтерпретації її низьких рівнів у країнах Східної Європи, оскільки вони позитивно корелюють з інтенсивністю скринінгу на хламідіоз/гонорею, сифіліс та індексом веселки (Rainbow Index). Тобто є припущення, що більш стигматизуюче ставлення до гомосексуалізму, як і при ВІЛ-інфекції, сприяє недовиявленню випадків МРХ у цих країнах [69].

Як показали ретроспективні дослідження на прикладі 35 випадків МРХ, зареєстрованих до 08.08.2022 р. у системи Atrium Health (регіон Великий Шарлотт, США), 16 пацієнтам при перших зверненнях за медичною допомогою діагноз МРХ поставлено не було. Найчастішими причинами проведення обстеження на МРХ були ураження геніталій, що супроводжувалися болям, проктит та біль у горлі. Серед тих, хто мав кілька відвідувань, середня кількість симптомів до постановки діагнозу МРХ склала 1,6, сягаючи діапазону до 5. Час від початку симптомів до тестування дорівнював 2–14 днів (у середньому 6 днів). Подальше моделювання показало, що відповідно до прогнозу в 95% випадків тестування буде проведено протягом 12,4 дня (інтервал 9,7–17,1 дня). Ця затримка може бути викликана кількома причинами, включаючи недостатню поінформованість пацієнтів про МРХ, недостатнє розпізнавання цієї інфекції медичними працівниками та/або відсутність доступності тестування. Визначено, що кожне звернення по медичну допомогу до тестування на МРХ призвело до приблизно 3,2 додаткового контакту (1,7–4,7;  $P < 0,001$ ), з яких 2,3 вважалися з високим або проміжним ризиком ( $P < 0,001$ ) [70].

Натепер звертають велику увагу на необхідність профілактики МРХ серед секс-працівників, для чого потрібне партнерство між організаціями секс-працівників, громадськими лідерами та союзниками-клініцистами. При цьому наголошується, що для того, щоб не допустити помилок, які траплялися на початку поширення ВІЛ-інфекції, коли основним об'єктом із профілактичного погляду стали ЧСЧ, необхідно не забувати про таку велику групу ризику, як секс-працівники [71].

Світ має великий досвід протидії пандеміям, який нам надав COVID-19. Він повинен аналізуватися і за певних умов екстраполюватися на протидію іншим емерджентним інфекціям, зокрема й МРХ.

У відповідь на поширення МРХ необхідна належна стратегія боротьби з боку системи охорони здоров'я. Основною проблемою натеper може бути недостатній рівень знань щодо розпізнавання хвороби та низька поінформованість про проблему. Звичайні заходи охорони здоров'я, у тому числі перевірки в аеропортах для запобігання завезенню хвороб, діють у низці країн, але МРХ все ще може поширюватися на нові регіони, такі як Південно-Східна Азія. Необхідним є об'єднання зусиль експертів з усього світу, які дійсно розуміються на проблемі МРХ [72]. На наш погляд, навіть масові перевірки в аеропортах та на іншому транспорті, не стануть настільки ефективними, щоб належним чином запобігти завезенню збудника в будь-яку країну, особливо враховуючи інкубаційний період МРХ, який може бути достатньо тривалим.

Водночас прикладом швидкої організації епідеміологічного нагляду за МРХ є Китай. У червні 2022 р. Національна комісія охорони здоров'я сформулювала і випустила Протокол діагностики та лікування МРХ, Технічні рекомендації з боротьби та профілактики МРХ для підвищення ефективності виявлення та реєстрації хворих на МРХ у медичних установах. Митна служба розробила Циркуляр про запобігання завезенню МРХ до Китаю, ще більш посиливши контроль за карантинном людей і тварин, які в'їжджають до Китаю. Для досягнення мети раннього виявлення випадків та своєчасного блокування можливої передачі збудника поточна стратегія епіднагляду Китаю спрямована на високу чутливість епіднагляду, включаючи всі типи і рівні медичних закладів та цільові групи населення [73].

У США 11 жовтня 2022 р. *Annals of Internal Medicine* та Американський коледж лікарів зібрали групу експертів для надання на віртуальному форумі інформації клініцистам про профілактику та лікування МРХ, оскільки більшість лікарів з цією хворобою ніколи раніше не стикалися. Було зроблено наголос на тому, що поки недостатньо інформації про лікування та специфічну профілактику цієї інфекції. Щодо неспецифічних заходів профілактики, то, незважаючи на тривалий термін збереження вірусу на предметах довкілля, не спостерігалось випадків внутрішньолікарняної інфекції та навіть серед медичного персоналу, який по-різному дотримувався заходів індивідуального захисту. Дуже важливий момент, на якому було зроблено наголос учасниками дискусії, полягає в тому, що особи, раніше вакциновані проти натуральної віспи, не повинні вважати, що їхня попередня вакцинація захищає їх від МРХ. Якщо є ризик зараження МРХ, вони мають отримати вакцину JYNNEOS [55].

Отже, система біобезпеки кожної країни повинна забезпечувати швидке реагування на будь-яку біологічну загрозу, зокрема появу емерджентної та ремерджентної інфекції шляхом оперативної організації належного епідеміологічного нагляду як головної складової цієї системи.

**Ситуація в Україні.** Згідно з даними ЗМІ, зі слів Головного державного санітарного лікаря України на 27.10.2022 р. в Україні виявлено 4 випадки МРХ, які між собою не мають епідемічного зв'язку. Перший випадок був лабораторно підтверджений 15.09.2022 р., 4-й – 27.09.2022 року. Також

ззначається, що ризик поширення MPX в Україні оцінюється, як низький [74]. Водночас, за даними CDC (США), на 28.10.2022 р. в Україні зареєстровано 5 випадків MPX. На офіційному сайті Центру громадського здоров'я МОЗ України інформація щодо MPX є вкрай обмеженою [75]. Треба зазначити, що Україна має спільний кордон із багатьма країнами, де на 31.10.2022 р. уже діагностовано набагато більше випадків MPX, ніж в Україні, незважаючи на те, що кількість населення в деяких із них є набагато меншою (Польща – 206, Угорщина – 80, Румунія – 42, Словаччина – 14 випадків) [76]. При цьому треба врахувати ті припущення щодо неповної реєстрації випадків MPX у країнах Східної Європи, про які було зазначено вище [70]. Високими є показники захворюваності в країнах Західної Європи [77], з якими Україна також має інтенсивні міграційні зв'язки (наприклад, Іспанія – 7 317, Франція – 4 094, Німеччина – 3 662 випадки). Також не можна недооцінювати той факт, що в жодному випадку в Україні не було простежено епідемічний ланцюг поширення збудника, тобто можна передбачати, що невідома частка випадків залишилася неідентифікованою. Зазначене опосередковано свідчить про недосконалість системи епідеміологічного нагляду за MPX в Україні та необхідність підвищення її ефективності. На наш погляд, також немає підстав розглядати Україну, особливо враховуючи військові дії, інтенсивну міграцію населення, прогалини в епідеміологічному нагляді тощо, як країну з низьким ризиком поширення MPX, у той час, як на світовому рівні ВООЗ визнала теперішній спалах MPX надзвичайною ситуацією охорони здоров'я та явний ризик такого поширення різними країнами. Треба підкреслити, що на момент цього визнання у світі було зареєстровано лише близько 16 тис. випадків у 47 країнах, а на 28.10.2022 р. їх кількість збільшилася до майже 77 тис. у 109 країнах.

### Висновки

1. Спалах MPX 2022 р. демонструє безпрецедентне поширення вірусу мавпячої віспи за межі ендемічного регіону. За пів року (травень–жовтень 2022 р.) до епідемічного процесу залучено 102 неендемічні країни, в яких зареєстровано близько 76 тис. випадків. Спостерігається стійка передача вірусу від людини до людини (раніше – не більше 5 передач), що свідчить про процес продовження його адаптації до людської популяції. За масштабами і швидкістю поширення спалах переходить в епідемію з потенціалом до пандемії.

2. Вірус класу IIb (або 3) відрізняється своїми біологічними особливостями (вірулентність, контагіозність, тропність тощо), які необхідно вивчати і стежити за їх можливими змінами. Формування нової (або оновленої) паразитарної системи продовжується.

3. Епідеміологічні особливості (механізми та шляхи передачі збудника, групи ризику, віковий розподіл, летальність) теперішнього спалаху, викликаного MPXV класу IIb (або 3), відрізняються від тих, що спостерігалися раніше на ендемічних територіях. Також спостерігається тенденція до втрачання зоонозного характеру хвороби, викликаного вірусом цієї класу. Водночас у подальшому не виключено ризику залучення до паразитарної системи нових видових хазяїв, що потребує постійного моніторингу в рамках концепції «Єдиного здоров'я».

4. Основною групою ризику є чоловіки, які мають секс із чоловіками. Однак MPX може реєструватися серед будь-яких груп населення, незалежно від віку,

статі, сексуальної орієнтації. ВІЛ-інфекція може сприяти більш важкому перебігу MPX, а супутні інфекції, що передаються статевим шляхом – атипичній клінічній картині хвороби.

5. Багато випадків не мають класичної клінічної картини. Може бути відсутня етапність захворювання, виявлятися лише одне або кілька уражень в генітальній або періанальній зонах, які прогресують асинхронно і не поширюються далі тощо. З огляду на це, варто зосередити особливу увагу щодо MPX не тільки лікарів-інфекціоністів, сімейних лікарів, але й лікарів іншого профілю, до яких пацієнт може звернутися відповідно до локалізації уражень та основної симптоматики.

6. Дослідження щодо виявлення MPXV у різних біологічних рідинах та на різних біотопах в організмі інфікованого мають як діагностичне, так і епідеміологічне значення. Дослідники з різних країн виявляли у слині, назофарингіальних, ректальних змивах, шкірних ураженнях, зоні анусу і геніталій, крові, сечі, спермі ДНК MPXV, у тому числі й з низьким значенням циклу ампліфікації. Все більше повідомлень про виявлення вірусу в спермі, що, незважаючи на дискусійність цього питання і необхідність подальших досліджень, поступово наближує нас до висновку щодо існування статевого шляху передачі вірусу, який викликав теперішній спалах.

7. Незважаючи на реєстрацію випадків MPX уже в 102 неендемічних країнах, справжня поширеність цієї хвороби залишається під питанням. Необхідна обережність при інтерпретації її низьких рівнів у деяких країнах, зокрема країнах Східної Європи, оскільки є припущення, що стигматизує ставлення до гомосексуалізму сприяє недовиявленню випадків MPX.

8. Відповідно до спорадичної реєстрації випадків MPX в Україні, відсутності виявлених епідемічних зв'язків між випадками на тлі значно вищих показників захворюваності на MPX у країнах, що межують з Україною, країнах Західної Європи, наявності постійних інтенсивних міграційних потоків між Україною і цими країнами, необхідним є створення в Україні належної системи епідеміологічного нагляду за MPX з метою своєчасного запровадження належних протиепідемічних та профілактичних заходів.

### Література

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2022 Monkeypox Outbreak Global Map. <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/world-map.html>
- Задорожна В.І., Сергеева Т.А., Шагінян В.Р. Мавпяча віспа: ре-емерджентна інфекція та подальші епідеміологічні ризики. Журнал Національної Академії Медичних наук України. 2022. Том 28, № 2, С. 399–421.
- Івахів О.Л., Качор В.О., Вишневська Н.Ю. Віспа мавп – новий виклик людству? Інфекційні хвороби. 2022. 2(108), С. 4–15.
- Insights into the monkeypox virus: Making of another pandemic within the pandemic? / Chadha J., Khullar L., Gulati P., Harjai K. // Environmental Microbiology. Environ Microbiol. 2022. 24, P. 4547–4560.
- Chen N, Li G, Liszewski MK, et al. Virulence differences between monkeypox virus isolates from West Africa and the Congo basin. Virology. 2005. 340(1), P. 46–63. DOI:10.1016/j.virol.2005.05.030.
- Weekly epidemiological record (WER) no.11, 16 March 2018, Emergence of monkeypox in West Africa and Central Africa 1970–2017.
- Rezza G. Emergence of human monkeypox in west Africa. Lancet Infect Dis. 2019. Aug. 19(8), P. 797–799. doi: 10.1016/S1473–3099(19)30281–6. Epub 2019 Jul 5. PMID: 31285141.
- Di Giulio DB Eckburg PB Human monkeypox: an emerging zoonosis. Lancet Infect Dis. 2004. 4, P. 15–25.

9. Update: Multistate Outbreak of Monkeypox – Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5226a5.htm>
10. Hutson CL, Nakazawa YJ, Self J, et al. Laboratory Investigations of African Pouched Rats (*Cricetomys gambianus*) as a Potential Reservoir Host Species for Monkeypox Virus. *Plos Neglected Tropical Diseases*. 2015. 9(10), e0004013. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004013. PMID: 26517724; PMCID: PMC4627651
11. Weiner Z.P., Salzer J.S., LeMasters E. et al. Characterization of Monkeypox virus dissemination in the black-tailed prairie dog (*Cynomys ludovicianus*) through in vivo bioluminescent imaging. *Plos one*. 2019. 14(9), e0222612. DOI: 10.1371/journal.pone.0222612. PMID: 31557167; PMCID: PMC6762066
12. Falendysz E.A., Lopera J.G., Lorenzsonn F. et al. Further Assessment of Monkeypox Virus Infection in Gambian Pouched Rats (*Cricetomys gambianus*) Using In Vivo Bioluminescent Imaging. *Plos Neglected Tropical Diseases*. 2015. 9(10), e0004130. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004130. PMID: 26517839; PMCID: PMC4627722
13. Falendysz E.A., Lopera J.G., Doty J.B. et al. Characterization of Monkeypox virus infection in African rope squirrels (*Funisciurus sp.*). *Plos Neglected Tropical Diseases*. 2017. Aug; 11(8), e0005809. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005809. PMID: 28827792; PMCID: PMC5578676
14. Weaver JR, Isaacs SN. Monkeypox virus and insights into its immunomodulatory proteins. *Immunol Rev*. 2008 Oct. 225, p.96–113. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00691.x. PMID: 18837778; PMCID: PMC2567051
15. Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Dalhat M, Ogoina D, McCollum A, Disu Y, Mamadu I, Akinpelu A. et al. CDC Monkeypox Outbreak Team. Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017–18: a clinical and epidemiological report. *Lancet Infect Dis*. 2019 Aug. 19(8),872–879. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30294–4. Epub 2019 Jul 5. PMID: 31285143.
16. Monkeypox – Singapore (who.int). <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/16-may-2019-monkeypox-singapore-en>
17. Monkeypox outbreak in Nigeria – On Medicine (biomedcentral.com). <https://blogs.biomedcentral.com/on-medicine/2019/06/04/monkeypox-outbreak-in-nigeria/>
18. Past U.S. Cases and Outbreaks | Monkeypox | Poxvirus | CDC, (Monkeypox - the United States of America (who.int). <https://www.who.int/es/emergencies/disease-outbreak-news/item/monkeypox---the-united-states-of-america>
19. Happi Ch, Adetifa I, Mbala P, Njouom R, Nakoune E, Happi A, et al. Urgent need for a non-discriminatory and non-stigmatizing nomenclature for monkeypox virus. *News Directory World News Headlines* [Internet]. 2022 Jun 10. [cited 2022 Aug 2]. Available from: <https://virological.org/t/urgent-need-for-a-non-discriminatory-and-non-stigmatizing-nomenclature-for-monkeypox-virus/853>
20. Pragya D. Yadav, Aravind Reghukumar, Rima R. Sahay et al. First two cases of Monkeypox virus infection in travellers returned from UAE to India, July 2022, 05 August 2022, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1927719/v1]
21. Laboratory testing for the monkeypox virus: Interim guidance. Laboratory testing for the monkeypox virus: Interim guidance (who.int)
22. Gigante CM, Korber B, Seabolt MH, Wilkins K, Davidson W, Rao AK, et al. Multiple lineages of Monkeypox virus detected in the United States, 2021–2022 bioRxiv [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 11];2022.06.10.495526. Preprint from bioRxiv, 11 Jun 2022. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.06.10.495526v1>
23. Kmiec D, Kirchhoff F. Monkeypox: A New Threat? *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 17;23(14):7866. doi: 10.3390/ijms23147866. PMID: 35887214; PCID: PMC9321130. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9321130/>
24. J.W. Kim, M. Lee, H.Shin, C.H. Choi, M.M. Choi, J.W. Kim et al. Isolation and identification of monkeypox virus MPXV-ROK-P1-2022 from the first case in the Republic of Korea. *Osong Public Health Res Perspect*. 2022; 13(4):308–311. Publication date (electronic): 2022 August 31. doi : <https://doi.org/10.24171/j.phrp.2022.0232>
25. Daniel Hornuss, Theo Daehne, Veronika Goetz, Matthias Mueller, Susanne Usadel, Alexandra Lorz, Maja Mockenhaupt et al. Transmission characteristics, replication patterns and clinical manifestations of human monkeypox virus – an in-depth analysis of four cases from Germany, *Clinical Microbiology and Infection*, 2022, ISSN 1198-743X, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.09.012> (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X22005006>
26. Loconsole, D., Sallustio, A., Centrone, F., Casulli, D., Accogli, M., Saracino, A., Foti, C. et al. Monkeypox Virus Infections in Southern Italy: Is There a Risk for Community Spread? *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, 11719. <https://doi.org/10.3390/ijerph191811719>
27. Beyond sex: Human Monkeypox Virus is an Emerging Threat to Marginalized Populations J.A. Barocas, S.A. Strathdee – *Open Forum Infectious Diseases*, 2022. – ofac551.pdf (silverchair.com)
28. Aguilera-Alonso D., Alonso-Cadenas J.A., Roguera-Sopena M., Lorusso N, Miguel LGS, Calvo C. Monkeypox virus infections in children in Spain during the first months of the 2022 outbreak. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Sep 1. S.2352–4642(22)00250–4. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00250-4. Epub ahead of print. PMID: 36058226.
29. Ježek Z. Human monkeypox: clinical features of 282 patients. *J Infect Dis* 1987. 156:293–8. doi: 10.1093/infdis/156.2.293.
30. Very low risk of monkeypox among staff and students after exposure to a confirmed case in educational settings, England, May to July 2022. S.N. Ladhani, F. Aiano, D.S. Edwards, S. Perkins... – *Eurosurveillance*, 2022. – eurosurv-27-40-1.pdf (eurosurveillance.org)
31. Marzia Puccioni-Sohler, Carolina Marques de Oliveira, Marcelo Namen, Clarissa R. Damaso, Emerging Monkeypox virus and neuroinflammatory disorders, *IJID Regions*, 2022. ISSN 2772-7076, <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2022.08.015>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772707622001072>)
32. Badenoch J.B., Conti I., Rengasamy E.R., Watson C.J., Butler M, Hussain Z. [et al.] Neurological and psychiatric presentations associated with human monkeypox virus infection: a systematic review and meta-analysis. [Preprint]. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.07.03.22277069v1>. doi:10.1101/2022.07.03.22277069
33. Brundu M., Marinello S., Scaglione V., Ferrari A., Franchin E., Mazzitelli M., Cattelan A.M. The first case of monkeypox virus and acute HIV infection: Should we consider monkeypox a new possible sexually transmitted infection? *J Dermatol*. 2022 Aug 22. doi: 10.1111/1346-8138.16556. Epub ahead of print. PMID: 35996211.
34. Dominik Nörz, Thomas Theo Brehm, Hui Ting Tang, Ilka Grewe, Lennart Hermanussen, Hanna Matthews, Julia Pestel et al. Clinical characteristics and comparison of longitudinal qPCR results from different specimen types in a cohort of ambulatory and hospitalized patients infected with monkeypox virus., *Journal of Clinical Virology*, Volume 155, 2022. 105254, ISSN 1386-6532, <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2022.105254>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S138665322200186X>)
35. A. Català, P. Clavo Escribano, J. Riera, et al. Monkeypox outbreak in Spain: clinical and epidemiological findings in a prospective cross-sectional study of 185 cases. *Br. J. Dermatol*. 2022. 10.1111/bjd.21790 10.1111/bjd.21790.
36. Ramoni S., Maronese C.A., Morini N., Avallone G., Quattri E., Carrera C.G., Boggio F.L., Marzano A.V. Syphilis and monkeypox co-infection: Coincidence, synergy or asymptomatic carriage? *Travel Med Infect Dis*. 2022 Sep 5. 50:102447. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102447. Epub ahead of print. PMID: 36067937.
37. Oprea C., Ionuț Popa, Ianache I, Păun A., Vasile S., Grațîela Țârdei, Nica M.M., Popescu C.P., Ceausu E., Florescu S.A. Monkeypox, severe hepatitis A, and syphilis in an HIV returning traveler from Spain to Romania. *Travel Med Infect Dis*. 2022 Sep 8. 102455. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102455. Epub ahead of print. PMID: 36089283.
38. Paran Nir, Yahalom-Ronen Yfat, Shifman Ohad, Lazar Shirley, Ben-Ami Ronen, Yakubovsky Michal, Levy Itzchak, Wieder-Feinsod Anat, Amit Sharon, Katzir Michal et al. Monkeypox DNA levels correlate with virus infectivity in clinical samples, Israel, 2022. *Euro Surveill*. 2022. 27(35);pii=2200636. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.35.2200636>
39. Peiró-Mestres Aida, Fuertes Irene, Camprubi-Ferrer Daniel, Marcos María Ángeles, Vilella Anna, Navarro Mireia et al. on behalf of the Hospital Clinic de Barcelona Monkeypox Study Group. Frequent detection of monkeypox virus DNA in saliva, semen, and other clinical samples from 12 patients, Barcelona, Spain, May to June 2022. *Euro Surveill*. 2022. 27(28); pii=2200503. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.28.2200503>
40. Palich R., Burrell S., Monsel G. et al. Viral loads in clinical samples of men with monkeypox virus infection: a French case series. *Lancet Infect Dis*. 2022. (published online Sept 29.) [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00586-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00586-2)
41. Focosi D., Franchini M. What a Transfusion Physician Should Know about Monkeypox Virus: Barriers to and Risks for Transmission, and Possible Mitigation Strategies. *Diagnostics* (Basel). 2022

- Sep 11. 12(9), 2200. doi: 10.3390/diagnostics12092200. PMID: 36140601; PMCID: PMC9497883.
42. Jun Liu Eric M. Mucker, Jennifer L. Chapman, April M. Babka, Jamal M. Gordon, Ashley V. Bryan, Jo Lynne W. Raymond, Todd M. Bell, Paul R. Facemire, Arthur J. Goff, Aysegul Nalca & Xiankun Zeng. Retrospective detection of monkeypox virus in the testes of nonhuman primate survivors. *Nature Microbiology* . 2022. vol. 7, P. 1980–1986.
  43. A. Reda, R. Sah, A.J. Rodriguez-Morales, J. Shah Viral replication and infectivity of monkeypox through semen.. *Lancet Infect Dis*. 2022 Nov. 22(11), P. 1531–1532. Published online 2022 Sep 29. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00611-9
  44. Morgan C.N., Whitehill F, Doty J.B., et al. Environmental Persistence of Monkeypox Virus on Surfaces in Household of Person with Travel-Associated Infection, Dallas, Texas, USA, 2021. *Emerging Infectious Diseases*. 2022 Aug. 28(10). DOI: 10.3201/eid2810.221047. PMID: 35951009.
  45. Estelle Chaix, Mickaël Boni, Laurent Guillier, Stéphane Bertagnoli, Alexandra Mailles, Catherine Collignon, Pauline Kooch, et al. Risk of Monkeypox virus (MPXV) transmission through the handling and consumption of food. *Microbial Risk Analysis*. 2022. 100237, ISSN 2352-3522, <https://doi.org/10.1016/j.mran.2022.100237>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352352222000354>)
  46. S. Seang, S. Burrell, E. Todesco, V Leducq, G. Monsel. Evidence of human-to-dog transmission of monkeypox virus – *The Lancet*, 2022 August 27. Vol 400, P. 658–659. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)
  47. Hannah Murphy & Hinh Ly The potential risks posed by inter- and in-species transmissions of monkeypox virus. *Virulence*. 2022. 13:1, P. 1681–1683, DOI: 10.1080/21505594.2022.2127199
  48. W. Chen, W. Chen. Model-Based Theoretical Evaluation of the Feasibility of Using Wastewater-Based Epidemiology to Monitor Monkeypox. *Environ. Sci. Technol. Lett*. 2022. 9, 9, P. 772–778.
  49. Dhammika Leshan Wannigama, Mohan Amarasiri, Parichart Hongsing, Cameron Hurst, Charin Modchang, Sudarat Chad-suthi, Suparintnon Anupong et al. Multiple traces of monkeypox detected in non-sewered wastewater with sparse sampling from a densely populated metropolitan area in Asia, *Science of The Total Environment*. 2022. 159816, ISSN 0048-9697, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.159816>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969722069169>)
  50. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2022 Monkeypox Outbreak Global Map (Data as of 02 Nov 2022) – <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/world-map.html>
  51. Mao L., Ying J., Selekon B., Gonofio E., Wang X., Nakoune E., Wong G., Berthet N. Development and Characterization of Recombinase-Based Isothermal Amplification Assays (RPA/RAA) for the Rapid Detection of Monkeypox Virus. *Viruses*. 2022. 14, 2112. <https://doi.org/10.3390/v14102112/>
  52. Treatment Information for Healthcare Professionals | Monkeypox | Poxvirus | CDC (<https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/treatment.html>)
  53. S. Chatterjee, A.R. Sharma, M. Bhattacharya, K. Dhama, S.-S. Lee, C. Chakraborty. Relooking the monkeypox virus during this present outbreak: epidemiology to therapeutics and vaccines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022. Vol. 26, N. 16, P. 5991–6003. DOI: 10.26355/eurrev\_202208\_29541
  54. Laine Ch., Mover D., Cotton D. Monkeypox: Challenging Clinical Questions. *Annal of Internal Medicine*. 14 October 2022. <https://doi.org/10.7326/M22-3040>. – Monkeypox: Challenging Clinical Questions | *Annals of Internal Medicine* ([acpjournals.org](http://acpjournals.org))
  55. Yang Q, Xia D, Syed AAS, Wang Z, Shi Y. Highly accurate protein structure prediction and drug screen of monkeypox virus proteome. *J Infect*. 2022 Aug 11, S0163-4453(22)00470-4. doi: 10.1016/j.jinf.2022.08.006. Epub ahead of print. PMID: 35964685; PMCID: PMC9367171
  56. Tibor Spath, Sophie Brunner-Ziegler, Tanja Stamm, Florian Thalhammer, Michael Kundl, Kim Purkhauer, Alessandra Handisurya. Modelling the protective effect of previous compulsory smallpox vaccination against human monkeypox infection: from hypothesis to a worst case scenario. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022. ISSN 1201-9712, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.09.022>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971222005215>)
  57. New numerical dynamics of the fractional monkeypox virus model transmission pertaining to nonsingular kernels. M Al Qurashi, S Rashid, AM Alshehri, F Jarad, F Safdar – *Mathematical Biosciences* ..., 2022. – New numerical dynamics of the fractional monkeypox virus model transmission pertaining to onsingular ernels ([aimspress.com](http://aimspress.com))
  58. Fuentes-Zacarías P, Murrieta-Coxca JM, Gutiérrez-Samudio RN, Schmidt A, Schmidt A, Markert UR, Morales-Prieto DM. Pregnancy and pandemics: Interaction of viral surface proteins and placenta cells. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021, Nov 1. 1867(11), p.166218. doi: 10.1016/j.bbadis.2021.166218. Epub 2021 Jul 24. PMID: 34311080; PMCID: PMC9188292
  59. Hassett D.E. Smallpox infections during pregnancy, lessons on pathogenesis from nonpregnant animal models of infection. *J. Reprod. Immunol*. 2003. 60(1), P. 13–24. [PubMed] [Google Scholar]
  60. Nishiura H. Smallpox during pregnancy and maternal outcomes. *Emerg. Infect. Dis*. 2006. 12(7), P. 1119–1121. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
  61. Mbala PK, Huggins JW, Riu-Rovira T, Ahuka SM, Mulembakani P, Rimoin AW, Martin JW, Muyembe JT. Maternal and Fetal Outcomes Among Pregnant Women With Human Monkeypox Infection in the Democratic Republic of Congo. *J Infect Dis*. 2017 Oct 17. 216(7), P. 824–828. doi: 10.1093/infdis/jix260. PMID: 29029147
  62. Neville K Kisalu, John L Mokili, Toward Understanding the Outcomes of Monkeypox Infection in Human Pregnancy, *The Journal of Infectious Diseases*. October 2017. Vol. 216, Issue 7, P. 795–797, <https://doi.org/10.1093/infdis/jix342>
  63. Ronen Arbel, Yael Wolff Sagy, Roy Zucker et al. Vaccine Effectiveness of Modified Vaccinia Ankara in Human Monkeypox, 22. August 2022, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1976861/v1>]
  64. Monkeypox and Smallpox Vaccine Guidance | Monkeypox | Poxvirus | CDC. (<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/smallpox-monkeypox.html>)
  65. Kriss JL, Boersma PM, Martin E, et al. Receipt of First and Second Doses of JYNNEOS Vaccine for Prevention of Monkeypox – United States, May 22–October 10, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. ePub: 21 October 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7143e2>
  66. Asad Ullah, Farah Ali Shahid, Mahboob Ul Haq, Muhammad Tahir ul Qamar, Muhammad Irfan, Bilal Shaker, Sajjad Ahmad, Faris Alrumaihi, Khaled S. Allemailem & Ahmad Almatroudi. An integrative reverse vaccinology, immunoinformatic, docking and simulation approaches towards designing of multi-epitopes based vaccine against monkeypox virus, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2022. DOI: 10.1080/07391102.2022.2125441
  67. Alshahrani N.Z.; Alzahrani F.; Alarifi A.M.; Algethami M.R.; Alhumam M.N.; Ayied H.A.M.; Awan A.Z.; Almutairi A.F.; Bamakhrama S.A.; Almushari B.S.; et al. Assessment of Knowledge of Monkeypox Viral Infection among the General Population in Saudi Arabia. *Pathogens* 2022. 11, 904. <https://doi.org/10.3390/pathogens11080904>
  68. Alshahrani N.Z., Mitra S., Alkuwaiti A.A., et al. Medical Students' Perception Regarding the Re-emerging Monkeypox Virus: An Institution-Based Cross-Sectional Study From Saudi Arabia. *Cureus*. August 16, 2022. 14(8), e28060. doi:10.7759/cureus.28060
  69. Kenyon C. Is Monkeypox Being Underdiagnosed in Countries with More Stigmatizing Attitudes towards Men Who Have Sex with Men? A Simple Ecological Analysis. *Epidemiologia* 2022. № 3, 363–368. <https://doi.org/10.3390/epidemiologia303002>
  70. Sampson M., Polk C., Fairman R., DeWitt M., Leonard M., Davidson L., Passaretti C. Monkeypox testing delays: The need for drastic expansion of education and testing for monkeypox virus. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2022. 1–2. doi:10.1017/ice.2022.237
  71. Singer R.B., Johnson A.K., Zemplak J.L. et al. Monkeypox Prevention and Protecting Sex Workers: A Call to Action. *Arch Sex Behav*. 2022. <https://doi.org/10.1007/s10508-022-02428-y>
  72. Mungmunpantipantip R., Wiwanitkit V. COVID-19 pandemic mistakes and monkeypox: Correspondence. *Pulmonology*. 2022 Oct 17. S2531-0437(22)00247-1. doi: 10.1016/j.pulmoe.2022.10.003. Epub ahead of print. PMID: 36274044; PMCID: PMC9574457
  73. Mungmunpantipantip R., Wiwanitkit V. COVID-19 pandemic mistakes and monkeypox: Correspondence. *Pulmonology*. 2022 Oct 17:S2531-0437(22)00247-1. doi: 10.1016/j.pulmoe.2022.10.003. Epub ahead of print. PMID: 36274044; PMCID: PMC9574457)
  74. Lei Zhou, Yali Wang, Dan Li, Mengjie Han, Guoqing Shi, Qun Li. Consideration of Monkeypox Surveillance in China, 2022[J]. *China CDC Weekly*, 2022, 4(41): 924–928. doi: 10.46234/ccdcw2022.190
  75. В Україні зафіксували чотири випадки мавпячої віспи (ukrinform.ua), (Віспа мавп в Україні – скільки випадків Слово і Діло (slovoidilo.ua))
  76. Віспа мавп | Центр громадського здоров'я (phc.org.ua)
  77. <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/world-map.html>

# РОЗВИТОК ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ COVID-19 В УКРАЇНІ

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

**З**а три роки пандемії COVID-19, згідно з офіційною статистикою, частка захворілих від загальної кількості людей на планеті становить близько 8%. Насправді цей показник у багато разів занижений. В статті проаналізовано динаміку епідемічного процесу COVID-19 в Україні за період від початку (2020 р.) до 48-го тижня 2022 р. За цей час зареєстровано 5 350 380 випадків цієї інфекції, із яких 2,1% закінчився летально. Епідемія характеризувалася п'ятьма хвилями підйому захворюваності, корелюючи з основними тенденціями пандемії у світі. Від початку епідемії до 4-ої хвилі включно кожна наступна хвиля супроводжувалася зростанням показників захворюваності. Найвищими вони були під час циркуляції варіанту Omicron вірусу SARS-CoV-2 на початку 2022 р., що пояснюється значними антигенними відмінностями цього варіанту та вищою контагіозністю. Співвідношення найвищих тижневих показників кожної хвилі становило відповідно 1 : 1,1 : 1,6 : 2,5 : 0,45. Низькі рівні захворюваності в Україні під час 5-ої хвилі зумовлені більш легким перебігом хвороби та особливостями воєнного часу. Групу ризику щодо летальності від COVID-19 становили пацієнти вікових груп 60–69 та 70 років і старше. Їх частка серед усіх летальних випадків на 48-му тижні 2022 р. становила відповідно 16,1% і 64,3%, а показники летальності – 1,35% і 4,52%. У 92,2% померлих від COVID-19 була супутня патологія. Відсоток пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, у тому числі з гіпертонією, серед загальної кількості померлих становив 62,6–62,45%, діабетом – 12,62–13,59%. Вагітність не є фактором ризику щодо летального наслідку: частка вагітних серед померлих від COVID-19 становила лише 0,04%. За період епідемії в Україні серед медичних працівників зареєстровано 149 755 випадків COVID-19, із яких 0,8% закінчилися летально. Цей показник в 2,6 раза нижче загального показника летальності, що пояснюється більшою вірогідністю отримання своєчасної медичної допомоги, вакцинацією на ранніх її етапах (було актуально для періодів 2-ої і 3-ої хвилі), ймовірністю перманентного реінфікування. Епідеміологічний нагляд за COVID-19 як в Україні, так і у світі потребує уніфікації підходів для його удосконалення. Відповідно до проведеного аналізу, для оцінки ефективності епідеміологічного нагляду за COVID-19 достатньо використовувати показники захворюваності, летальності та смертності. Розвиток епідемічного процесу при COVID-19 відбувався у напрямку зниження вірулентності збудника на тлі зростання його контагіозності. Поступове зростання частки дітей серед захворілих, формування осінньо-весняної сезонності, вказують на набуття епідемічним процесом властивостей, характерних для сезонних респіраторних інфекцій.

**Ключові слова:** пандемія COVID-19, SARS-CoV-2, динаміка епідемічного процесу.

V.I. Zadorozhna, V.R. Shaginian, T.A. Sergeyeva, N.P. Vynnyk

## DEVELOPMENT OF THE EPIDEMIC PROCESS OF COVID-19 IN UKRAINE

State University «L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases  
National Academy of Sciences of Ukraine»

**D**uring the 3 years of the COVID-19 pandemic, according to official statistics, the percentage of patients from the total number of people on the planet is about 8%. Really, this indicator is many times underestimated. The article analyzes the dynamics of the epidemic process of COVID-19 in Ukraine for the period from the beginning (2020) to the 48th week of 2022. During this period, 5,350,380 cases of this infection were registered, of which 2.1% ended fatally. The epidemic was characterized by 5 waves of rising morbidity, correlating with the main trends of the pandemic in the world. From the beginning of the epidemic up to and including the 4th wave, each subsequent wave was accompanied by an increase in morbidity rates. They were the highest during the circulation of the Omicron variant of the SARS-CoV-2 virus in early 2022, which is explained by the significant antigenic differences of this variant and the higher contagiousness. The ratio of the highest weekly indicators of each wave was 1 : 1.1 : 1.6 : 2.5 : 0.45, respectively. The low level of morbidity in Ukraine during the 5th wave is due to the milder course of the disease and the characteristics of wartime. Patients aged 60–69 and 70 years and older were the risk group for mortality from COVID-19. Their share among all fatal cases in the 48th week of 2022 was 16.1% and 64.3%, respectively, and the mortality rates were 1.35% and 4.52%. 92.2% of those who died from COVID-19 had a concomitant pathology. The percentage of patients with cardiovascular diseases, including hypertension among the total number of deceased was 62.6–62.45%, diabetes – 12.62–13.59%. Pregnancy is not a risk factor for fatal outcome: pregnant women accounted for only 0.04% of those who died from COVID-19. During the epidemic period, 149,755 cases of COVID-19 were registered among medical workers in Ukraine, of which 0.8% were fatal. This indicator

is 2.6 times lower than the overall mortality rate, which is explained by a higher probability of receiving timely medical care, vaccination in its early stages (it was relevant for the periods of the 2nd and 3rd waves), and the probability of permanent reinfection. Epidemiological surveillance of COVID-19 both in Ukraine and in the world requires unification of approaches for its improvement. Based on the conducted analysis, it is sufficient to use indicators of morbidity, lethality and mortality to assess the effectiveness of epidemiological surveillance for COVID-19. The development of the epidemic process in the case of COVID-19 took place in the direction of a decrease in the virulence of the pathogen against the background of an increase in its contagiousness. The gradual increase in the share of children among the sick, the formation of autumn-spring seasonality, indicate the acquisition by the epidemic process of properties characteristic of seasonal respiratory infections.

**Keywords:** COVID-19 pandemic, SARS-CoV-2, dynamics of the epidemic process



Минуло майже три роки, як людство живе з новим вірусом SARS-CoV-2, що став випробуванням не тільки для національних систем охорони здоров'я, але й вплинув на середню тривалість життя людини, економіку країн і навіть світогляд людства. За оціночними даними, частка захворілих від загальної кількості людей на планеті становить близько 8%, що насправді не відповідає дійсності та є в багато разів заниженим показником. Це, головним чином, залежить від недосконалості системи епідеміологічного нагляду за цією інфекцією загалом, обсягів її діагностики та критеріїв офіційної реєстрації, а також значних відмінностей у технічній спроможності та підходах до цього питання в різних країнах.

Ще до оголошення ВООЗ пандемії при оцінці ризиків і прогнозуванні подальшого розвитку епідемічного процесу цієї емерджентної інфекції, головним передбачуваним нами сценарієм було набуття нею характеру пандемії з наступним укоріненням збудника в людській популяції та змінами у паразитарній системі, поповнення новим вірусом великої групи збудників, що викликають ГРВІ [1]. Як ми бачимо, такий хід розвитку епідемічного процесу COVID-19 повністю підтвердився. Однак залишається багато нез'ясованих питань, які стосуються участі інших хазяїв у паразитарній системі, мультисистемних проявів післяковідного синдрому, ризиків утворення нових генетично змінених варіантів вірусу та необхідності постійного їх молекулярно-епідеміологічного моніторингу, ефективності вакцинації, особливостей гібридного імунітету тощо [2–6]. Важливість реалізації

концептуальних підходів «Єдине здоров'я» до емерджентної інфекції COVID-19 підтверджують й останні дані канадських вчених, які свідчать про формування окремої лінії SARS-CoV-2 (B.1.641) серед білохвостих оленів. Ця лінія найбільш відмінна від інших ліній SARS-CoV-2, виявлених на даний момент. Вона має 76 мутацій та відносно недавнього спільного предка, що походить від вірусу, виявленого серед норок та людини в сусідньому штаті Мічиган (США). Проведений філогенетичний аналіз надав докази стійкої еволюції вірусу в процесі циркуляції серед білохвостих оленів та його передачу від оленя до людини [7].

З погляду теорії епідеміології важливим є питання щодо розвитку епідемічного процесу, викликаного новим збудником, тобто його еволюції за цей трирічний проміжок часу, коли більша частка людства вже встигла бути інфікованою. Важливими є питання про зміни, які відбуваються з патогенним потенціалом вірусу, формуванням адаптивного імунітету та, у відповідності до цього, перебігом епідемічного процесу у різних соціально-економічних умовах тощо. Незважаючи на близькі тенденції епідемічного процесу COVID-19 у різних частинах світу та різних країнах, на різних етапах пандемії спостерігалися й певні особливості, які могли залежати від низки чинників, зокрема строків впровадження та обсягу карантинних заходів, переважання тих чи інших груп ризику, готовності системи охорони здоров'я до адекватної відповіді на нову загрозу. Крім того, великою проблемою для порівняння інформації не тільки між країнами, але й у межах різних регіонів країни, стала відсут-

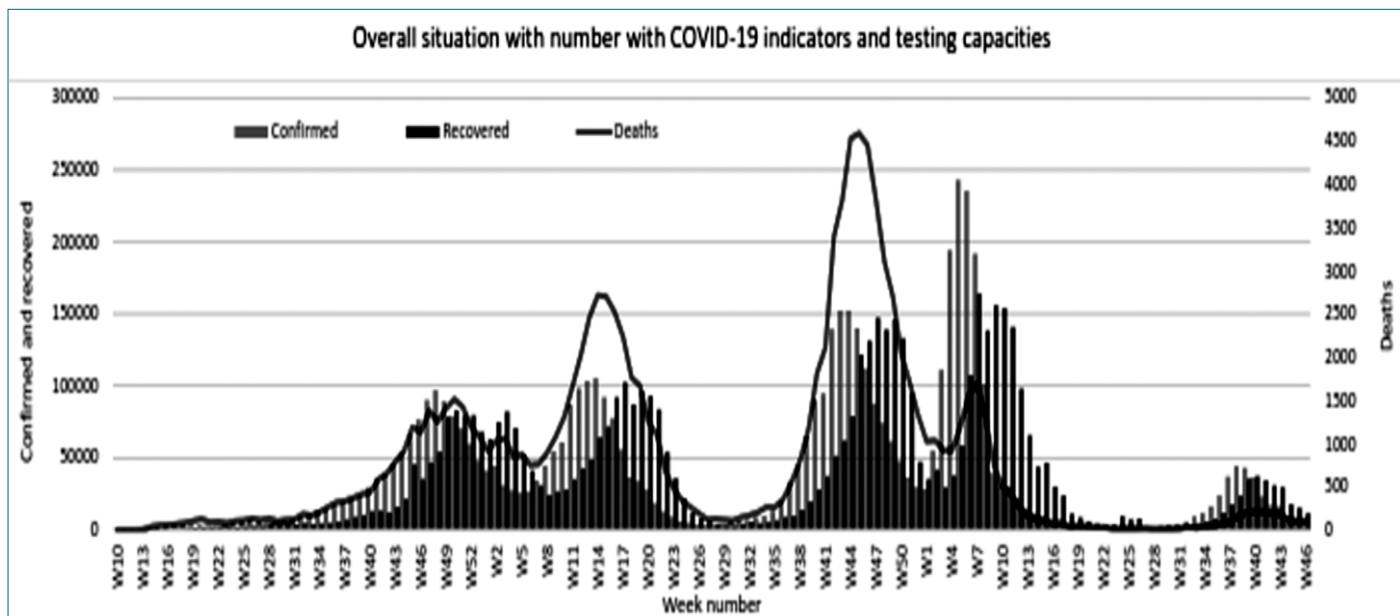


Рис. 1. Розвиток епідемічного процесу COVID-19 в Україні з початку епідемії (10-й тиждень 2020 р. — 46-й тиждень 2022 р.) [8].

ність уніфікованих підходів до лабораторного обстеження пацієнтів та постановки діагнозу, що суттєво вплинуло на дані офіційної статистики. Усі зазначені вище проблеми натепер підлягають всебічному аналізу як з боку наукової медичної спільноти, так й інших галузей суспільства, на які вплинув COVID-19, набувши узагальнюючої назви «уроки пандемії». Вони спрямовані і на корекцію ситуації сьогодення, і на запобігання майбутнім біологічним загрозам. Для розуміння перебігу епідемічного процесу COVID-19 в Україні та прогнозування подальшого його розвитку необхідним є визначення його особливостей на різних етапах формування паразитарної системи. У цій статті ми не розглядаємо вплив вакцинації на перебіг епідемічного процесу COVID-19, оскільки це є окремим аспектом наших досліджень.

**Метою роботи** було охарактеризувати перебіг епідемічного процесу COVID-19 в Україні загалом та під час різних хвиль зростання захворюваності.

**Матеріали і методи.** Було проаналізовано щодобові «Оперативні довідки про основні показники захворюваності на COVID-19 в Україні» за 2020 р. та щотижневі звіти «Епідемічна ситуація щодо поширення коронавірусної хвороби COVID-19 в Україні» за 2021 – 46 тижнів 2022 рр. ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» [8]. У роботі застосовували комплекс описово-оціночних та аналітичних прийомів епідеміологічного методу дослідження в поєднанні з методами математичної статистики.

**Результати та обговорення.**

**Захворюваність на COVID-19.** Станом на 08.12.2022 р. від початку епідемії в Україні лабораторно підтверджено 5 350 380 випадків COVID-19, загальна кількість померлих склала 110 694 особи. Захворюваність дорівнювала 4 405,1 на 100 тис. населення, коливаючись по адміністративних регіонах від 2 366,2 до 7 421,6 на 100 тис. населення. Відмінності в 3,1 рази між максимальною і мінімальною захворюваністю та в 1,7–1,9 рази – від загальної захворюваності по Україні можуть опосередковано свідчити про відсутність єдиного підходу до епідеміологічного нагляду за COVID-19, в тому числі до виявлення і реєстрації випадків цієї інфекції.

За період від виявлення першого випадку (03.03.2020 р.) і до 46-го тижня 2022 р. можна виділити 5 умовних хвиль підйому захворюваності на цю інфекцію (рис. 1) [8].

Під час 1-ої хвилі захворюваності (період до 15.02.2021 р.) тижневий показник піку захворюваності (48-й тиждень) становив 254,5 на 100 тис. населення (табл.1). Підйом захворюваності 2-ої хвилі розпочався на 7-му тижні 2021 року. Її максимум припадав на 14-й тиждень та досяг 276,3 на 100 тис. населення, майже дорівнюючи максимальній захворюваності попередньої хвилі. Пік захворюваності 3-ої хвилі під час переважання в циркуляції варіанту Delta вірусу SARS-CoV-2 припадав на жовтень-листопад 2021 р. (399,6–399,8 на 100 тис. населення), а рівні тижневої пікової захворюваності зросли в порівнянні з 2-ою хвилею майже в 1,5 рази. 4-а хвиля була пов'язана з варіантом Omicron вірусу SARS-CoV-2 (лінія B.1.1.529). Її початком можна вважати 2-й тиждень 2022 року. За 5-й тиждень рівень захворюваності збільшився до максимального значення 637,9 на 100 тис. населення, значно перевищуючи найбільші потижневі показники піку захворюваності 3-ої хвилі (у 1,6 рази).

Таблиця 1. Тижневі показники захворюваності на COVID-19 і летальності під час піку підйомів захворюваності

Хвиля	Тиждень року	Кількість захворілих / на 100 тис.	Кількість померлих	Тижнева летальність (%)	Медичні працівники			Летальність за весь період (%)
					Абс. число захворілих (%)	Кількість померлих	Тижнева летальність (%)	
1-а	48-й 2020	96 936/ 254,5	1 252	1,3	3 845 /3,6	22	0,6	
2-а	14-й 2021	105 217/ 276,3	2 714	2,6	2 501 /2,4	32	1,3	2,0
3-я	44-й 2021	152 263/ 399,8	4 530	3,0	2 412 /1,6	32	1,3	2,3
4-а	5-й 2022	242 942/ 637,9	1 189	0,5	5 373 /2,2	6	0,1	2,4
5-а	38-й 2022	44 137/ 115,9	161	0,4	1 030 /2,3	1	0,09	2,1

Наступний 5-й підйом розпочався в серпні 2022 р. і був викликаний варіантом Omicron вірусу SARS-CoV-2 (лінія B.5). Починаючи з 33-го тижня (з 15.08.2022), захворюваність почала поступово зростати та дещо перевищила (в 1,1–1,2 рази) показники 2021 р. за аналогічний період. Максимальні показники захворюваності зафіксовані на 38–39-му тижнях (115,9–112,4 на 100 тис. населення, у 5,5 рази нижче найвищої тижневої захворюваності 4-ої хвилі). Після цього рівень захворюваності почав повільно спадати (-4,1% на тиждень) проти вираженого його зростання за аналогічний період минулого року (+7,8% на тиждень). Але ці порівняння не є повністю коректними, оскільки для нового збудника поки що не можна говорити про стабільно виражену сезонність, а також через війну в Україні, що розпочалась на 8-му тижні 2022 р., й очевидну неможливість отримання повної інформації з низки регіонів та через нульову звітність на окупованих територіях. Загалом для цієї емерджентної інфекції, збудник якої здатний до швидкої антигенної мінливості, доцільно порівнювати епідеміологічні характеристики наступних і попередніх хвиль захворюваності для визначення тенденцій та прогнозів епідемічного процесу.

Отже, від початку епідемії в Україні до 4-ої хвилі включно кожна наступна хвиля характеризувалася зростанням показників захворюваності. Тобто найвищими вони були під час циркуляції варіанту Omicron вірусу SARS-CoV-2 на початку 2022 року. Це відбулося за рахунок значних антигенних відмінностей цього вірусу від попередніх варіантів, що дозволяло йому ухилитися від природної та штучної специфічної імунної відповіді, та вищої контагіозності. Співвідношення найвищих тижневих показників кожної хвилі становило відповідно 1 : 1,1 : 1,6 : 2,5 : 0,45. Хоча динаміка захворюваності в Україні корелює зі світовою тенденцією, достатньо низькі рівні захворюваності в Україні під час 5-ої хвилі також зумовлені суттєвим зменшення кількості тестувань і звертань до лікаря у зв'язку з більш легким перебігом хвороби та особливостями воєнного часу.

Найбільшу кількість хворих на COVID-19 зареєстровано в 2021 р. (2 617 628 випадків), найменшу — у 2020 р. (1 055 047) (табл. 2). Співвідношення випадків за роками становить 1 : 2,5 : 1,6.

Таблиця 2. Захворюваність на COVID-19 та летальність в Україні по роках

Роки	Кількість випадків	Кількість летальних випадків	Летальність
2020	1 055 047	18 533	1,76%
2021	2 617 628	77 556	2,96%
01.01 – 08.12.2022	1 677 705	14 605	0,87%

Щодо світової тенденції розвитку пандемії (січень 2020 р. – 16 листопада 2022 р.) [9], то захворюваність поступово зростала протягом 2020 р. і досягла піку 07.01.2021 р. – 851 542 випадки (рис. 2а). Наступний підйом розпочався в березні 2021 р., який досяг максимуму 29.04.2021 р. (904 019 випадків). Наступне зростання захворюваності спостерігалось в липні 2021 р. із найвищою кількістю захворілих 19.08.2021 р. (755 905 випадків); потім – у жовті (превалювання варіанту Delta вірусу SARS-CoV-2) з піком 21.01.2022 р.

(3 851 058 випадків, превалювання варіанту Omicron вірусу SARS-CoV-2). Початком наступної хвилі можна вважати червень 2022 р., а її піком – 12.07.2022 р. (1 203 751 випадок). Треба зазначити, що оцінювати динаміку захворюваності на нову інфекцію в масштабах світу достатньо складно, оскільки її поширеність залежала від багатьох чинників, серед яких масштаби та своєчасність впровадження карантинних заходів, кліматичні, соціально-економічні умови, доступність та якість медичної допомоги, впровадження тестування та вакцинопрофілактики.

Протягом вересня-жовтня 2022 р. захворюваність у світі продовжувала знижуватися із незначними коливаннями. Найменші її показники, починаючи з жовтня 2020 р., були зареєстровані 30.10.2022 р. (252 675 випадків). Надалі знову почалося повільне зростання і на 29.11.2022 р. показник досяг 615 261 випадку, збільшившись у 2,4 рази протягом місяця.

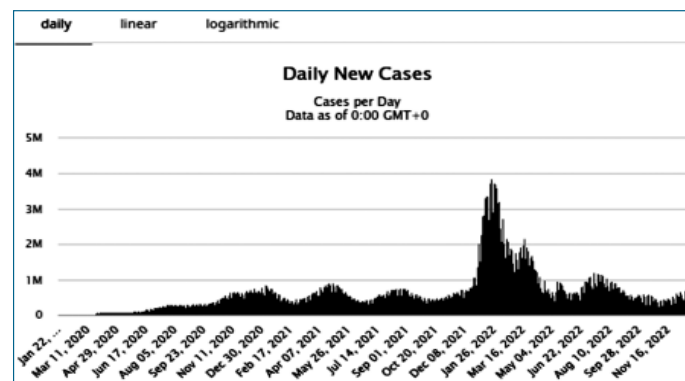


Рис. 2а. Динаміка кількості захворілих на COVID-19 у світі з початку пандемії (22.01.2020 — 16.11.2022 рр.).

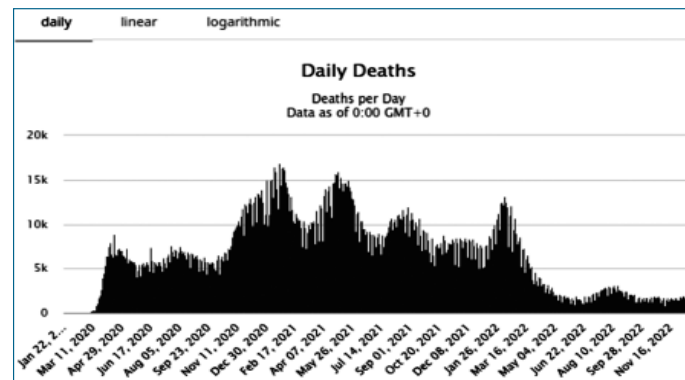


Рис. 2б. Динаміка кількості померлих від COVID-19 у світі з початку пандемії (22.01.2020 — 16.11.2022 рр.).

Тенденції в різних країнах, зокрема в Україні та світі як на певних етапах розвитку епідемічного процесу, так і впродовж певних коротких проміжків часу, зокрема тижневого періоду, можуть не співпадати. Наприклад, станом на 21.11.2022 р. щотижневий рівень захворюваності у світі знизився на 5% порівняно з попереднім тижнем (-115 227 випадків), кількість летальних випадків – на 18% (-1 663 випадки). В Україні ж станом на 24.11.2022 р. щотижнева захворюваність зменшилася на 26,1%, а кількість летальних випадків – на 21,6%.

**Віковий розподіл захворюваності.** Однією з епідеміологічних особливостей COVID-19 була незначна частка дітей серед захворілих на початку пандемії. Це було характерним для всіх країн. Як ми раніше зазначали, за нашими припущеннями, це могло бути пов'язано з низькою експресією рецепторів ACE2 (ангіотензинперетворюючий фермент) у дітей [10], які вірус

на початку свого потрапляння до людської популяції використовував як основні для колонізації біотопів людини. У процесі адаптації до організму людини як основного хазяїна в новій паразитарній системі, ймовірно, розширювався спектр рецепторів, які збудник почав використовувати. Подальші дослідження у цьому напрямі показали наявність низки інших рецепторів, які можуть забезпечити проникнення вірусу в клітини, в яких відсутній ACE2. Такими альтернативними рецепторами можуть бути CD147, AXL, CD209L/L-SIGN/CLEC4M, CD209/DC-SIGN/CLEC4L, CLEC4G/LSECtin, ASGR1/CLEC4H1, LDLRAD3, TMEM30A та KREMEN1. Особливо це стосується варіанту Omicron SARS-CoV-2, який демонструє змінений клітинний тропізм і пов'язану з ним зміну шляху проникнення в клітину, і мабуть за рахунок цього він уникає імунної відповіді, зокрема і вакцинальної, на ACE2-залежний вірус [10].

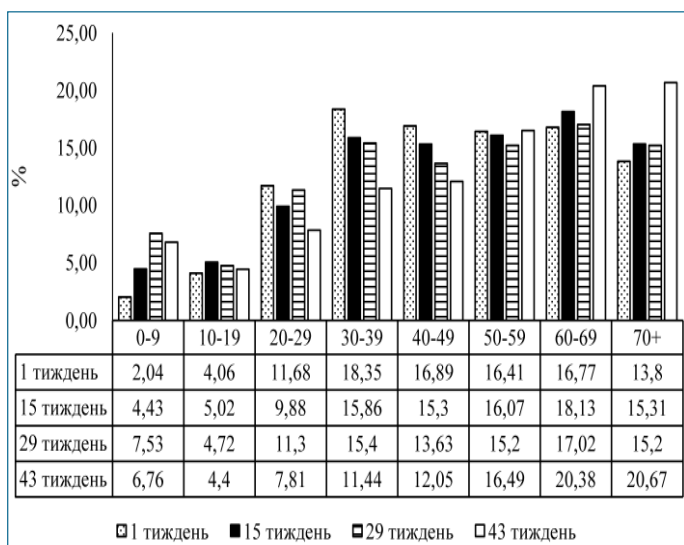


Рис. 3. Частка захворілих вікової групи від загальної кількості хворих (10 міс. 2022 р.).

Починаючи з вересня 2021 р., в Україні спостерігалось зростання частки дітей віком до 17 років серед захворілих. Цей щотижневий показник коливався від 2,9% до 10,9%, і якщо на 1 «дитячий» випадок у першій половині року припадав 21 «дорослий», то в другому півріччі співвідношення «дитячих» і «дорослих» випадків зменшилося до 1 : 13 – 1 : 14. За 37 тижнів 2022 р. частка випадків серед дітей у середньому склала 9,7% (95% ДІ: 8,9–10,5), перевищуючи показники минулого року, і на 1 «дитячий» випадок припадало в середньому 11 «дорослих» (від 8 до 56 на тиждень). Схожа ситуація спостерігалася і в інших країнах. За 48-й тиждень 2022 р. частка дітей серед захворілих дорівнювала 10,8%.

Загалом у 2021 р. більшість хворих були віком від 30 до 69 років. Протягом 10 міс. 2022 р. спостерігалася тенденція до зростання частки захворілих у вікових групах 0–9, 60–69 та 70 років і старше та зменшення – серед осіб віком 20–29, 30–39 і 40–49 років (рис. 3). Зазначене пов'язано з пом'якшенням карантинних обмежень під час 5-ої хвилі підйому захворюваності, що сприяло підвищенню кількості випадків COVID-19 серед населення старшого віку, які раніше найбільш дисципліновано дотримувалися цих вимог. Також таку тенденцію частково можна пояснити важчим перебігом хвороби у пацієнтів старшого віку, що змушує їх звертатися по медичну допомогу, яка відображається на кількості зареєстрованих випадків.

Водночас, серед найбільш соціально активної вікової групи (20–49 років) цей показник ймовірно знизився за рахунок раніше перенесеної хвороби.

**Захворюваність медичних працівників.** За весь період епідемії (2020 – 48-й тиждень 2022 рр.) в Україні захворіло на COVID-19 149 755 медичних працівників. Якщо порівнювати динаміку випадків під час найвищої тижневої захворюваності в період піків її підйомів, то найбільша їх кількість спостерігалася під час 4-ої хвилі (5 373 випадки), найменша (1 030) – під час 5-ої хвилі (табл. 1). Співвідношення випадків, що спостерігалися на піку кожної хвилі, становило 3,7 : 2,4 : 2,3 : 5,2 : 1,0. Частка захворілих медиків серед тижневої кількості підтверджених випадків дорівнювала відповідно 3,6%, 2,4%, 1,6%, 2,2% та 2,3%, тобто зменшилася від 1-ої до 3-ої хвилі, коли більшість із них перехворіли протягом 2020–2021 рр., і знову збільшилася у зв'язку зі зростанням повторних захворювань на тлі циркуляції варіанту Omicron SARS-CoV-2, здатного до уникнення імунної відповіді на попереднє інфікування або вакцинацію.

**Летальність.** Летальність від COVID-19 в Україні за період від початку епідемії по 48-й тиждень становила 2,1%. Цей показник коливався в межах адміністративних регіонів від 1,5% до 3,4%, опосередковано характеризує ефективність епідеміологічного нагляду та організації медичної допомоги щодо своєчасного виявлення, підтвердження випадків та їх госпіталізації. Смертність на цей період по країні дорівнювала 290,6 на 100 тис. населення (від 203,9 до 380,0 на 100 тис. населення). При тому найбільший показник летальності зареєстрований у регіоні з найнижчою смертністю і найнижчою захворюваністю (у 1,9 раза нижче показника по Україні), що свідчить про неповне виявлення випадків цієї інфекції.

Вибірковий аналіз летальності по окремих країнах світу показав також значні розбіжності цього показника (від 0,15% в Ізраїлі до 2,07% в Україні) (табл. 4). При їх оцінці, безумовно, слід враховувати не тільки своєчасність і якість надання медичної допомоги, але й вплив на цей показник повноти виявлення та реєстрації легких і безсимптомних випадків інфекції, кількість яких збільшується при розширенні обсягу тестування та сприяє зниженню показника летальності.

Таблиця 4. Порівняння показників захворюваності на COVID-19, частки перехворілого населення, летальності та кількості проведених діагностичних обстежень в окремих країнах світу (на 17.11.2022 р.)

Країна	Населення країни	Кількість захворілих	Частка захворілих від населення країни (%)	Кількість летальних випадків	Летальність (%)	Кількість тестів на 1 людину
Україна	43 192 122	5 336 293	12,35	110 505	2,07	0,75
Австралія	26 068 792	10 647 069	40,8	16 100	0,15	3,0
Австрія	9 006 710	5 547 582	61,2	21 187	0,38	22,3
Англія	68 497 907	24 000 101	35,0	196 821	0,82	7,6
Бельгія	11 668 278	4 633 112	39,7	33 042	0,7	3,1
Ізраїль	9 326 000	4 716 290	50,6	11 834	0,25	4,3
Іспанія	46 719 142	13 595 504	29,1	115 901	0,85	10,1
Німеччина	83 883 596	36 373 164	43,4	157 495	0,43	1,45
США	334 805 269	100 465 087	30,0	1 104 755	1,1	3,4
Франція	65 584 518	37 677 299	57,5	158 639	0,42	4,1

Якщо аналізувати летальність від COVID-19 в Україні в динаміці, то 5-а хвиля характеризувалася більш легким перебігом. Про це свідчить крива зниження кількості летальних випадків до показників, які раніше спостерігалися лише між періодами підйомів захворюваності, або навіть були у декілька разів нижчими за них (рис. 1). Водночас спостерігається помітне зниження летальності в Україні у 2022 р. (у 3,4 раза) порівняно з 2021 р. (0,87% проти 2,96%), коли вона була найвищою за весь період епідемії (табл. 1).

Це зниження прослідковувалося і в динаміці потижневої реєстрації. У 2022 р. летальність помірно спадала (на -2,4% у середньому на тиждень), натомість для такого самого періоду 2021 р. була характерна стабільна тенденція щодо цього показника (0,4%).

Щодо динаміки летальних випадків від COVID-19 у світі, то їх кількість після зимово-весняного підйому в 2022 р. різко знизилася, і є в декілька разів меншою, ніж в попередні міжхвильові періоди (рис. 2б).

Треба зауважити, що піки летальних випадків від COVID-19, як в Україні, так і у світі, не співпадають з піками захворюваності на цю інфекцію. Наприклад, в Україні під час 4-ої хвилі, коли спостерігалися найвищі показники захворюваності за час епідемії в Україні, а її пік припадав на 5-й тиждень, про найбільшу кількість померлих від COVID-19 (1 695 осіб) було повідомлено на 7-му тижні (14.02–20.02.2022), тобто вже на тлі спаду захворюваності. Зі зниженням захворюваності після проходження її піку при кожній хвилі певний період часу спостерігалася зростання щоденної/тижневої летальності за рахунок тяжких пацієнтів, які захворіли раніше, і загальна кількість яких поступово збільшувалася.

Тижневі показники летальності під час найвищої тижневої захворюваності в період її підйомів були найвищими в 2021 р. у період 3-ої і 4-ої хвиль (відповідно 2,6% і 3,0%) (табл. 1). У 2022 р. їх рівні були значно нижчими (0,5% і 0,4% відповідно в період 4-ої і 5-ої хвилі).

Загалом летальність була мінімальною серед дітей та підлітків 0–9 та 10–19 років і зростала відповідно до збільшення віку пацієнтів, тобто діти хворіють на COVID-19 легше, ніж дорослі (табл. 5).

Якщо серед дітей середньотижневий показник за 10 міс. 2022 р. становив 0,05–0,06%, серед вікової групи 20–29 років – 0,07%, 30–39 років – 0,25%, то серед осіб 60–69 і 70+ років – відповідно 1,35% та 4,52%. Цей показник збільшувався відповідно в 2,3 і 7,5 раза у вікових групах 60–69 і 70 років і старше в порівнянні з пацієнтами 50–59 років. Частка пацієнтів саме цих 2 останніх вікових груп серед загальної кількості померлих була надзвичайно високою. Наприклад, на 43-му тижні 2022 р. ці показники становили відповідно 15,1% і 68,2% (загалом 83,3%), на 48-му – відповідно 16,1% і 64,3% (80,3%). Водночас частка пацієнтів цих вікових груп серед загальної кількості захворілих під час 5-ої хвилі дорівнювала близько 40%. Тобто саме пацієнти цього віку становлять найвищу групу ризику стосовно летальності, що необхідно враховувати як при призначенні антивірусної терапії, вирішенні питання раннього стаціонарного лікування, так і наданні пріоритету при формуванні дорожніх карт вакцинопрофілактики.

За період від початку епідемії в Україні зареєстровано 1 252 летальних випадки серед медичних працівників (0,8%). На піках хвиль захворюваності тижневі показники летальності дорівнювали відповідно 0,6%, 1,3%, 1,3%, 0,1% і 0,09% (табл. 1). Їх рівні були в 2; 2; 2,3; 5 та 4,4 раза відповідно нижчими за аналогічні показники серед загальної кількості пацієнтів. Таку суттєву різницю в показниках можна пояснити впливом декількох чинників. Серед них – своєчасне отримання медичної допомоги, вакцинація на ранніх її етапах (мало більше значення для періодів 2-ої і 3-ої хвилі), ймовірність перманентного реінфікування, що підвищувало рівні специфічного імунного захисту.

За доступними офіційними даними ЦГЗ, було проаналізовано сумарні результати розподілу летальних випадків від COVID-19 за супутнім станом/патологією від початку епідемії в Україні на момент піку захворюваності під час 2–4-ої хвилі (табл. 6). За наявними даними можна відстежити лише кількість станів/патологій, але в них не враховано, що в одного хворого може бути декілька патологій. Однак, ми вважаємо за доцільне розрахувати відсоток (відповідно значимість) тієї або іншої патології для ризику виникнення летального наслідку.

Протягом усього періоду спостереження найчастіше при летальних випадках супутньою патологією були серцево-судинні захворювання, в тому числі гіпертонія (62,6–62,45%). На 2-му місці за частотою був діабет (12,62–13,59%). Інші захворювання на час 4-ої хвилі були супутніми з частотою 0,4% (імунodefіцитні стани) – 4,31% (хронічні неврологічні чи нейром'язові захворювання). Відсоток вагітних із летальними наслідками серед загальної кількості померлих від COVID-19 становив 0,04%. Супутню патологію не було визначено при 6,59% летальних випадків.

На жаль, серед аналізованих даних відсутня інформація відносно такого супутнього стану, як ожиріння. А саме пацієнтів із ожирінням розглядають як уразливу групу щодо COVID-19 та розвитку важких ускладнень, оскільки у таких пацієнтів підвищена експресія ACE2, а сам стан сприяє хронічному запаленню, дефіциту вітаміну D, знижує імунітет і викликає

**Таблиця 5. Показник летальності серед хворих на COVID-19 у різних вікових групах (за 10 міс. 2022 р.)**

Вікові групи, роки	Середньотижневий показник летальності, %	Темп приросту спаду	
		Тсер., %	Інтерпретація
0–9	0,06	0,34	Тенденція стабільна
10–19	0,05	-0,80	
20–29	0,07	-2,92	Помірний спад
30–39	0,25	-1,14	
40–49	0,42	-0,93	Тенденція стабільна
50–59	0,60	-1,76	Помірний спад
60–69	1,35	-3,15	
70+	4,52	-3,52	

зниження дихальної екскурсії. Це підвищує ймовірність ускладнень, включаючи потребу в інвазивній вентиляції легень [11, 12].

Загалом встановлено, що за аналізовані періоди у 92,2% померлих від COVID-19 була супутня патологія. Вагітність серед зареєстрованих станів у померлих складала лише 0,04%, тобто вона не є фактором ризику щодо летального наслідку при COVID-19.

Таблиця 6. Летальні випадки від COVID-19 при різних станах/патологіях

Стан/патологія	Кількість та відсоток летальних випадків серед загального числа зареєстрованих станів/патологій у різні періоди епідемії					
	14-й тиждень 2021 р. (2-а хвиля)		44-й тиждень 2021 р. (3-я хвиля)		5-й тиждень 2022 р. (4-а хвиля)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Вагітність	12	0,03	31	0,04	48	0,04
Імунодефіцит	207	0,47	334	0,42	475	0,40
Серцево-судинні захворювання, у т.ч. гіпертонія	27 487	62,6	50 978	64,03	77 545	65,45
Діабет	5 969	13,59	10 388	13,05	14 949	12,62
Захворювання печінки	954	2,17	1 608	2,02	2 240	1,89
Захворювання нирок	1 427	3,25	2 312	2,90	3 212	2,71
Хронічні неврологічні чи нейроп'язові захворювання	1 873	4,27	3 487	4,38	5 109	4,31
Злоякісні новоутворення	1 417	3,23	2 219	2,79	3 013	2,54
Хронічні захворювання легень	1 621	3,69	2 893	3,63	4 091	3,45
Без супутньої патології	2 945	6,70	5 371	6,74	7 804	6,59
Загальна кількість станів/патологій	43 912	100	79 621	100	118 486	100

**Значення обсягу тестувань.** Важливим є питання щодо впливу обсягу діагностичних тестувань, проведених у різних країнах світу, на поширення хвороби та ефективність епідеміологічного нагляду за COVID-19. З одного боку, чим більша кількість тестувань, тим більша кількість офіційно зареєстрованих випадків. З іншого боку, вчасна постановка діагнозу сприяє попередженню нових випадків заражень від виявлених джерел збудника інфекції та летальності, зокрема завдяки своєчасному наданню належної медичної допомоги. Проведений нами аналіз показників, розрахованих по Україні, окремих країнах ЄС, США та Австралії (станом на 2 грудня 2022 р.) за даними [9], показав, що серед оцінюваних країн частка перехворілого населення коливалася від 61,2% в Австрії до 12,4% в Україні (табл. 4). Показник тестувань на 1 людину в Австрії також мав найвищі значення (22,3 тесту), а в Україні – найнижчі (0,75) і був у 29,7 раза нижчим, ніж в Австрії. Для інших країн вираженої кореляції між цими показниками не спостерігалось. Наприклад,

в Іспанії при достатньо високому рівні тестувань (10,1 на 1 людину) частка перехворілого населення становила лише 29,1%, водночас, як у Німеччині цей показник становив 43,4% при кількості тестувань 1,45 на 1 людину. Спостерігалися, як уже зазначалося вище, також значні відмінності в показниках летальності.

Варто підкреслити: якщо охоплення тестуваннями не супроводжується подальшими кроками, спрямованими на ізоляцію та лікування (за необхідністю) виявлених інфікованих осіб, то це не буде впливати на зниження рівнів захворюваності та летальності. Наведені вище дані також є підтвердженням недосконалості системи офіційної реєстрації інфекційних хвороб, зокрема COVID-19. Водночас, як більшість населення планети вже щонайменше 1 раз перехворіла на цю інфекцію, показники офіційної статистики в деяких країнах продовжують бути заниженими в рази. Це, знов-таки, залежить від обсягу діагностичних досліджень, критеріїв постановки діагнозу (лише на підставі результатів ПЛР чи урахування даних швидких тестів з визначення антигену вірусу, даних епідеміологічного обстеження), доступу населення до медичної допомоги. Зі зниженням вірулентності вірусу і збільшенням частки випадків із легким клінічним перебігом зменшується кількість звернень по медичну допомогу.

Отже, з епідеміологічного погляду, тестування є лише однією ланкою у системі боротьби з інфекційною хворобою, спрямованою тільки на виявлення джерела збудника інфекції. Подальші кроки – це ізоляція виявлених хворих із маніфестною або безсимптомною формами, адекватні епідемічній ситуації обмежувальні заходи, своєчасна та якісна медична допомога, яка залежить, у тому числі від професійного рівня лікарів. Іншими словами, тільки високий рівень охоплення тестуваннями на COVID-19 не може бути показником ефективності протиепідемічних заходів.

**Сезонність.** Для захворюваності на COVID-19 в Україні у 2020–2021 рр. була характерна осінньо-зимовою сезонність. Після нетривалого зниження показників захворюваності, з другої половини лютого 2021 р. почався новий підйом – зимово-весняний, який закінчився на початку червня. Із вересня почався новий осінній ріст захворюваності. Тобто ми спостерігали початок зростання захворюваності восени та навесні, при цьому помітне зниження показників захворюваності було тільки влітку. Найбільший рівень захворюваності був зареєстрований взимку 2022 р., що пов'язано з появою та активною циркуляцією нового варіанту вірусу – Omicron. Отже, при збереженні тенденції у сезонності, характерної для гострих респіраторних захворювань, для нової інфекції були нетривалими періоди зниження захворюваності між сезонними піками, що можна пояснити як широкою сприйнятливістю до нового збудника, так і швидкою його мінливістю.

**Контагіозність вірусу.** Протягом епідемії збільшувалася контагіозність SARS-CoV-2, про що свідчить зростання індексу репродукції збудника – R0 (кількість осіб, які будуть заражені від 1 хворого). У

2021 р.  $R_0$  SARS-CoV-2 у середньому дорівнював 0,99 (від 0,78 до 1,29). У 2022 р. упродовж трьох перших тижнів року він збільшився до 1,5, після чого стабілізувався на значенні 1,4. Отже, високі показники захворюваності на початку 2022 р. корелювали із зростанням  $R_0$  та були пов'язані з появою нового варіанту SARS-CoV-2.

Відповідно до загальних епідеміологічних тенденцій, процес інтенсифікації циркуляції збудника, який відбувається за рахунок зростання його контагіозності, супроводжується зниженням вірулентності збудника. Відображенням цього є зниження показників летальності при COVID-19 як в Україні, так і у світі в цілому на тлі зростання індексу контагіозності.

### Висновки

1. Проаналізовано динаміку епідемічного процесу COVID-19 в Україні за період від початку (2020 р.) до 48-го тижня 2022 року. За цей період зареєстровано 5 350 380 випадків цієї інфекції, з яких 110 694 закінчилися летально (2,1%). Епідемія характеризувалася п'ятьма хвилями підйому захворюваності, корелюючи з основними тенденціями пандемії цієї інфекції у світі. Від початку епідемії до 4-ої хвилі включно кожна наступна хвиля супроводжувалася зростанням показників захворюваності. Найвищими вони були під час циркуляції варіанту Omicron вірусу SARS-CoV-2 на початку 2022 р. Це відбулося за рахунок значних антигенних відмінностей цього вірусу від попередніх варіантів, що дозволяло йому ухилятися від імунної відповіді, сформованої як внаслідок захворювання так і вакцинації, та вищої контагіозності. Співвідношення найвищих тижневих показників кожної хвилі становило відповідно 1 : 1,1 : 1,6 : 2,5 : 0,45. Низькі рівні захворюваності в Україні під час 5-ої хвилі зумовлені, крім більш легкого перебігу хвороби в порівнянні з попередніми, особливостями воєнного часу, що призвело до зменшення кількості тестувань та звернень по медичну допомогу.

2. Групу ризику щодо летальності від COVID-19 становлять пацієнти вікових груп 60–69 та 70 років і старше. Їх частка серед усіх померлих на 48-му тижні 2022 р. становила відповідно 16,1% і 64,3% (сумарно 80,3%), а показники летальності – 1,35% і 4,52% проти 0,25%, 0,42% і 0,6% відповідно у вікових групах 30–39, 40–49 і 50–59 років.

3. У 92,2% померлих від COVID-19 була супутня патологія. Відсоток пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, у тому числі з гіпертонією серед загальної кількості померлих становив 62,6–62,45%, діабетом – 12,62–13,59%. Вагітність не є фактором ризику щодо летального наслідку: частка вагітних серед померлих від COVID-19 становила лише 0,04%.

4. За період епідемії (2020 – 48-й тиждень 2022 рр.) в Україні серед медичних працівників зареєстровано 149 755 випадків COVID-19, із яких 1 252 закінчилися летально (0,8%). Цей показник є в 2,6 раза нижчий загального показника летальності від цієї інфекції. Зазначене можна пояснити більшою вірогідністю отримання своєчасної медичної допомоги, вакцинацією на ранніх її етапах (було актуально для періодів 2-ої і 3-ої хвилі), ймовірни-

стю перманентного реінфікування, що підвищувало рівні специфічного імунного захисту.

5. Епідеміологічний нагляд за COVID-19 як в Україні, так й у світі потребує уніфікації підходів щодо його удосконалення. Відповідно до проведеного аналізу, для оцінки ефективності епідеміологічного нагляду достатньо використовувати такі показники: захворюваність, летальність та смертність від COVID-19. Показники охоплення населення тестуваннями та щепленнями можуть бути використані лише як додаткові.

6. За своїми характеристиками епідемічний процес COVID-19 наближається до такого ж, як при інших сезонних респіраторних інфекціях, про що свідчить поступове зростання частки дітей серед захворілих, формування осінньо-весняної сезонності, більш легкий клінічний перебіг хвороби та зниження летальності у 3,4 раза: із 2,96% у 2021 р. до 0,87% – у 2022 році. Це також є підтвердженням класичного шляху розвитку епідемічного процесу цієї емерджентної інфекції: відбувається зниження вірулентності збудника на тлі зростання його контагіозності, що супроводжується більш легким клінічним перебігом хвороби і зниженням летальності.

### Література

1. Zadorozhna V.I., Vynnyk, N.P. Коронавірус 2019–nCoV: нові виклики охороні здоров'я та людству. Інфекційні хвороби, 2020. № 1. С. 5–15. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.1.1091>
2. World Health Organization. Joint monthly surveillance report on SARS-CoV-2 and monkeypox in animals in the European Region, September 2022. – WHO/EURO:2022-6616-46382-67139. – <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/364196/WHO-EURO-2022-6616-46382-67139-eng.pdf?sequence=1>
3. Luo M., Zhou B., Reddem E.R. et al. Structural insights into broadly neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 elicited by hybrid immunity, *Emerging Microbes & Infections*. 2022. DOI: 10.1080/22271751.2022.2146538
4. Long COVID: An opportunity to focus on post-acute infection syndromes. *The Lancet Regional Health – Europe* 2022;22: 100540 <https://doi.org/10.1016/j.lanpe.2022.100540>
5. Aggarwal A., Akerman A., Milogiannakis V. et al. SARS-CoV-2 Omicron BA.5: Evolving tropism and evasion of potent humoral responses and resistance to clinical immunotherapeutics relative to viral variants of concern. *eBioMedicine*. 2022. Sep 17 <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104270>
6. Chiew C.J., Premikha M., Chong C.Y. et al. Effectiveness of primary series and booster vaccination against SARS-CoV-2 infection and hospitalisation among adolescents aged 12–17 years in Singapore: a national cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00573-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00573-4)
7. Pickering B., Lung O., Maguire F. et al. Divergent SARS-CoV-2 variant emerges in white-tailed deer with deer-to-human transmission. *Nat Microbiol*. 2022. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01268-9>
8. Ukraine weekly COVID-19 situation report <https://cloud.phc.org.ua/index.php/s/72wxF7jNnrBx492?path=%2F>
9. Weekly Trends by Country – Worldometer ([worldometers.info](http://worldometers.info)) <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
10. Lim S., Zhang M., Chang T.L. ACE2-Independent Alternative Receptors for SARS-CoV-2. *Viruses*. 2022. 14(11), P. 2535. <https://doi.org/10.3390/v14112535>
11. Cuschieri S., Grech S. Obesity population at risk of COVID-19 complications. *Glob Health Epidemiol Genom*. 2020. Nov 6., 5, e6. doi: 10.1017/ghg.2020.6. PMID: 33282327; PMCID: PMC7681109
12. Jalaleddine N., Bouzid A., Hachim M., et al. ACE2 polymorphisms impact COVID-19 severity in obese patients. *Sci Rep*. 2022. Dec 13., 12(1), P. 21491. doi: 10.1038/s41598-022-26072-7. PMID: 36513710; PMCID: PMC9748040

## ПРОТИЕПІДЕМІЧНИЙ ЗАХИСТ НАСЕЛЕННЯ І ТЕРИТОРІЇ У ПЕРІОД АКТИВНОЇ ФАЗИ РОСІЙСЬКО- УКРАЇНСЬКОЇ ВІЙНИ У 2022 РОЦІ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України

Підходи в організації заходів захисту населення і території від інфекційних хвороб були змінені під час активної фази російсько-української війни. Протиепідемічне забезпечення населення під час здійснення евакуаційних заходів у місцях розміщення внутрішньо переміщених осіб стало важливим завданням. На деокупованих територіях заходи запроваджувалися з урахуванням основних типів біологічних загроз, територій і груп ризиків, ступеню руйнування систем життєзабезпечення, сезонів і структури епідемічних ризиків. Напрями і обсяги протиепідемічних заходів були спрямовані на раннє виявлення епідемічних ускладнень, організацію і контроль водозабезпечення та харчування, дотримання санітарно-гігієнічних умов у місцях проживання людей, доступ до своєчасної медичної допомоги. Пріоритетними профілактичними заходами було проведення імунопрофілактики та інформаційне забезпечення населення. Планування протиепідемічного захисту базувалося на врахуванні спектру потенційно небезпечних захворювань для конкретних регіонів країни з урахуванням ендемічних і занесених ззовні збудників інфекційних захворювань, впливу міграційних процесів та інших ризиків епідемічних ускладнень.

**Ключові слова:** протиепідемічне забезпечення, війна, цивільне населення.

N.O. Vynograd

## ANTI-EPIDEMIC PROTECTION OF THE POPULATION AND TERRITORY DURING THE ACTIVE PHASE OF THE RUSSIAN-UKRAINIAN WAR IN 2022

Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

Approaches to the organization of measures to protect the population and territory from infectious diseases were changed during the active phase of the Russian-Ukrainian war.

Anti-epidemic protection of the population during the implementation of evacuation measures, in the places of accommodation of internally displaced persons, has become an important task. In the de-occupied territories, measures were implemented taking into account the main types of biological threats, territories and risk groups, the degree of destruction of life support systems, seasons and the structure of epidemic risks. The directions and scope of anti-epidemic measures were aimed at early detection of epidemic complications, organization and control of water supply and nutrition, compliance with sanitary and hygienic conditions in places where people live, access to timely medical assistance. The priority preventive measures were the implementation of immunoprophylaxis, information sharing to the population. The planning of anti-epidemic protection was based on considerations of the spectrum of potentially dangerous diseases for specific regions of the country, taking into account endemic and imported pathogens of infectious diseases, the influence of migration processes and other risks of epidemic complications.

**Keywords:** anti-epidemic support, war, civilian population.



Тисячолітня історія людства супроводжувалася надзвичайними ситуаціями, посеред яких війни та епідемії були найвагомішими з огляду втрат людських життів. Не всі епідемії виникали під час воєн, але всі війни супроводжувалися епідемічним поширенням збудників інфекційних хвороб [1].

Навряд чи колись вдасться визначити істинні масштаби епідемічних ускладнень внаслідок воєн, адже переважно нам дісталися лише окремі описи про кількість хворих чи померлих в окремих спільнотах, громадах чи місцях, і то лише в обмежений проміжок часу. Варто зазначити, що втрати серед військових контингентів обліковувалися значно краще [2].

Науковці використовують різні методичні підходи в ретроспективному оцінюванні втрат серед цивільних, посеред яких відслідковування динаміки чисельності населення є найвідомішою, але це не висвітлює втрати від поширення збудників інфекційних хвороб [3].

В історичних документах, описах, монографіях та інших першоджерелах зазначається про епідемії, що охоплювали цивільне населення і військові контингенти сторін протистояння: натуральна віспа, холера, висипний тиф, грип («іспанка»), траншейна (волинська) гарячка, «тифозні епідемії нез'ясованого ґенезу» [4–6].

У тисячолітній історії людства тривалий час кількість загиблих людей від епідемії під час війни переважала втрати людських життів безпосередньо від використання зброї. Це співвідношення різко змінилося на протилежне під час Першої світової війни, яку також супроводжували епідемії висипного тифу, волинської (траншейної) гарячки, грипу («іспанки»), холери та цілої низки інших захворювань з високим епідемічним потенціалом [7–9].

Цьому посприяли декілька обставин, з яких найвагомішими були удосконалення і поява нових видів зброї з вищими показниками бойової ефективності: автоматична стрілецька зброя, артилерія, повітряні засоби ураження тощо. Другою визначальною обставиною, що забезпечила зниження втрат від інфекційних хвороб, став прогрес у медико-біологічних науках: розвиток мікробіологічних методів індикації та ідентифікації збудників інфекційних хвороб, запровадження асептики і антисептики, створення вакцин, а згодом і відкриття антибіотиків; оптимізація протиепідемічного забезпечення [1].

Досвід локальних воєнних конфліктів у різних країнах світу на сучасному етапі засвідчив, що епідемічні ускладнення залишаються реальною загрозою, яка визначається спектром ендемічних захворювань, ступенем дезорганізації протиепідемічного захисту як серед військових, так і серед населення [10].

Активна фаза російсько-української війни, що розпочалася 24 лютого 2022 року, спричинила руйнівний вплив на соціально-політичне й економічне життя України, а також зумовила суттєві негативні екологічні та медичні наслідки. Протиепідемічне забезпечення стало одним із пріоритетів, оскільки суттєво зросли ризики епідемічних ускладнень, особливо внаслідок поширення збудників дихальних і кишкових інфекцій.

Тенденції, структура і рівні захворюваності населення на інфекційні та паразитарні захворювання визначалися спектром ендемічних патогенних біологічних агентів, потенційними ризиками появи нових патогенів, ступенем руйнування об'єктів критичної інфраструктури. Порушення забезпечення населення чистою водою, харчовими продуктами; погіршення умов їх проживання, санітарного очищення і каналізування населених пунктів, активізація природно осередкових захворювань, загрози поширення збудників інфекційних хвороб з інших територій при передислокації військ, а також із переміщеними особами та інші реальні ризики потребували нових підходів і негайного їх запровадження для недопущення значних епідемічних ускладнень. З огляду на те, як змінювалися задачі й обсяги протиепідемічного реагування у відповідності до розвитку подій, доцільно виділити чотири періоди.

Перший період – зимово-весняний, який можна назвати «евакуаційним», характеризувався складністю прийняття рішень, оскільки була відсутня нормативно-правова основа запровадження дій та заходів, насамперед зумовлених необхідністю організації евакуації населення. Відсутність досвіду, терміновість евакуаційних заходів і неможливість дотримання безпечних процедур щодо захисту цивільного населення під час евакуації, масовість переміщення населення у короткі терміни, висока ймовірність наявності серед них хворих на гострі, хронічні інфекційні та паразитарні захворювання, інфестації з клінічними ознаками хвороб або тих, що перебували в інкубаційному

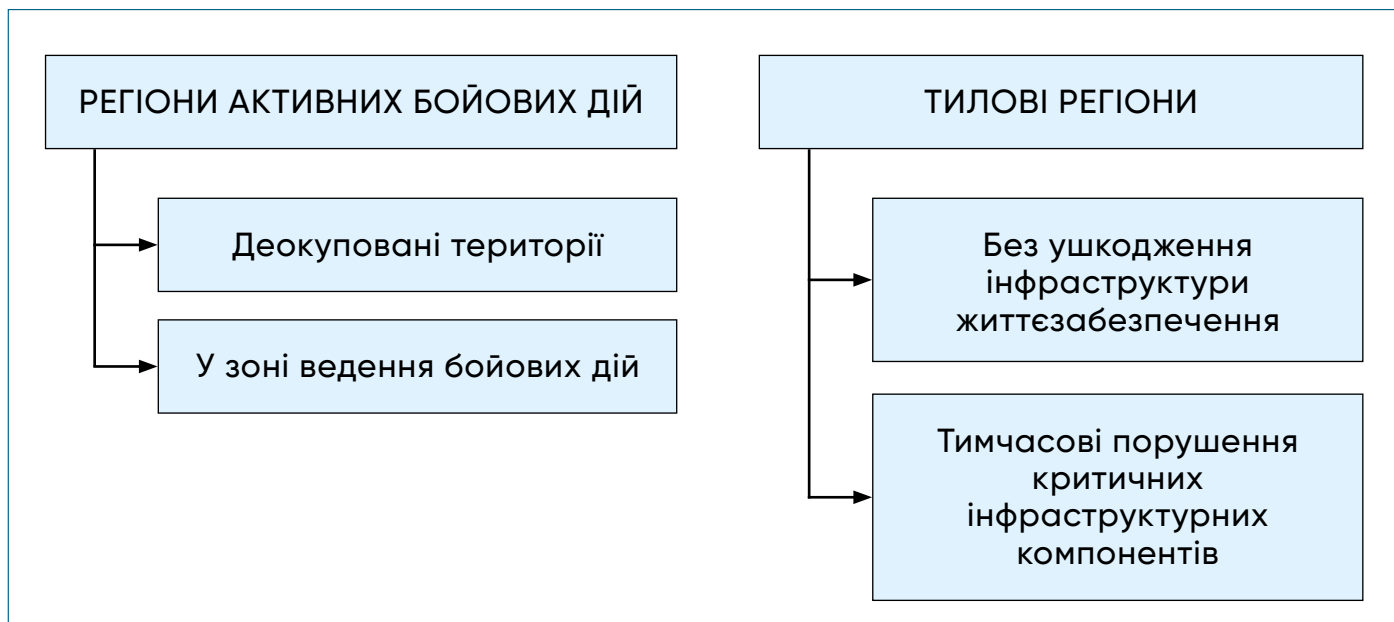


Рис. 1. Зонування територій за потенційними загрозами негативних тенденцій зміни епідемічної ситуації.

періоді, а також безсимптомних осіб-носіїв збудників інфекції – ось далеко не повний перелік проблем, які ускладнювали роботу служб щодо захисту населення від ураження збудниками інфекційних хвороб. Детальні пропозиції щодо здійснення протиепідемічних заходів на чотирьох етапах евакуації: формування груп на евакуаційних пунктах, перевезення до тимчасових/постійних пунктів; прибуття переміщених осіб на вокзали, пункти первинного прийому; поселення (розміщення) їх на різний термін у місцях для вимушено переміщених осіб, – наведено в укладених нами рекомендаціях [11].

Другий період тривав з кінця травня до серпня – стабілізаційний, характеризувався посиленням моніторингом об'єктів і груп ризику на деокупованих територіях і в тиллових регіонах країни. Основним завданням було недопущення епідемічних ускладнень серед внутрішньо переміщених осіб у місцях їх компактного проживання. На звільнених територіях комплекс протиепідемічних заходів запроваджувався на підставі даних санітарно-епідеміологічної розвідки, за результатами якої здійснювали оцінювання реальної епідемічної ситуації (табл. 1) для подальшого визначення обсягів і напрямів протиепідемічного забезпечення.

*Таблиця 1. Критерії оцінювання епідемічної ситуації на деокупованих територіях*

Основні параметри	Критична	Напів-критична	Ускладнена
Деокуповані території	+	-	-
Території уздовж лінії бойового зіткнення	+	+	-
Знищена комунальна інфраструктура (водозабезпечення)	+	+	-
Знищені заклади охорони здоров'я	+	+/-	-
Відсутній медперсонал	+	+/-	-
Нестача медичного персоналу	+/-	+/-	+/-
Переушільнення населення	-	+	+

На деокупованих територіях у стислий час відновлено роботу мобільних структурних підрозділів для здійснення моніторингу інфекційної захворюваності шляхом активного виявлення хворих на інфекційні та паразитарні захворювання, запроваджено епідемі-

ологічне обстеження і спостереження осередків інфекційних хвороб із відповідними заходами щодо їх ліквідації; санітарно-гігієнічний контроль об'єктів підвищеного епідеміологічного ризику (водопостачання, харчування, об'єктів довілля тощо); належне інформаційне забезпечення населення щодо ситуації та наявних ризиків, оскільки актуальними були низка сезонних ендемічних дихальних, кишкових і контактних інфекційних захворювань. Високу стурбованість викликали захворювання із групи природно осередкових інфекцій (лептоспіроз, туляремія, сказ, арбовірусні інфекції, зоонозні рикетсіози тощо) та інших особливо небезпечних захворювань (ботулізм). Суттєво ускладнилося надання медичної допомоги хворим на туберкульоз, ВІЛ-інфекцію, гепатити В і С. Основні напрями діяльності служби протиепідемічного захисту, етапи і алгоритми роботи викладені в розроблених нами рекомендаціях [12].

Аналіз бази даних дозволив означити основні чинники ризику виникнення епідемічних ускладнень. Визначальним на деокупованих територіях був ступінь руйнування інфраструктури життєзабезпечення: відсутність житла, води, електрозабезпечення; переушільнення, неповноцінне харчування, порушення планових щеплень. Відсутність медичного персоналу, руйнування установ і закладів охорони здоров'я сприяли поширенню ендемічних захворювань. Реальну загрозу поширення збудників особливо небезпечних інфекцій становило зростання кількості джерел (здичавілі тварини, мишовидні гризуни) і переносників зооантропонозних інфекцій (членистоногі). Невивченим залишається вплив і спектр занесення збудників неендемічних захворювань із території агресора з військовими контингентами, окупаційним персоналом: поліція, ФСБ тощо. Високо ймовірним є поширення збудників захворювань, що передаються статевим шляхом венеричної та невенеричної природи, у тому числі ВІЛ-інфекції.

У тиллових регіонах специфічними чинниками формування епідемічних ускладнень були: тривалість перебування і недотримання регламентів на евакуаційних пунктах та етапах перевезення до тимчасових чи постійних місць розміщення; кількість евакуйованих

осіб; вікова структура переміщених осіб; соціальна структура прибулих осіб і наявність серед них осіб із поведінкових чи медичних груп ризику; спосіб і щільність розселення (розміщення); наявність і вид тварин; інформаційне забезпечення населення, своєчасність надання медичної допомоги інфекційним хворим. Спільними ризиками для населення тилкових регіонів і ВПО були поширення сезонних інфекційних захворювань.

Третій період – від вересня до середини листопада, супроводжувався додатковими хвилями внутрішньої та зовнішньої міграції, руйнуванням інфраструктури життєзабезпечення у тилкових регіонах внаслідок масивних повітряних атак. На цьому етапі протиепідемічне забезпечення мало відмінності на різних територіях і формувалося на підставі зонування території (рис. 1), що визначалося ризиками епідемічних ускладнень.

У цей період частина зовнішньо переміщених громадян України почала повертатися із-за кордону, що розширило перелік біологічних загроз за рахунок можливого занесення збудників з країн їхнього перебування, де спостерігалися циркуляції вірусу віспи мавп (106 країн європейського і американського континентів), вірусу кору (Австрія, Бельгія, Болгарія, Франція, Німеччина, Греція, Ірландія, Італія, Нідерланди, Норвегія, Польща, Румунія, Швеція); респіраторно-синцитіального вірусу (США, Канада, Франція, Іспанія, Швеція), сезонного і пташиного грипу (Іспанія); риновірусів, ентеровірусів; нових штамів SARS-CoV-2. Викликав стурбованість факт поширення дифтерії у країнах ЄС, Великої Британії, Швейцарії [13].

У всіх регіонах ситуація ускладнювалася низьким охопленням плановими щепленнями відповідно до Національного календаря дитячого населення і відсутністю ревакцинації дорослих [14]. Серйозною загрозою стала ймовірність повернення низки імунізованних інфекцій з високим епідемічним потенціалом (кір, дифтерія, поліомієліт). Цивільне населення виявилось переважно незахищеним проти правця, що з урахуванням травматизму при нанесенні артилерійсько-ракетних і бомбових вогневих уражень противником потребувало проведення активно-пасивної профілактики.

Велика кількість поранених і травмованих як серед військовиків, так і серед цивільного населення потребує надання стаціонарної медичної допомоги, що зумовлює зростання проблеми інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги, зокрема гепатитів В і С, інших бактеріальних і вірусних інфекцій.

Таким чином, активна фаза війни зумовила необхідність зміни регламентів реагування на низку біологічних загроз, які, окрім раніше відомих ендемічних захворювань, доповнилися новими викликами. Ризики зміни епідемічної ситуації були вкрай розмаїтими і змінювалися в динаміці війни, що потребувало негайного прийняття нестандартних рішень для недопущення ураження населення збудниками інфекційних і паразитарних хвороб, попередження епідемічного поширення небезпечних і особливо небезпечних патогенів. Безпрецедентне за масовістю і швидкістю переміщення населення із небезпечних північно-східних, східних і південно-східних регіонів, адекватне розміщення евакуйованих осіб і належний протиепідеміч-

ний захист забезпечили епідеміологічне благополуччя, не допустили значних епідемічних ускладнень на території держави.

## Література

- Goniewicz K.; Burkle F.M.; Horne S.; Borowska-Stefańska M.; Wiśniewski S.; Khorram-Manesh, A. The Influence of War and Conflict on Infectious Disease: A Rapid Review of Historical Lessons We Have Yet to Learn. *Sustainability* 2021. 13, 10783. <https://doi.org/10.3390/su131910783>
- Cooter R. War and modern medicine. In: *Companion Encyclopedia of the History of Medicine*. Bynum WF, Porter R (Eds). Routledge, Abingdon, UK (1993).
- B. van Besouw and D.R. Curtis Estimating warfare-related civilian mortality in the early modern period: Evidence from the Low Countries, 1620–99. *Explorations in Economic History* vol.4 (C) 2022. DOI: 10.1016/j.eeh.2021.101425
- Atenstaedt R.L. Typhoid fever: the British medical response in the Great War. *J. R. Soc. Med.* 2006. 99(11), 564–568.
- Quentin Outram. The socio-economic relations of warfare and the military mortality crises of the Thirty Years' War. *Medical History*, April 2001. Vol. 45, Issue 2, P. 151–184. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0025727300067703>;
- Siler J.F. Inflammatory diseases of the respiratory tract, (bronchitis; influenza; bronchopneumonia; lobar pneumonia). In: *The Medical Department of the United States Army in the World War, Vol. 9, Communicable and Other Diseases*. US Government Printing Office, Washington, USA, 1928. 61–169
- Lefort H, Ferrandis JJ, Tabbagh X, Domanski L, Tourtier JP. Health problems of combatants during the First World War. *Soins*. 2014. (786), 18–23;
- Strong RP, Shattuck GC, Sellards AW, Zinsser H, Hopkins JG. *Typhus Fever, With Particular Reference to the Serbian Epidemic*. Harvard University Press, Cambridge, MA (1920);
- Hugh Pennington The impact of infectious disease in war time: a look back at WW1 *Future Microbiol.* 2019. 14(3), 165–168. <https://doi.org/10.2217/fmb-2018-0323>
- Global Disaster Information Network. Infectious diseases in Afghanistan. Reliefweb. <https://reliefweb.int/report/afghanistan/infectious-diseases-afghanistan-report-global-disaster-information-network-gdin>. November 7, 2001
- Виноград Н.О., Козак Л.П., Василичин З.П., Шуль У.А., Іванченко Н.О. Біологічні загрози воєнного часу. Частина 2. Протиепідемічне забезпечення тимчасово переміщеного населення. Львів, 2022, НПАРЗ СП, С. 63.
- Виноград Н.О., Козак Л.П., Василичин З.П., Шуль У.А. Біологічні загрози воєнного часу. Частина 1. Протиепідемічне забезпечення на територіях зі зруйнованою інфраструктурою. Львів, 2022, НПАРЗ СП, С. 50.
- European Centre for Disease Prevention and Control. SURVEILLANCE REPORT Weekly Communicable Disease Threats Report, Week 47, 20–26 November 2022 <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/2022-WCP-0048%20communicable-disease-threats-report-26-nov-2022-allusers.pdf>.
- <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/prevention-and-control-infectious-diseases-context-russias-aggression-towards-ukraine>

### Відомості про авторів:

Виноград Наталія Олексіївна – д. мед. н., професор, завідувачка кафедри епідеміології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України;

E-mail: [vynogradno@ukr.net](mailto:vynogradno@ukr.net)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6133-6841>

### Information about the authors:

Vynograd Nataliya Oleksiivna – Doctor of Medical Science, Professor, Chief of Epidemiology Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University Ministry of Health of Ukraine; E-mail: [vynogradno@ukr.net](mailto:vynogradno@ukr.net)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6133-6841>

# СУЧАСНІ СВІТОВІ ТЕНДЕНЦІЇ РОЗВИТКУ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ МЕДИЦИНИ: НАУКОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ

<sup>1</sup>Науково-координаційне управління Національної академії медичних наук України, Київ, Україна

<sup>2</sup>Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

**Актуальність.** Актуальність дослідження зумовлена епідеміологічними викликами сучасності, пов'язаними із незадовільним станом профілактичної медицини, пандемією COVID-19, військовим станом країн.

**Мета роботи.** Наукометрична оцінка сучасного стану наукових досліджень з профілактичної медицини із урахуванням її термінологічної складової.

**Матеріали та методи.** Застосовано наукометричний метод аналізу публікацій з використанням Scopus за 2013–2022 рр.

**Результати та їх обговорення.** За результатами дослідження було знайдено 24 008 документів щодо предиктивної медицини. Розподіл за країнами дозволив встановити США та Китай як провідні. Серед провідних установ Inserm, Франція; Harvard Medical School, США; Capital Medical University, Китай. Відзначено найактивніших вчених: Buckingham B.A., Golubnitschaja O., Dassau E., встановлено міжнародні наукові комунікації вчених щодо вирішення питань удосконалення методів предиктивної медицини, а також найактивніших спонсорів. Головним із наукових джерел за тематикою предиктивної медицини є журнал «Cancers».

**Висновки.** Надано оцінку сучасного стану та тенденцій розвитку технологій з предиктивної медицини шляхом наукометричного аналізу за останні 10 років. Встановлено провідні країни, організації та науковців, які займаються розробкою нових технологій передиктивної медицини. Виявлено найбільш цитовані публікації та авторів, які займаються розробкою питань предиктивної медицини.

**Ключові слова:** наукометричний аналіз, предиктивна медицина, БД Scopus

N.V. Medvedovska<sup>1</sup>, N.O. Artamonova<sup>2</sup>, L.M. Ovsyannikova<sup>1</sup>

## CURRENT GLOBAL TRENDS IN THE DEVELOPMENT OF PREVENTIVE MEDICINE: A SCIENTIFIC ANALYSIS

<sup>1</sup>Scientific Coordination Department of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>State institution «The S.P. Grigoriev Institute of Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

**Background.** The relevance of the study is due to epidemiological problems associated with the unsatisfactory state of preventive medicine, the COVID-19 pandemic, and the military status of countries.

**PURPOSE:** Scientometric assessment of the current state of scientific research in the field of preventive medicine, taking into account its terminological component

**METHODS:** The scientometric method for analyzing publications using Scopus for 2013–2022 was used.

**RESULTS:** Based on the results of the study, 24 008 documents were found. The distribution by country made it possible to establish the United States and China as the leader. Among the institutions involved, Inserm, France; Harvard Medical School, USA; Capital Medical University, China. The most active scientists were singled out: Buckingham B.A., Golubnitschaja O., Dassau E. International scientific communications of scientists have been established to address issues of improving the methods of predictive medicine, as well as active sponsors. The main scientific sources on the subject of predictive medicine are the journal «Cancers».

**CONCLUSION:** An assessment of the current state and trends in the development of technologies for predictive medicine is given through a scientometric analysis of publications. Leading countries, organizations, and scientists involved in the development of new most effective brachytherapy technologies have been identified. Most cited publications and cited scientists involved in the development of predictive medicine issues were identified.

**Keywords:** scientometric analysis, predictive medicine, Scopus database.

## Вступ

Сьогодні людство все частіше стикається з серйозними викликами, що загрожують його існуванню: у світі з'являються нові збудники інфекційних хвороб, постійно виникають нові небезпечні фактори забруднення середовища життєдіяльності людини, з'являються вірусні захворювання, здатні стерти з лиця землі цілі нації.

Останнім часом у всьому світі активно обговорюються питання переходу з лікувально-діагностичної моделі медицини на модель 4П-медицини, спрямованої переважно на використання ефективних технологій раннього попередження у виборі індивідуальних діагностичних, профілактичних і терапевтичних засобів за активної мотивованої участі пацієнта [1].

Профілактична (превентивна) медицина в умовах інтенсивного розвитку фундаментальних біомедичних досліджень, зокрема молекулярної медицини, геноміки, протеоміки й метаболоміки розширила можливості впровадження нових досягнень для підвищення ефективності діагностики, лікування, реабілітації та профілактики багатьох захворювань людини. Ці досягнення лягли в основу нової концепції. У 2008 році американський генетик, імунолог і біотехнолог Лерой Худ ввів поняття 4П-медицини. Він виокремив 4 основоположні принципи нової моделі медицини: предиктивність, превентивність, партисипативність, прецезійність. Цей поділ відтоді вважається таким, що найбільш повно і точно відображає суть та зміст сучасної медицини профілактичного спрямування [2]. Існує й варіант п'яти П (5П) [3]. А саме:

**предиктивності (predictive)** – передбачення, що припускає виявлення різних прогностичних ознак на молекулярно-генетичному, клітинно-тканинному або органному рівнях, за якими з великою часткою вірогідності можна припустити розвиток того або іншого захворювання;

**превентивності (precautionary)** – попередження, де профілактична медицина, яка оснований на генетично детермінованому методі попередження захворювань на доклінічній стадії, що використовує високі технології з урахуванням фізіологічних і біохімічних особливостей організму людини. Цей принцип працює на випередження і дозволяє запобігти появі захворювань за допомогою їх профілактики, яка базується на індивідуальному підході до кожного хворого (створення унікального генетичного паспорту для лікування і контролю здоров'я конкретного пацієнта);

**партисипативності (participatory)** – участі пацієнта в лікувальному процесі. Цей принцип ґрунтується на широкій співпраці різних лікарів-фахівців і пацієнтів, а також на перетворенні пацієнта із суб'єкта лікування на об'єкт лікувального процесу, при цьому мусить відбуватися зростання персональної відповідальності за формування патологічного процесу;

**персоналізації (personification)** – індивідуальної медицини, яка базується на виявленні індивідуальних біомаркерів того чи іншого захворювання за допомогою геномних і постгеномних досліджень, в т. ч. протеоміки і метаболоміки, виконаних за допомогою сучасних високотехнологічних методів молекулярної біології та медицини.

**прецизійності (precision)** – персоналізованої медицини, заснованої на генетичних, екологічних і біологічних факторах захворювання конкретного пацієнта.

Основна концепція нового стратегічного напрямку медицини сфокусована на індивідуальному здоров'ї людини і заснована на доклінічному виявленні захворювань, на етапі прогнозування (предикції) та наступних превентивних заходах, здатних реально стабілізувати показники захворюваності та знизити інвалідизацію працездатного населення, істотно скоротивши традиційно високі витрати на лікування. 4П-медицина дозволяє запобігти розвитку клінічної симптоматики на доклінічній стадії.

Мета нашої роботи полягає в наукометричній оцінці сучасного стану наукових досліджень з профілактичної медицини із урахуванням її термінологічної складової.

## Матеріали і методи

У роботі застосовано наукометричний метод аналізу наукових документів, зокрема статей, які часто використовують дослідники при оцінці сучасного стану та перспектив розвитку наукової проблеми [4–7].

Аналіз проведено з використанням цифрового ресурсу Scopus (найбільша інформаційно-аналітична система, що надає можливість не тільки отримати необхідні документи, показники їх цитування, але і візуалізацію кількісного розподілу документів за різними показниками). Scopus забезпечує вичерпний огляд результатів світових досліджень у різних галузях науки та пропонує інтелектуальні засоби відстеження, аналізу та візуалізації досліджень. Наукометричний аналіз проведено за період 2013–2022 рр., станом на 01.09.2022 р.

Враховуючи той факт, що досі немає загальноприйнятої термінології щодо профілактичної медицини та постійно тривають дискусії, пошук проведено за різними термінами профілактичної медицини, зокрема профілактична медицина (prophylactic medicine), превентивна медицина (precautionary medicine), предиктивна (predictive), партисипативна (participatory) та персоналізована медицина (personification medicine). За кожним ключовим словом проведено пошук з обмеженням пошуку за назвою статті, медичною тематикою та роками публікації 2013–2022. Наприклад, запит виглядав таким чином: TITLE ( predictive ) AND ( LIMIT-TO ( PUBYEAR, 2022 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR, 2021 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR, 2020 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR, 2019 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR, 2018 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR, 2017 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR, 2016 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR, 2015 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR, 2014 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR, 2013 ) AND ( LIMIT-TO( SUBJAREA, "MEDI" ) ).

## Результати досліджень та їх обговорення

У процесі досліджень знайдено документи за пошуковими словами «профілактична» (prophylactic) – 6 320, «превентивна» (precautionary) – 312, «предиктивна» (predictive) – 24 008, «партисипативна» (participatory) – 2 354 та «персоналізована» (personification) – 343. Як свідчить розподіл наукових документів за частотою використання ключових слів, на першому місці знаходиться предиктивна медицина, далі йдуть профілактична, партисипативна, превентивна та персоналізована.

Саме тому для подальшого аналізу було обрано предиктивну медицину, яка базується на принципі передбачуваності, тобто виявленні різних прогностичних ознак на молекулярно-генетичному, клітинно-тканин-

ному або органному рівні, за якими з більшою ймовірністю можна припустити розвиток того чи іншого захворювання.

Як свідчить розподіл документів за роками, їх кількість поступово зростає починаючи з 1 636 у 2013 р. і до 3 687 у 2021 р. Рис. 1 узагальнює розподіл документів щодо предиктивної медицини за 2013–2022 р. Стосовно 2022 р., то публікації поки що 3 368.

Загалом понад 30 країн взяли участь у публікації 24 008 документів. Країни, які мали від 1 до 4 документів, було виключено.

Як показано на рис. 2, відповідно до загальної сукупності публікацій за весь період, найбільший внесок у розвиток цієї теми мали США (5 265 документів) та Китай (4 345). В інших країн кількість публікацій менша (мал. 2), зокрема, Японія – 1 720, Італія – 1 582, Велика Британія – 1 350, Франція – 1 343, Німеччина – 1 293, Іспанія – 1091.

До країн лідерів доцільно віднести США (5 265 документів) та Китай (4 345 документів), публікації яких становлять 80% від загальної кількості документів. Визначення провідних країн логічно пов'язане із зосередженням провідних наукових центрів, які активно розвивають проблему, що вивчається (рис. 3).

Отже, перше місце посів Inserm – французький національний інститут охорони здоров'я та медичних досліджень, Франція (408 документів), друге – Harvard Medical School, США (313 документів), третє – Capital Medical University, Китай (247 документів). Але незважаючи на те, що США займає перше місце серед країн світу, наукові організації мають дещо інший розпо-

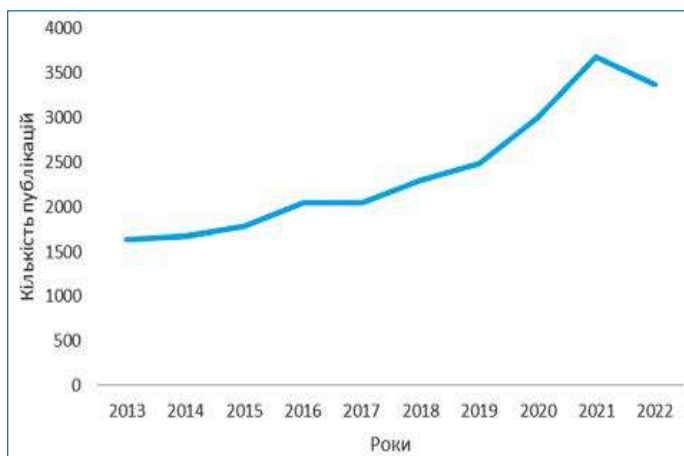


Рис. 1. Динаміка публікацій за 2013–2022 рр. щодо предиктивної медицини.

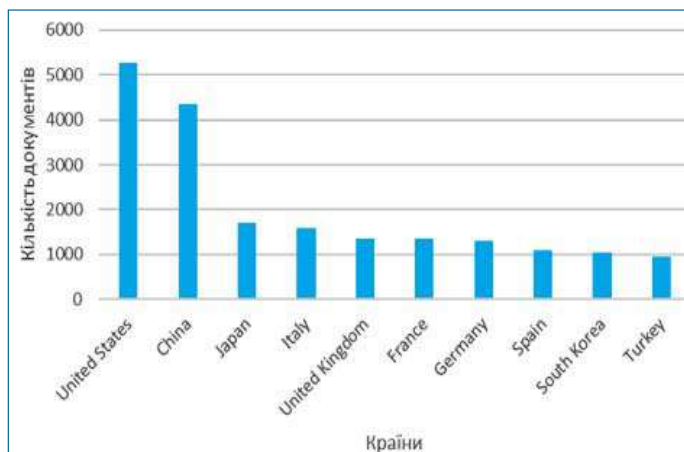


Рис. 2. Розподіл публікацій за країнами щодо предиктивної медицини.

діл, тобто за сукупністю публікацій лідирують установи Франції (825 документів), а потім вже США (678 документів), Китаю (669 документів) та Канади (230 документів).

Наступним важливим показником оцінки сучасного стану проблеми є встановлення провідних фахівців, які зробили найбільший внесок у розвиток технологій предиктивної медицини, інтенсивність та якість діяльності яких оцінювали за загальною кількістю публікацій та за кількістю посилань на них. У результаті виділено найактивніших вчених (рис. 4.), зокрема, Buckingham В.А. (Stanford University School of Medicine, Stanford, United States) – 15 511 посилань; Golubnitschaja О. (Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany) – 3 607 посилань; Dassau Е. (Harvard John A. Paulson School of Engineering and Applied Sciences, Cambridge, United States) – 1 595.

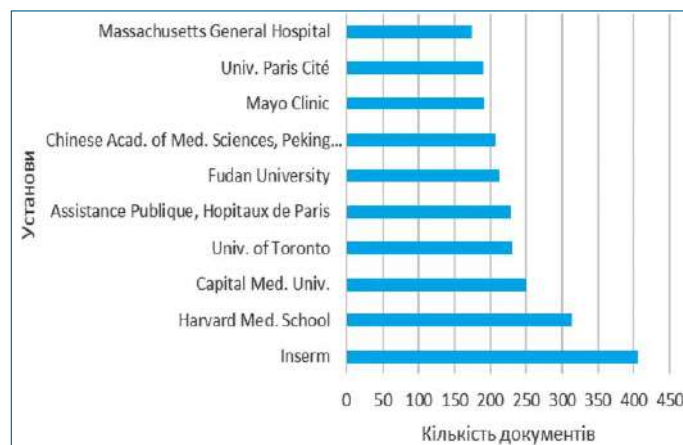


Рис. 3. Провідні установи, що займалися розробкою технологій предиктивної медицини.

Охарактеризуємо кожного з них. Buckingham В.А. має 303 публікації, зокрема 21 з питань предиктивної медицини, 15 511 посилань на публікації та h-індекс<sup>1</sup> 63. Найбільш цитована робота «Predictive low-glucose suspend reduces hypoglycemia in adults, adolescents, and children with type 1 diabetes in an at-home randomized crossover study: Results of the PROLOG trial» [8] (129 посилань) створена спільно із 11 співавторами з 6 установ США та Канади.

Друга робота «Predictive low-glucose insulin suspension reduces duration of nocturnal hypoglycemia in children without increasing ketosis» [9] (має 114 посилань) також створена спільно із 11 співавторами з 6 установ США та Канади. Останні публікації 2022 р. (18 документів) присвячені різним питанням предиктивної діагностики, цілеспрямованих профілактичних заходів і персоналізованого лікування пацієнтів з діабетом.

Golubnitschaja Olga з Universitätsklinikum Bonn, Germany має 172 публікації, зокрема 20 з питань предиктивної медицини, 3 607 посилань на публікації та h-індекс 34. Найбільш цитована робота «Impaired wound healing: Facts and hypotheses for multi-professional considerations in predictive, preventive and

<sup>1</sup> h-індекс або індекс Грша (Хірша) – наукометричний показник, запропонований у 2005 р. фізиком Хорхе Гршем з Каліфорнійського університету в Сан-Дієго для оцінки наукової продуктивності фізиків. Індекс Грша є кількісною характеристикою продуктивності вченого, групи вчених, наукової організації чи країни загалом, що базується на кількості публікацій та кількості цитувань цих публікацій.

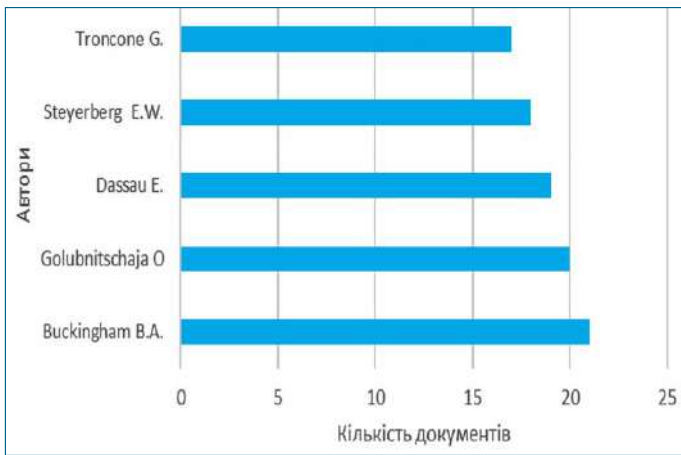


Рис. 4. Найпродуктивніші автори, що займалися розробкою технологій предиктивної медицини.

personalised medicine» [10] (111 посилань) створена спільно із двома співавторами із Ізраїлю та Німеччини. З дев'яти опублікованих у 2022 р. робіт найбільш цитована – «Systemic Effects Reflected in Specific Biomarker Patterns Are Instrumental for the Paradigm Change in Prostate Cancer Management: A Strategic Paper» [11] (вже 4 посилання), яка створена у співавторстві з вісьмома колегами з Німеччини, Бельгії та Словенії.

Важливим показником для оцінки стану та перспектив розвитку наукового напрямку є ступінь цитованості окремої статті, журналу або автора. Цитованість наукового документа, як форма наукових комунікацій, – це теоретична характеристика важливості/ступеня актуальності проведених досліджень у галузі знань. Вона розглядається насамперед як показник кількісної оцінки його використання, яке зі свого боку опосередковано відображає його цінність. Високі показники цитування формально свідчать про успішність/авторитетність робіт автора/авторів для наукової спільноти.

Більш детальний аналіз дозволив встановити: незважаючи на те, що кожен із цих вчених працює в наукових центрах різних країн, вони тісно спілкуються та беруть участь у виконанні спільних міжнародних проєктів, що підтверджують їхні публікації. Крім того, спільна діяльність є досить плідною, оскільки їхні наукові праці мають найбільшу кількість посилань. Отже, спільні публікації свідчать про високу комунікаційну активність та інтегрованість авторів у міжнародну наукову сферу щодо удосконалення технологій предиктивної медицини у різних медичних галузях. Тобто, створення у співавторстві з міжнародними партнерами наукових праць сприяє залученню дослідників до розробки означеної проблематики світовою спільнотою, що впливає на міжнародний рейтинг авторів. Така тенденція спільної участі дослідників із різних країн світу у виконанні багатоцентрових досліджень є дуже поширеною і має безліч переваг. По-перше, спільні публікації мають найвищу якість виконання та багато посилань, по-друге, привертають увагу багатьох спонсорів для фінансування досліджень.

Не менш значущим є показник рейтингу наукових журналів, у яких висвітлювалися питання предиктивної медицини, як важливих засобів наукової комунікації, що акумулюють медичні інноваційні досягнення. Згідно з даними Scopus, було отримано понад 30 назв профільних джерел щодо питань предиктивної медицини.

Встановлено, що головним із наукових джерел за тематикою предиктивної медицини є журнал «Cancers» (в Scopus з 2009 р.) – 218 публікацій, згідно з динамікою публікаційної активності, зростання почалося з 2019 р. Далі за рейтингом йдуть «Oncotarget» у БД з 2010 р. (203 публікації) та «Frontiers In Oncology» з 2011 (202 публікації).

Оцінка інноваційних технологій предиктивної медицини, що наведена в наукових публікаціях, проаналізована за показником інтенсивності їх цитування, який відображає їхню цінність та вагомість для науковців. Стаття «PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy» Patel S.P., Kurzrock R. (з Center for Personalized Cancer Therapy, Division of Hematology and Oncology, UC San Diego Moores Cancer Center, San Diego, United States) [12] має найбільшу цитованість (1 327 разів), бо присвячена актуальному питанню використання PD-L1 (B7-H1) як прогностичного біомаркера відновлення імунітету проти пухлини. Фінансував це дослідження National Cancer Institute. Другою найцитованішою роботою є «Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98», яка має 16 авторів Loi S., Sirtaine N., Piette F. et al. з наукових центрів шести країн світу: Бельгії, Італії, Австралії, Швейцарії, Ірландії та Угорщини [13]. Робота присвячена прогностичній оцінці імунотерапевтичних підходів при різних підтипах раку молочної залози (PM3). Відзначено, що кожне 10% збільшення внутрішньопухлинної та стромальної лімфоцитарної інфільтрації було пов'язане зі 17% і 15% зниженим ризиком рецидиву PM3.

Слід також виділити найбільш значущі роботи, які незважаючи на те, що були опубліковані у 2020 р., вже мають значну кількість посилань. Обидві роботи присвячено COVID-19. Унікальність першої роботи «Elective surgery cancellations due to the COVID-19 pandemic: global predictive modelling to inform surgical recovery plans» [14] крім 689 посилань полягає також і в тому, що вона має аж 5 115 авторів із різних країн світу. Тематика роботи стосується прогностичного моделювання ризику виникнення ускладнень від скасування планових оперативних втручань через пандемію COVID-19. Важливість цього дослідження підтверджує також факт наявності багатьох спонсорів з різних країн, зокрема, National Institute for Health Research (NIHR) Global Health Research Unit Grant; using UK aid from the UK Government to support global health research; the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland; Bowel & Cancer Research; Bowel Disease Research Foundation; Association of Upper Gastrointestinal Surgeons; British Association of Surgical Oncology; British Gynaecological Cancer Society; European Society of Coloproctology; NIHR Academy; Sarcoma UK; Vascular Society for Great Britain and Ireland; and Yorkshire Cancer Research.

Публікація «The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients» [15] (452 посилання) має чотирьох авторів з Китаю, які досліджували діагностичну та прогностичну цінність

біомаркеру NLR у ковідних пацієнтів. Фінансував роботу Hangzhou Science and Technology Bureau.

Таким чином, наукометричний підхід дозволив виявити інтерес дослідників до одного із принципів профілактичної медицини – предикції (передбачення) ризику захворювання, доклінічної діагностики з визначенням ризиків і якомога раннє таргетне втручання з метою превенції розвитку захворювання або запобігання його переходу в більш тяжку стадію.

У вітчизняній науковій літературі, на противагу світовій чи європейській, досить рідко зустрінеш науковий термін «предиктивна медицина», частіше послуговуються звичним «профілактична медицина» [16]. Можливо й досі вважають ці визначення тотожними. Як, зокрема, «превентивна» і «профілактична».

Наприклад, Останіна С. ототожнює поняття «превентивна медицина» та «профілактична медицина» і стверджує, що превентивна (або) профілактична медицина – це «комплекс заходів, направлених на запобігання захворюванням та позбавлення факторів ризику» [17]. Кривенко В.І., Федорова О.П. та Пахомова С.П. вважають, що термін «превентивна медицина» антонімічний до терміну «паліативна медицина», який використовується передусім у закордонній практиці охорони здоров'я, та тотожний із терміном «первинна профілактика». На думку авторів, превентивна медицина – це «медицина, яка займається у більшій мірі запобіганням хвороб, ніж їх лікуванням або симптоматичною терапією». Марковський В., Сорокіна І., Плітень О. та Шапоренко С. вважають, що превентивна медицина – це «профілактична медицина, принципами якої є не пасивне очікування хвороби, а проведення застережливих і коригуючих заходів задовго до розвитку хвороби» [2].

Однак, невірно думати, що заміна грецького кореня *prophylaktikos* на англійську *preventive* – це суто маркетинговий хід. У ХХІ столітті справді багато що змінилося. По суті, йдеться про зміну акцентів – зі здоров'я нації загалом та збільшення середньої тривалості життя на здоров'я окремої людини. Розшифрування людського геному та вивчення можливих мутацій на різних його відрізках вивели медицину на принципово новий рівень. Предиктивна медицина має навчити людину жити в гармонії зі своїми генами [18].

Дана робота ще раз підтверджує, що вчені різних наукових установ і різних країн світу у своїх найбільш цитованих роботах послуговуються саме переліченими п'ятьма термінами, і «предиктивність» – найпоширеніший.

### Висновки

Надано оцінку сучасного стану та тенденцій розвитку предиктивної медицини шляхом наукометричного аналізу за останні 10 років. Установлено провідні країни, організації та науковців, які займаються розробкою нових технологій предиктивної медицини. Виявлено найбільш цитовані публікації та авторів, які займаються розробкою питань предиктивної медицини.

Українській медичній науці не можна пройти повз ці процеси. Хоча зрозуміло, що зміна орієнтирів вимагатиме від держави і суспільства серйозних зусиль, вирішення принципово нових завдань організаційного, технологічного та інноваційного характеру, їхньої поетапної реалізації, співзвучної із завданнями прак-

тичної охорони здоров'я і світовими тенденціями його розвитку.

### Література

- Hood L. Systems biology and p4 medicine: past, present, and future. *Rambam Maimonides medical journal*. 2013. V. 4, No.2. doi: 10.5041/RMMJ.10112.
- Марковський В., Сорокіна І., Плітень О., Шапоренко С. Предиктивна, превентивна та персоналізована медицина: реалії, проблеми, перспективи. *Новий колеріум*. 2015. №3. С. 27–31.
- Чорна В.В., Хлестова С.С., Гуменюк Н.І., Махнюк В.М., Сидорчук Т.М. Показники захворюваності і поширеності та сучасні погляди на профілактику хвороб. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2020. Т. 24, №1. С. 158–164.
- Vaishya R., Gupta B.M., Kappi M., Vaish A. Scientometric analysis of Indian Orthopaedic Research in the last two decades. *Int Orthop*. 2022. No46(11), P. 2471–2481. doi: 10.1007/s00264-022-05523-w.
- Tanaka H., Del Giglio A. International trends in pulmonary neuroendocrine cancer studies: a scientometric study. *Einstein (Sao Paulo)*. 2022. Oct 24;20:eRW0113. doi: 10.31744/einstein\_journal/2022RW0113.
- Mayta-Tovalino F., Quispe-Vicuña C., Cabanillas-Lazo M. et al. A Scientometric Analysis of Scholarly Output on COVID-19 and Dentistry. *Int Dent J*. 2022. 72(5). P. 725–730. doi: 10.1016/j.identj.2022.04.007.
- Karam A., Eltoukhy A.E., Shaban I.A., Attia E.A. A Review of COVID-19-Related Literature on Freight Transport: Impacts, Mitigation Strategies, Recovery Measures, and Future Research Directions. *Int J Environ Res Public Health*. 2022. 19(19). P. 12287. doi: 10.3390/ijerph191912287.
- Forlenza G.P., Li Z., Buckingham B.A. et al. Predictive Low-Glucose Suspend Reduces Hypoglycemia in Adults, Adolescents, and Children With Type 1 Diabetes in an At-Home Randomized Crossover Study: Results of the PROLOG Trial. *Diabetes Care*. 2018. 41(10). P. 2155–2161. doi: 10.2337/dc18-0771.
- Buckingham B.A., Raghinaru D., Cameron F. et al. Predictive Low-Glucose Insulin Suspension Reduces Duration of Nocturnal Hypoglycemia in Children Without Increasing Ketosis. *Diabetes Care*. 2015. 38(7). P. 1197–1204. doi: 10.2337/dc14-3053.
- Avishai E., Yeghiazaryan K., Golubnitschaja O. Impaired wound healing: facts and hypotheses for multi-professional considerations in predictive, preventive and personalised medicine. *EPMA J*. 2017. 8(1). P. 23–33. doi: 10.1007/s13167-017-0081-y.
- Golubnitschaja O., Kubatka P., Mazurakova A. et al. Systemic Effects Reflected in Specific Biomarker Patterns Are Instrumental for the Paradigm Change in Prostate Cancer Management: A Strategic Paper. *Cancers (Basel)*. 2022. 14(3). P. 675. doi: 10.3390/cancers14030675.
- Patel S.P., Kurzrock R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2015. 14(4), P. 847–856. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0983.
- Loi S., Sirtaine N., Piette F. et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *Journal of Clinical Oncology*. 2013. 31(7), P. 860–867. doi: 10.1200/JCO.2011.41.0902.
- Nepogodiev D., Omar O.M., Glasbey J.C. et al. Elective surgery cancellations due to the COVID-19 pandemic: global predictive modelling to inform surgical recovery plans. *British Journal of Surgery*. 2020. 107(11), P. 1440–1449. doi: 10.1002/bjs.11746.
- Yang A.P., Liu J.P., Tao W.Q., Li H.M. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International Immunopharmacology*. 2020. 84, 106504. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106504.
- Мацик В. Перспективи розвитку превентивної медицини. <http://dspace.wunu.edu.ua/bitstream/316497/38650/1/116.pdf>.
- Останіна С. Що таке превентивна медицина і чому нам варто звернути на неї увагу. <https://rytmy.media/napryamky/shcho-take-preventywna-medytswana-i-chomu-nam-varto-zvernuty-na-nej-uvahu/>.
- Nehaa J., Upendraa N., Manishab P. et al. Predictive genomic tools in disease stratification and targeted prevention: a recent update in personalized therapy advancements *EPMA Journal*, 2022. 13 (4), P. 561 – 580. Doi: 10.1007/s13167-022-00304-2.

# БАКТЕРІОФАГИ ЯК МОЖЛИВИЙ НАПРЯМ БОРОТЬБИ З АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНИМИ ШТАМАМИ МІКРООРГАНІЗМІВ

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Київський національний університет імені Тараса Шевченка, кафедра вірусології, м. Київ, Україна

На сьогоднішній день у світі все більше набуває актуальності проблема розвитку множинної лікарської стійкості у клінічно значимих мікроорганізмів, що пов'язано з неконтрольованим застосуванням антибактеріальних засобів у медицині, сільському господарстві, харчовій промисловості. Зазначена проблема є однією з найсерйозніших загроз для сучасної системи охорони здоров'я, оскільки впливає на підвищення рівня смертності, інвалідизації серед населення та збільшення видатків на медицину. Зменшення негативного впливу на систему охорони здоров'я може бути досягнуто шляхом використання альтернативних способів лікування інфекційних захворювань або ускладнень. Одним із перспективних напрямів є застосування антибактеріальних засобів, які розроблені на основі бактеріофагів. В огляді наведено короткі відомості про сучасні підходи щодо використання бактеріофагів у медицині з лікувальною метою, охарактеризовано бактеріофаги як вірусні агенти та перспективи їх використання для боротьби з антибіотикорезистентними штамми бактерій.

**Ключові слова:** бактеріофаги, антибіотикорезистентність, фагово-антибіотиковий синергізм.

V.A. Poniatovsky<sup>1</sup>, V.P. Shyrobokov<sup>1</sup>, V.V. Bobyr<sup>1</sup>, A.V. Kharina<sup>2</sup>

# BACTERIOPHAGES AS A POSSIBLE DIRECTION OF FIGHTING ANTIBIOTIC-RESISTANT STRAINS OF MICROORGANISMS

<sup>1</sup>National Medical University named after O.O. Bogomolets, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Taras Shevchenko Kyiv National University, Department of Virology, Kyiv, Ukraine

Today the problem of the development of multiple drug resistance in clinically significant microorganisms, which is associated with the uncontrolled use of antibacterial agents in medicine, agriculture, or the food industry, is becoming more and more relevant in the world today. This problem is one of the most serious threats to the modern health care system, as it affects the increase in mortality, disability among the population and increases in medical expenses. Reducing the negative impact on the health care system can be achieved by using alternative ways to treat infectious diseases or complications. One of the promising directions is the use of antibacterial agents developed on the basis of bacteriophages. The review provides brief information on modern approaches to the use of bacteriophages in medicine for therapeutic purposes, characterizes bacteriophages as viral agents and prospects for their use to combat antibiotic-resistant strains of bacteria.

**Key words:** bacteriophages, antibioticresistance, phage-antibiotic synergism.

## Вступ

Відкриття антибіотиків О. Флемінгом зробило революцію у медицині, що ознаменовано насамперед початком масштабної боротьби людства із патогенними мікроорганізмами. Застосування антибіотиків у медицині сприяло різкому зменшенню смертності та інвалідизації від бактеріальних інфекцій, витрат на охорону здоров'я, збільшенню тривалості життя та в кінцевому результаті врятувало мільйони життів.

Ще самим Флемінгом було передбачено, що без належного використання протимікробних засобів може настати час, коли бактерії розвинуть складні механізми захисту від антибіотиків [1]. Наприклад, вже у 1949 році були зареєстровані перші варіанти пеніцилінрезистентних *Staphylococcus aureus*. Колістин почав використовуватися в медицині з 1954 року, а вже з 1964 року реєструвалися колістинрезистентні форми мікроорганізмів [2]. Така тенденція характерна для всіх антибактеріальних засобів при лікуванні інфекційних процесів.

На сьогоднішній день, згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), стійкість до антимікробних препаратів є однією з надзвичайніших ситуацій у сфері охорони здоров'я [3]. Зокрема, згідно з інформацією Центру з контролю та профілактики захворювань США (Centre for Disease Control & Prevention – CDC) за 2019 рік, щорічно на території Сполучених Штатів Америки реєструється близько 2 868 700 інфекцій, що спричинені антибіотикорезистентними формами бактерій та грибів і 35 900 смертей, прямою причиною яких є антибіотикорезистентні мікроорганізми [4]. Стійкість до протимікробних препаратів є серйозною проблемою також для громадської охорони здоров'я в Європейському регіоні ВООЗ. За оцінками Європейського Союзу/Європейської економічної зони (ЄС/ЄЕЗ), щороку реєструється понад 670 000 інфекцій, які спричинені стійкими до антибіотиків бактеріями, та приблизно 33 000 людей помирають від прямої дії антибіотикорезистентних форм мікроорганізмів [5].

Зважаючи на ситуацію, що склалася, багатьма науковцями світу ведеться пошук альтернативних стратегій етіотропної терапії, які здатні ефективно впливати на мульти-, екстремально- та панрезистентні штами патогенних мікроорганізмів.

## Історія відкриття та основні властивості фагів

Ще до відкриття і масового використання перших антибіотиків у Європі почали застосовувати бактеріофаги з метою лікування багатьох інфекційних хвороб.

Бактеріофаги (або фаги) – це група вірусів, які здатні до специфічного розпізнавання, зв'язування та розмноження в бактеріальних клітинах-хазяїнах, викликаючи швидкий лізис клітин, але вони не здатні впливати на еукаріотичні клітини. Розрізняють літичні та помірні фаги. Літичні фаги, на відміну від помірних і ниткоподібних фагів, розмножуються в бактеріальній клітині та лізують її в кінці свого життєвого циклу, щоб вивільнити новоутворені фагові частинки. Віріон фага адсорбується на поверхні сприйнятливої клітини-хазяїна та вводить в неї геном, який бере на себе контроль за більшою частиною метаболічних процесів хазяїна та встановлює молекулярний механізм для реплікації і збору новоутворених фагів. Бактеріофаги різноманітні за будовою. Фагові віріони можуть

бути хвостатими, поліедричними, ниткоподібними або плеоморфними. Більшість містить дволанцюгову ДНК (dsDNA), менша кількість містить одностанцюгову ДНК (ssDNA) або одно- або дволанцюгову РНК (ssRNA, dsRNA). У біосфері налічується приблизно 1031–1032 фагів, і вони відіграють важливу роль у регульованні світової популяції бактерій. Приблизно 96% усіх відомих фагів є хвостатими, і вони представляють переважачий терапевтичний тип фагів [6, 7].

Застосування бактеріофагів з лікувальною метою отримало назву фаготерапії, і вона практикується у світі вже майже 100 років.

Відкриття бактеріофагів приписують франко-канадському мікробіологу Феліксу д'Ерелю у 1917 році, який працював на той час в Інституті Пастера в Парижі. Завдяки низці оригінальних випробувань та польових експериментів, д'Ерель виявив корисність бактеріофагів як антимікробних агентів, більш ефективних, ніж будь-який інший протимікробний агент, відомий на той час. Ф. д'Ерелю також належить ідея «фагової терапії» – використання переваг селективності фагів у клітинному знищенні патогенних бактерій, залишаючись абсолютно нешкідливим для клітин хазяїна. Ця модель мала зробити революцію у світі охорони здоров'я та стати «чарівною кулею», яка описана П. Ерліхом [8].

Однак випробовування фагів у ролі терапевтичних агентів у першій половині минулого століття було значно ускладнене низкою факторів: особливостями фізіології фагів (вузьке коло бактерій-хазяїв, на які вони діють, швидке виведення з організму, проблеми, які виникають при внутрішньовенному введенні тощо), відсутніми знаннями щодо таких явищ, як лізогенія, трансдукція, природні захисні механізми бактерій від вірусів тощо [9]. Найбільший вплив на подальший розвиток фаготерапії мало відкриття та запровадження у медичну практику антибіотиків, перевівши дослідження фагів з прикладного на більш фундаментальний рівень.

Водночас, фаготерапія широко практикувалася в Радянському Союзі завдяки співпраці Ф. д'Ереля з грузинськими колегами. Більшість статей, які присвячені тематиці використання бактеріофагів із терапевтичною метою, припадає на 1930–1940 роки. У радянській літературі того часу зазначено, що фаготерапія широко застосовувалася для лікування значного спектру бактеріальних інфекцій у таких галузях, як дерматологія, офтальмологія, урологія, стоматологія, педіатрія, отоларингологія та хірургія. Ці статті були опубліковані російською мовою і тому, в більшості випадків, не були доступними для західних вчених [10].

Обнадійливі експериментальні дані, які отримані за останні два десятиліття, в поєднанні з тим фактом, що стійкість до протимікробних препаратів стала глобальною кризою, створили вікно можливостей для нового випробування фагової терапії, цього разу з використанням сучасних технологій і плацебо-контрольованих дизайнів клінічних випробувань. Все більше науковців з різних країн світу залучається до вивчення терапевтичного потенціалу бактеріофагів. У разі отримання позитивних результатів, фаготерапію можна буде використовувати для лікування інфекцій, що спричинені антибіотикорезистентними бактеріями [9].

## Можливість використання бактеріофагів для лікування бактеріальних інфекцій

В літературних джерелах описано ефективність використання бактеріофагів для лікування багатьох бактеріальних інфекцій. Найчастіше їх використовують при інфекціях шлунково-кишкового тракту, що зумовлені *E. coli*, *Proteus sp.*, *V. cholerae*, *Shigella sp.*, *Salmonella sp.* [11, 12]. Ефективність фаготерапії доведена також при трофічних виразках [13], хронічних ранах [14], діабетичній стопі [15] та муковісцидозі [16]. Все більшої уваги бактеріофагам приділяється у травматології при лікуванні інфекцій, що зумовлені антибіотикорезистентними мікроорганізмами [22, 17]. Описана можливість використання фагів для лікування вторинних бактеріальних інфекцій при COVID-19 [18].

На сьогоднішній день виділяють такі основні підходи до фагової терапії [19]:

- Фіксовані суміші (або коктейлі), які складаються із декількох бактеріофагів. Даний підхід реалізується шляхом формування набору різних комбінацій фагів, які здатні лізувати різні штами одного бактеріального виду або декількох видів бактеріальних патогенів. Цей підхід використовується для розробки фагового препарату в якості готового антибактеріального засобу, який можна використовувати для лікування та/або профілактики інфекційних хвороб бактеріальної етіології. Даний підхід комерційно використовується в Західній Європі та Сполучених Штатах, оскільки він найбільш сумісний з існуючими регулятивними шляхами клінічної розробки протимікробних препаратів. Основним недоліком таких препаратів є обмежений спектр літичної активності та розвиток резистентності у бактерій.

- Фагові коктейлі, які періодично модифікуються з метою збільшення їх активності щодо актуальних циркулюючих клонів цільової бактерії або бактерій. Використання таких препаратів розпочинається з розробки фіксованого коктейлю, та включає в себе подальше періодичне додавання до нього або заміну фагових компонентів для розширення діапазону хазяїв, для яких цей препарат активний. Зазначений підхід дозволяє розробляти готові фагові терапевтичні препарати, які можна періодично оновлювати, щоб відповідати мінливій стійкості бактерій та епідеміологічним реаліям. Він реалізується у країнах колишнього Радянського Союзу: Росії, Грузії, Україні. Метагеномний аналіз цих продуктів показує, що вони є складними сумішами багатьох фагів, причому склад цих препаратів відрізняється від початкового, коли вони були виготовлені [20, 21].

- Персоналізована фагова терапія. Після відновлення інтересу до фагової терапії у країнах Західної Європи та США, фагові препарати були класифіковані як лікарські продукти/засоби (Європейський Союз) або препарати (США), відповідно до буквального трактування цих визначень, а саме: будь-яка речовина, що представлена як така, що має лікувальні або профілактичні властивості у відношенні захворювань людей, вважається лікарським засобом або препаратом [23, 24]. В результаті цього, у відношенні препаратів, які використовуються для фагової терапії, було застосовано велику кількість дорогих та трудомістких вимог щодо процедури їх виробництва

та отримання дозволу на маркетинг, як і для будь-яких інших лікарських засобів (препаратів у США). За таких умов стає неможливою реалізація підходу щодо модифікації фагових препаратів без повторного їх перезатвердження. Для можливості використання бактеріофагів з лікувальною метою в даному випадку реалізується підхід з індивідуалізованим алгоритмом відбору штамів бактеріофагів з урахуванням швидкої зміни циркулюючих штамів-патогенів і формування у них антифагового імунітету – використання магістральних фагових препаратів – це будь-які лікарські засоби, що приготовані в аптеці відповідно до медичного рецепта для окремого пацієнта (Article 3 of Directive 2001/83 and Article 6 quater, § 3 of the Law of 25 March 1964) [23, 25, 26]. Найчастіше персоналізована фагова терапія використовується у так званих фагових центрах, які останнім часом почали організовуватися у країнах Європи та США («Ludwik Hirszfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy» (Польща, Вроцлав), «G. Eliava Institute of Bacteriophages, Microbiology and Virology» (Грузія, Тбілісі), Queen Astrid Military Hospital (Бельгія, Брюссель), «Center for Innovative Phage Applications and Therapeutics» (США, Сан-Дієго), «Israeli Phage therapy center» (Ізраїль, Єрусалим) тощо).

- *In vitro* адаптована та генетично сконструйована фагова терапія. Використання сконструйованих генно-інженерним шляхом фагів надає унікальну можливість покращити фаги дикого типу з метою створення більш ефективних терапевтичних засобів для боротьби з бактеріальними патогенами. Генно-інженерним шляхом можна змінити такі властивості фагів, як спектр клітин-хазяїв, період напіврозпаду фага в цільовому місці інфекції та його профіль біорозподілу, стабільність фагових часток [27]. Зокрема, нещодавно Dedrick et al. повідомили про створення за допомогою генних інструментів коктейль із трьох фагів, який успішно був використаний для лікування дисемінованої інфекції, що була спричинена *Mycobacterium abscessus* після трансплантації легенів у пацієнта з кістозним фіброзом [28].

Мінімальні рекомендовані нормативні вимоги до терапевтичного використання фагів: для виготовлення фагових препаратів застосовуються виключно літичні фаги, з підтвердженою антимікробною активністю проти цільового патогену і відсутність у препараті забруднюючих бактеріальних компонентів та ендотоксинів. Крім того, для будь-якого терапевтичного фага бажано встановити ідентичність бактеріального рецептора-хазяїна, що надасть важливу інформацію про можливу появу резистентності до фагів, еволюційні компроміси та можливість використання комбінованої терапії, яка з меншою ймовірністю призведе до утворення стійких до фагів хазяїв [29].

### Фагово-антибіотиковий синергізм

Фаготерапія це більш широке поняття, ніж просто альтернатива антибіотикам, оскільки бактеріофаги не тільки безпосередньо вбивають цільову бактеріальну популяцію, але також призводять до модифікацій структур та метаболізму бактеріальних клітин. Ці опосередковані фагом модифікації бактеріальної клітини можуть зробити їх чутливими в подальшому до антибіотиків. Іншим проявом взаємодії фагів із ан-

тибактеріальними засобами є фагово-антибіотична синергія (Phage-antibiotic synergy, PAS) – явище, при якому за умов дії сублетальних концентрацій певних антибіотиків, відбувається посилення вивільнення фагів-потомків із бактеріальних клітин. Комбінація фагів і антибіотиків є перспективною стратегією зниження дози антибіотиків і розвитку антибіотикорезистентності під час лікування. Для визначення синергічного ефекту різних типів фагів і антибіотиків застосовують декілька експериментальних моделей – оцінка за бляшкоутворенням, визначення елімінації антибіотикорезистентних бактерій, дослідження щодо зменшення кількості бактерій, які входять до складу біоплівки та проведення оцінки взаємодії фагів з антибіотиками в умовах *in vivo* [30].

James Dickey та Véronique Perrot досліджували взаємодію сублетальних доз 16 антибіотиків із бактеріофагами, які активні у відношенні *Staphylococcus aureus*. Авторами було підтверджено ефективність використання комбінації фага та антибіотиків у відношенні біоплівок *S. aureus*. Досліджувані комбінації запобігали виникненню стійких до антибіотиків бактерій, особливо коли фаг використовувався першим, натомість антибіотик другим, це відновлювало ефективність антибіотиків із низькою концентрацією, які в іншому випадку були б неефективними. Ці результати є перспективними для місцевого застосування комбінацій антибіотиків і фагів для лікування поверхневих інфекцій, оскільки такі поверхневі інфекції виникають у формі біоплівок [31]. Manmeet Sakshi Bedi et al. показали ефективність використання амоксициліну в комбінації із бактеріофагами у відношенні біоплівкових форм *Klebsiella pneumoniae* [32].

Amany M. Al-Anany et al. використовували в своїх дослідках помірні бактеріофаги та сублетальні дози антибіотиків. Одночасне введення помірного фага НК97 із субінгібіторними концентраціями антибіотика ципрофлоксацину призводило до бактеріальної ерадикації в умовах *in vitro*. Ця синергія за механізмом відрізняється від синергії фаг-антибіотик, описаної для вірулентних фагів. Авторами було встановлено, що антибіотик спеціально обирав бактерії, в які був інтегрований фаг. Оскільки відомо, що взаємодія між помірними фагами та стресорами, такими як ципрофлоксацин, широко розповсюджена, цей підхід може бути застосований на практиці та дозволить використовувати помірні фаги для боротьби з бактеріальними інфекціями [33].

Для посилення літичної здатності фагів Shikha Malik et al. використовували фаговий коктейль із чотирьох бактеріофагів у відношенні мультирезистентних штамів *Escherichia coli* у поєднанні з двома антибіотиками – фосміцином та амікацином. Авторами було встановлено, що спільне застосування цих антибіотиків із фаговим коктейлем допомагає зменшити дозування використовуваних антибіотиків, відповідно мінімізуючи побічні ефекти антибіотиків і знижуючи частоту появи резистентних варіантів мікроорганізмів [35].

Tamta Tkhilaishvili et al. використовували комбіновану терапію бактеріофагами та антибіотиками для лікування хронічної рецидивуючої інфекції перипротезного суглоба колінного суглоба та хронічного остеомієліту стегнової кістки, спричиненого мультирезистентною *Pseudomonas aeruginosa*. Комбіноване лікування антибіотиками та фагами ліквідувало інфекцію, побічних ефектів від фагів не спостерігалося [34].

### Висновки

Отже, фаготерапія – це галузь медицини, до якої відновлено увагу багатьох науковців світу, та яка швидко розвивається. Актуальність подальшого розвитку фаготерапії збільшують темпи поширеності антибіотикорезистентності та уповільнення швидкості розробки нових хімічних антибіотиків. Наразі значну увагу варто зосередити на доведенні потенціалу фаготерапії з використанням сучасних інструментів доказової медицини. Необхідно детально дослідити питання безпеки використання бактеріофагів з лікувальною метою, їх фармакокінетику і фармакодинаміку та розробити уніфіковані протоколи лікування при різних інфекційних патологіях. Використання комбінацій бактеріофагів з антибіотиками є одним із найперспективніших напрямів застосування фагів. Великі перспективи відкриває розробка генно-інженерних фагів.

### Література

- Adesanya O., Oduselu T., Akin-Ajani O., M. Adewumi O. & G. Ademowo O. (2020). An exegesis of bacteriophage therapy: An emerging player in the fight against anti-microbial resistance. *AIMS Microbiology*, 6 (3), 204–230. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2020014>.
- Iredell J., Brown J. and Tagg K. (2016) «Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: Mechanisms and clinical implications» *BMJ* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.h6420>.
- World Health Organization (2014) Antimicrobial resistance global report on surveillance. Available from: URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>.
- CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019. <http://dx.doi.org/10.15620/cdc:82532>.
- WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022–2020 data. <https://doi.org/10.2900/112339>.
- Ryan E. M., Gorman S. P., Donnelly R. F. & Gilmore B. F. (2011). Recent advances in bacteriophage therapy: how delivery routes, formulation, concentration and timing influence the success of phage therapy. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 63 (10), 1253–1264. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01324.x>.
- Jason R. Clark; John B. March (2006). Bacteriophages and biotechnology: vaccines, gene therapy and antibacterials. *Trends Biotechnol*, 24(5), 212–218. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2006.03.003>.
- Fruciano D. E. & Bourne S. (2007). Phage as an Antimicrobial Agent: D'herelle's Heretical Theories and Their Role in the Decline of Phage Prophylaxis in the West. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 18(1), 19–26. <https://doi.org/10.1155/2007/976850>.
- Carlton R. M. (1999). Phage therapy: past history and future prospects. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 47(5), 267–274. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604231>.
- Chanishvili Nina (2012). [Advances in Virus Research] Bacteriophages, Part B Volume 83 || Phage Therapy—History from Twort and d'Herelle Through Soviet Experience to Current Approaches., 3–40. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-394438-2.00001-3>.
- Brüssow H. (2017). Phage therapy for the treatment of human intestinal bacterial infections: soon to be a reality? *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 11(9), 785–788. <https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1342534>.
- Bhandare S., Colom J., Baig A., Ritchie J. M., Bukhari H., Shah M. A., Sarkar B. L., Su J., Wren B., Barrow P. & Atterbury R. J. (2019). Reviving Phage Therapy for the Treatment of Cholera. *The Journal of Infectious Diseases*, 219(5), 786–794. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy563>.

13. Rhoads D. D., Wolcott R. D., Kuskowski M. A., Wolcott B. M., Ward L. S. & Sulakvelidze A. (2009). Bacteriophage therapy of venous leg ulcers in humans: results of a phase I safety trial. *Journal of Wound Care*, 18(6), 237–243. <https://doi.org/10.12968/jowc.2009.18.6.42801>.
14. Gupta P., Singh H. S., Shukla V. K., Nath G. & Bhartiya S. K. (2019). Bacteriophage Therapy of Chronic Nonhealing Wound: Clinical Study. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 18(2), 171–175. <https://doi.org/10.1177/1534734619835115>.
15. Kifelew L. G., Warner M. S., Morales S., Vaughan L., Woodman R., Fitridge R., Mitchell J. G. & Speck P. (2020). Efficacy of phage cocktail AB-SA01 therapy in diabetic mouse wound infections caused by multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *BMC Microbiology*, 20(1), 204. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01891-8>.
16. Rolain J.-M., Hraiech S. & Bregeon F. (2015). Bacteriophage-based therapy in cystic fibrosis-associated *Pseudomonas aeruginosa* infections: rationale and current status. *Drug Design, Development and Therapy*, 9, 3653. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S53123>.
17. Onsea J., Wagemans J., Pirnay J., Di Luca M., Gonzalez-Moreno M., Lavigne R., Trampuz A., Moriarty T. & Metsemakers W.-J. (2020). Bacteriophage therapy as a treatment strategy for orthopaedic-device-related infections: where do we stand? *European Cells and Materials*, 39, 193–210. <https://doi.org/10.22203/eCM.v039a13>.
18. Wu N., Chen L.-K. & Zhu T. (2022). Phage therapy for secondary bacterial infections with COVID-19. *Current Opinion in Virology*, 52, 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.11.001>.
19. Nikolich M. P. & Filippov A. A. (2020). Bacteriophage Therapy: Developments and Directions. *Antibiotics*, 9(3), 135. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9030135>.
20. Villarroel J., Larsen M., Kilstrup M. & Nielsen M. (2017). Metagenomic Analysis of Therapeutic PYO Phage Cocktails from 1997 to 2014. *Viruses*, 9(11), 328. <https://doi.org/10.3390/v9110328>.
21. Zschach H., Joensen K., Lindhard B., Lund O., Goderdzishvili M., Chkonia I., Jgenti G., Kvataidze N., Alavidze Z., Kutter E., Hasman H. & Larsen M. (2015). What Can We Learn from a Metagenomic Analysis of a Georgian Bacteriophage Cocktail? *Viruses*, 7 (12), 6570–6589. <https://doi.org/10.3390/v7122958>.
22. Gibb B. P. & Hadjiargyrou M. (2021). Bacteriophage therapy for bone and joint infections. *The Bone & Joint Journal*, 103-B (2), 234–244. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.103B2.BJJ-2020-0452.R2>.
23. Pirnay J.-P., Verbeken G., Ceysens P.-J., Huys I., De Vos D., Ameloot C. & Fauconnier A. (2018). The Magistral Phage. *Viruses*, 10 (2), 64. <https://doi.org/10.3390/v10020064>.
24. <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/medicinal-product>.
25. Mattila S., Ruotsalainen P. & Jalasvuori M. (2015). On-Demand Isolation of Bacteriophages Against Drug-Resistant Bacteria for Personalized Phage Therapy. *Frontiers in Microbiology*, 6(NOV), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01271>.
26. Fauconnier A. (2017). Regulating phage therapy. *EMBO Reports*, 18(2), 198–200. <https://doi.org/10.15252/embr.201643250>.
27. Barnard A. M. L. & Fairhead H. I. M. (2021). A commentary on the development of engineered phage as therapeutics. *Drug Discovery Today*, 26 (9), 2095–2098. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.06.013>.
28. Dedrick Rebekah M.; Guerrero-Bustamante Carlos A.; Garland Rebecca A.; Russell Daniel A.; Ford Katrina; Harris Kathryn; Gilmour Kimberly C.; Soothill James; Jacobs-Sera Deborah; Schooley Robert T.; Hatfull Graham F.; Spencer Helen (2019). Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*. *Nature Medicine*, 25(5), 730–733. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0437-z>.
29. Gordillo Altamirano F. L. & Barr J. J. (2019). Phage Therapy in the Postantibiotic Era. *Clinical Microbiology Reviews*, 32(2), 1–25. <https://doi.org/10.1128/CMR.00066-18>.
30. Liu C., Hong Q., Chang R. Y. K., Kwok P. C. L. & Chan H.-K. (2022). Phage–Antibiotic Therapy as a Promising Strategy to Combat Multidrug-Resistant Infections and to Enhance Antimicrobial Efficiency. *Antibiotics*, 11 (5), 570. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11050570>.
31. Dickey J. & Perrot V. (2019). Adjunct phage treatment enhances the effectiveness of low antibiotic concentration against *Staphylococcus aureus* biofilms in vitro. *PLOS ONE*, 14(1), e0209390. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209390>.
32. Bedi M. S., Verma V. & Chhibber, S. (2009). Amoxicillin and specific bacteriophage can be used together for eradication of biofilm of *Klebsiella pneumoniae* B5055. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 25 (7), 1145–1151. <https://doi.org/10.1007/s11274-009-9991-8>.
33. Al-Anany A. M., Fatima R. & Hynes A. P. (2021). Temperate phage-antibiotic synergy eradicates bacteria through depletion of lysogens. *Cell Reports*, 35(8), 109172. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109172>.
34. Malik S., Nehra K. & Rana J. S. (2021). Bacteriophage cocktail and phage antibiotic synergism as promising alternatives to conventional antibiotics for the control of multi-drug-resistant uropathogenic *Escherichia coli*. *Virus Research*, 302(June), 198496. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2021.198496>.
35. Tkhalishvili T., Winkler T., Müller M., Perka C. & Trampuz A. (2019). Bacteriophages as Adjuvant to Antibiotics for the Treatment of Periprosthetic Joint Infection Caused by Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(1), 1–5. <https://doi.org/10.1128/AAC.00924-19>.

## Автори:

**Понятовський В.А.** – к. м. н., Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, доцент закладу вищої освіти. E-mail: v.poniatovskiy@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1503-3935. Участь у статті: збирання матеріалу, підготовка чорнового варіанту.

**Широбоков 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. Участь у статті: ідея, керівництво.

**Бобир В.В.** – д. м. н., Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, доцент закладу вищої освіти. E-mail: vitalibobyr@ukr.net, ORCID: 0000-0002-8310-8011. Участь у статті: збирання матеріалу, редагування.

**Харіна А.В.** – к. б. н., Київський національний університет імені Тараса Шевченка, кафедра вірусології, доцент закладу вищої освіти. E-mail: kharina@ukr.net ORCID: Участь у статті: збирання матеріалу, редагування.

**Poniatovskiy V.A.** – candidate of medical science, Bogomolets national medical university, department of microbiology, virology and immunology, associate professor of the institution of higher education. E-mail: v.poniatovskiy@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1503-3935. Participation in the article collection of material, preparation of the draft version.

**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. Participation in the article idea, management.

**Bobyr V.V.** – Doctor of medical science, Bogomolets national medical university, department of microbiology, virology and immunology, associate professor of the institution of higher education. E-mail: vitalibobyr@ukr.net, ORCID: 0000-0002-8310-8011. Participation in the article: collection of material, editing.

**Kharina A.V.** – candidate of biology science, Taras Shevchenko National University of Kyiv, department of virology, associate professor of the institution of higher education. E-mail: kharina@ukr.net ORCID: Participation in the article: collection of material, editing.

# КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПРОЯВИ ПНЕВМОНІЇ У ПОРАНЕНИХ ПІД ЧАС ВІЙНИ В УКРАЇНІ У 2022 РОЦІ

<sup>1</sup>Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Військово-медичний клінічний центр ЦР, м. Вінниця, Україна

<sup>3</sup>Регіональне санепідуправління, м. Вінниця, Україна

Нами був проведений огляд літератури стосовно уражень/захворювань легень у поранених. Здійснено дослідження 22 медичних карт стаціонарного хворого поранених, у яких розвинулась пневмонія і вони лікувались у клініках ВМКЦ ЦР. Всі поранені із пневмонією були госпіталізовані протягом перших 2 діб. Пневмонія у них в середньому була діагностована на 6 добу. У більшості поранених із пневмонією дане ускладнення розцінене як посттравматичне, у більшості осіб було проникаюче поранення. Пневмонія частіше була локалізована у нижніх долях легень, полісегментарна локалізація частіше ліворуч. Під час госпіталізації у ЦВМКЦ більшість поранених із пневмонією скаржилась на біль у рані, загальну слабкість, малопродуктивний кашель. При аускультатії під час госпіталізації у більшості осіб було везикулярне дихання, рідше траплялось – жорстке, ослаблене та жорстке. Хрипи у хворих не вислуховувались. У більшості в перші три дні після госпіталізації (на 6–9 добу після поранення) в крові був лейкоцитоз із паличкоядерним зсувом, незначно збільшені показники АлАТ та АсАТ. Підвищені показники кількості лейкоцитів, гранулоцитів, паличкоядерних нейтрофілів, амінотрансфераз спостерігались довгий час із суттєвим покращенням після 12 доби стаціонарного лікування. Вищий рівень лейкоцитів в перші три дні після госпіталізації при посттравматичній пневмонії був при полісегментарній пневмонії правої легені ( $Me = 13,4 \times 10^9/\text{л}$ ). У зазначений термін вищий рівень лейкоцитів при негоспітальній пневмонії був також при полісегментарній пневмонії правої легені ( $Me = 15,3 \times 10^9/\text{л}$ ). Від поранених із пневмонією з різного матеріалу частіше були виділені наступні збудники: *Klebsiella pneumoniae* – 29 (30,9%), *St. haemolyticus* – 14 (14,9%), *S. aureus* – 14 (14,9%), *Serratia marcescens* – 8 (8,5%). Призначення або непризначення антибіотиків до госпіталізації суттєво не вплинуло на ступінь тяжкості пневмонії. Пораненим із пневмонією при різних локалізаціях поранень частіше призначались цефалоспорины, карбапенеми та фторхінолони. Позитивну динаміку розсмоктування пневмонічної інфільтрації частіше спостерігали після другого тижня з часу поранення на фоні лікування.

**Ключові слова:** поранені, пневмонія, лабораторні показники крові

V.I. Trichlib<sup>1</sup>, A.O. Vitomska-Melnyk<sup>1</sup>, A.B. Shchur<sup>2</sup>, Yu.V. Mamontova<sup>3</sup>

## CLINICAL AND LABORATORY MANIFESTATIONS OF PNEUMONIA IN THE WOUNDED DURING THE WAR IN UKRAINE IN 2022

<sup>1</sup>Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Military Medical Clinical Center of the CR, Vinnytsia, Ukraine

<sup>3</sup>Regional sanitary administration, Vinnytsia, Ukraine

We conducted a review of the literature on lung injury/diseases in the injured. A study was conducted of 22 medical records of inpatient and wounded patients who were treated in the clinics of the Central Medical Center of the CR and who developed pneumonia. All the wounded with pneumonia were hospitalized during the first 2 days. Pneumonia in the wounded was diagnosed on average on the 6th day. Most of the wounded with pneumonia, this complication is considered post-traumatic, most of them had a penetrating wound. Pneumonia was more often localized in the lower lobes of the lungs, polysegmental localization more often on the left. During hospitalization at the Central Medical Center, most of the wounded with pneumonia complained of pain in the wound, general weakness, and a non-productive cough. During auscultation during hospitalization, most people had vesicular breathing, a few less often – hard, weakened and hard. Wheezing was not heard in the patients. In most of them, in the first three days after hospitalization (6–9 days after the injury), the blood showed leukocytosis with a rod-nuclear shift, slightly increased indicators of ALT and AST. Increased indicators of the number of leukocytes, granulocytes, rod neutrophils, aminotransferases continued for a long time with a significant improvement after 12 days of inpatient treatment. The higher level of leukocytes in the first three days after hospitalization in post-traumatic pneumonia was

in polysegmental pneumonia of the right lung ( $Me = 13.4 \times 10^9/l$ ). In this term, a higher level of leukocytes in non-hospital pneumonia was also in polysegmental pneumonia of the right lung ( $Me = 15.3 \times 10^9/l$ ). The following pathogens were more often isolated from the wounded with pneumonia from various materials: *Klebsiella pneumoniae* – 29 (30.9%), *St. haemolyticus* – 14 (14.9%), *S. aureus* – 14 (14.9%), *Serratia marcescens* – 8 (8.5%). Prescribing or not prescribing antibiotics before hospitalization did not significantly affect the severity of pneumonia. Cephalosporins, carbapenems, and fluoroquinolones were more often prescribed for wounded patients with pneumonia at different localizations of wounds. Positive dynamics in the form of resolution of pneumonic infiltration were more often observed after the second week from the time of injury against the background of treatment.

**Key words:** wounded, pneumonia, blood laboratory indicators



### Актуальність

Травмовані/поранені знаходяться в групі особливого ризику виникнення пневмонії, яка може бути безпосередньо пов'язана з наслідками травм грудної клітки або черевної порожнини, з ураженням легенів, паралічем дихальних м'язів або м'язів ротоглотки після травм центральної нервової системи або шії. Поранені можуть мати численні заплановані та позапланові операції, з повторними інтубаціями або без них; можуть потребувати масивних переливань препаратів крові, повного парентерального харчування та антимікробної профілактики. Це може потенціювати стан імуносупресії, збільшуючи ймовірність інфекційних ускладнень, зокрема пневмонії.

Пацієнти із бойовими травмами, евакуйовані з театру бойових дій, мають також додатковий фактор ризику інфікування/захворювання під час транспортування, в тому числі на декілька тисяч кілометрів, до військових лікувальних закладів у положенні лежачи.

Інфекції є одними з найпоширеніших ускладнень бойової травми: 27% поранених мають хоча б одне інфекційне ускладнення до моменту виписки. Якщо пацієнти перебували у відділенні інтенсивної терапії, кількість інфекційних ускладнень збільшувалась до 50% [1].

Під час війн в Іраку, Афганістані з січня 2003 року до травня 2011 року, було обстежено 23 797 поранених військовослужбовців США. Травми грудної клітки отримали 2 049 осіб (8,6%). Найпоширенішою причиною ушкодження була проникаюча травма (у 61,5% осіб) та ураження вибуховими пристроями (у 61,9%). З 6 030 виявлених ушкоджень грудної клітки найпоширенішими були пневмоторакс та забій легенів (51,8% та 50,2% відповідно). Загальна смертність склала 8,3%. Гострий респіраторний дистрес-синдром та інгаляційне ураження були пов'язані зі смертністю ( $p < 0,006$ ) [2].

Згідно з даними іншого дослідження, серед поранених з ураженнями легень 23,5% мали травматичні ампутації, 49,7% – гемоторакс і 50,3% – пневмоторакс. Протягом 24 годин після поранення 89,6% були інтубовані, більшість (54%) отримали поранення від саморобних вибухових пристроїв, 35,6% отримали

переломи ребер, 12,2% мали поранення діафрагми. Пневмонія розвинулась у 27% осіб, а емпієма – у 1,7%. Багатофакторний аналіз визначив тривалість вентиляції як незалежний зв'язок із розвитком пневмонії [3].

Окрім пневмонії у поранених може розвинути ТЕЛА. Зокрема, за даними дослідження Gillern, Suzanne M. et al., 2011, серед 263 постраждалих 41,5% осіб мали ампутації, а 58,5% мали переломи довгих кісток, які не вимагали ампутації. Частота ТЕЛА серед цих 263 постраждалих становила 5,7%. ТЕЛА частіше виникала у постраждалих з ампутаціями (у 3,7%), ніж у тих, у кого були переломи довгих кісток без ампутації (у 1,9%,  $p = 0,045$ ). Постраждалі з двосторонніми ампутаціями нижніх кінцівок, пов'язаними з травмою, мали значно вищу частоту ТЕЛА порівняно з тими, хто переніс одну ампутацію ( $p = 0,023$ ). Наявність двосторонніх ампутацій нижніх кінцівок була незалежним фактором ризику розвитку ТЕЛА [4].

Впродовж 1979–1989 рр. іншими авторами було проліковано 26 поранених солдатів і офіцерів з черепно-мозковими травмами внаслідок вибуху мін. У поранених були поєднані вибухові травми та забої. Легеневі ускладнення, які спостерігаються у таких хворих, пов'язані з ДВЗ-синдромом та респіраторним дистрес-синдромом, що перебігає на тлі виражених метаболічних розладів, гіпоксії та інтоксикації [5].

Переломи ребер є найпоширенішими переломами серед пацієнтів з травмою голови. Приблизно у третини пацієнтів розвиваються вторинні ускладнення. Біль внаслідок переломів ребер може погіршувати кашель і, якщо його активно не лікувати, це призводить до ателектазу з подальшою пневмонією, гострою дихальною недостатністю та смертю. Інші ускладнення включають пневмоторакс, гемоторакс і гемоперикард, які можуть виникнути одразу або пізніше, протягом декількох тижнів. Посттравматична емпієма розвивається у близько 25% хворих зі збереженим гемотораксом.

Встановлено, що кількість переломів ребер пов'язана з вищою частотою ускладнень [6].

В іншому дослідженні вивчали пневмонії серед 842 поранених військовослужбовців із США, які були евакуйовані з театру бойових дій в Ландштуль, де вони про-

ходили лікування в період з червня 2009 року до січня 2010 року. Серед пацієнтів відділень інтенсивної терапії, евакуйованих до США, частка осіб з діагностованою пневмонією становила 18,5%, а серед тих, хто був госпіталізований у Ландштуль – 4,3%. Тридцять із цих пацієнтів (83,3%) перебували на штучній вентиляції легень протягом 48 годин після встановлення діагнозу. Із 423 поранених, евакуйованих до США, у 36 розвинулася пневмонія (8,5%), й 30 із них (83,3%) були пов'язані зі штучною вентиляцією. Серед 162 поранених, які потрапили в реанімацію, 30 хворих мали пневмонію (18,5%). Середній показник тяжкості травми був вищим серед пацієнтів із пневмонією (23,0 проти 6,0;  $p < 0,01$ ) [1].

Період від травми до діагностики пневмонії (в середньому 3 дні) порівняно коротший з інфекціями кровообігу (6 днів) та інфекціями шкіри/м'яких тканин (12 днів). Через таку коротку затримку пневмонія з більшою ймовірністю виникне та потребуватиме лікування вже до евакуації пацієнта. Це створює певні проблеми з діагностикою та лікуванням, оскільки передова операційна база може не мати доступу до бронхоскопії, своєчасних і точних мікробіологічних методів або методів моніторингу рівня препаратів, таких як аміноглікозиди або ванкомицин.

Далі представлено діагностичні критерії та результати серед поранених військовослужбовців США з пневмонією, пов'язаною з наданням медичної допомоги [1].

<b>Таблиця 1. Діагностичні критерії та результати серед поранених військовослужбовців США з пневмонією, пов'язаною з наданням медичної допомоги</b>		
	Поранені з пневмонією (N = 36)	Поранені з VAP (N = 30)
<b>Діагностичні критерії</b>		
Новий або прогресуючий інфільтрат на рентгенологічній плівці	23 (63,9)	19 (63,3)
Прояви наявності інфекції	35 (97,2)	29 (96,7)
Поява гнійного мокротиння	8 (22,2)	8 (26,7)
Зміна характеру мокротиння	12 (33,3)	11 (36,7)
Збільшення секреції мокроти або необхідності її відсмоктування	16 (44,4)	15 (50,0)
Поява або посилення кашлю, задишки або тахіпное	8 (22,2)	5 (16,7)
Хрипи або звуки бронхіального дихання	7 (19,4)	6 (20,0)
Погіршення показників газообміну	20 (55,6)	17 (56,7)
Ті самі організми, що виростають із мокроти і посівів крові	3 (8,3)	3 (10,0)
Позитивний бакпосів з мінімально забруднених нижніх дихальних шляхів	18 (50,0)	18 (60,0)
> 5% клітин, отриманих за допомогою BAL, містять внутрішньоклітинні бактерії	2 (5,6)	2 (6,7)
Лабораторне підтвердження інфікування незвичайним збудником	4 (11,1)	4 (13,3)
<b>Результат</b>		
Інфекція вирішена без прогресування	26 (81,3)	23 (76,7)
Інфекція вирішується з прогресуванням	5 (15,6)	3 (10,0)
Лікування триває після виписки	1 (3,1)	0
Смерть	1 (3,1)	0

Отримані збудники від евакуйованих з Іраку та Афганістану поранених відрізнялись широким спектром від грампозитивних до грамнегативних бактерій разом з інвазивними цвілевими грибами, а також профілем стійкості до ліків.

Загалом поранені під час бойових дій хворіють на пневмонію відносно часто, особливо ті, які потребують штучної вентиляції легень. У пацієнтів із пневмонією у 56,1% були виділені грамнегативні мікроорганізми, у 18,2% – грампозитивні та у 18,2% – грибові, у решти була мікст флора. Найчастіше виділялись *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus influenzae* та *Serratia marcescens*. *Escherichia coli* була виділена лише з респіраторних зразків трьох суб'єктів. Серед грамнегативних збудників 21,6% відповідали визначенню мультирезистентних. Серед грампозитивних бактерій *S. aureus* був переважаючим збудником, 57,1% ізолятів були резистентними до метициліну. Гриби становили решту 18,2% організмів, найчастіше виділялись *Aspergillus* і *Candida spp.*

При пневмоніях, асоційованих зі штучною вентиляцією легень, переважала також грамнегативна флора. У поранених часто виділяли *E. coli*, що продукує ESBL, *K. pneumoniae* та *E. aerogenes*. Автори зазвичай виявляли також *S. aureus*, *P. aeruginosa* та *Enterobacter spp.* Потенційні продуценти ESBL, *E. coli* та *K. pneumoniae*, були виділені рідше (лише у 16% суб'єктів). Емпіричне використання меропенему при підозрі на інфекцію наразі є рутинним у поранених, оскільки деякі пацієнти мають інші інфекційні ускладнення [1].

Під час недавніх військових конфліктів інфекції, викликані організмами з множинною лікарською стійкістю (MDRO), були більше правилом, ніж винятком, при цьому епідеміологія основних MDRO змінювалася з часом і між театрами конфлікту.

**Мета:** вивчити клініко-лабораторні прояви пневмоній у поранених під час війни в Україні.

**Матеріали та методи:** були оброблені дані 22 карт стаціонарного хворого поранених із пневмонією, які проходили лікування в клініках ВМКЦ ЦР м. Вінниці.

### Результати дослідження та їх обговорення

Наводимо результати попередніх досліджень стосовно пневмонії у поранених.

Середній вік поранених із пневмонією  $Me = 32,5$  року ( $Q_{25} = 27$ ,  $Q_{75} = 43$ ),  $min = 20$ ,  $max = 58$  років. За категорією військовослужбовців серед поранених був такий розподіл: військовослужбовців за контрактом – 9, офіцерів – 1, резервістів – 11, мобілізованих – 1.

Середній ліжко-день у поранених із пневмонією був  $Me = 8$  діб ( $Q_{25} = 5$ ,  $Q_{75} = 22$ ),  $min = 1$ ,  $max = 49$  діб.

Хворі були госпіталізовані переважно протягом доби – 88,2%, протягом двох діб – 11,8%.

До центрального госпіталю поранені з пневмонією були госпіталізовані в середньому на  $Me = 6$  добу ( $Q_{25} = 4$ ,  $Q_{75} = 9$ ),  $min = 1$ ,  $max = 22$  добу, до цього поранені перебували в інших лікувальних закладах МО України або МОЗ України.

Структура поранень була: у 1 особи – поранення у верхню кінцівку, у 3 осіб – поранення в грудну клітку, у 4 осіб – поранення у живіт, у 1 – торакоабдомінальне поранення, у 2 – поранення у живіт та кінцівки, по одному – поранення у живіт+бедро+спину;

у хребет+торакоабдомінальне+нирки, торакоабдомінальне+кінцівки+печінку, шию+грудну клітку+руку; грудну клітку+плече; у бедро; торакоабдомінальне з ураженням селезінки; торакоабдомінальне+голову+шию; грудну клітку+голову+кінцівки+спину; торакоабдомінальне+печінку+ЗЧМТ+хребет.

У більшості осіб – у 19 (86,4%) було проникаюче поранення, у 3 (13,6%) не проникаюче.

Середній день встановлення діагнозу у поранених із пневмонією був  $Me = 6$  доба ( $Q_{25} = 4$ ,  $Q_{75} = 9$ ),  $min = 1$ ,  $max = 22$  доба.

У 4 (18,2%) хворих пневмонія була розцінена як негоспітальна, у 1 (4,5%) як пізня госпітальна, у 17 (77,3%) як посттравматична.

Локалізація пневмонії: у 5 (22,7%) – локалізація в нижній частці зліва, у 5 (22,7%) – в нижній частці праворуч, у 2 (9,1%) – полісегментарна праворуч, у 5 (22,7%) – полісегментарна ліворуч, у 5 (22,7%) – двобічна локалізація.

При госпіталізації та огляді черговим лікарем: у 95,5% хворих були скарги на біль в ділянці рани, у половини скарги на загальну слабкість, у 1 хворого – на сухий кашель, у 2 – на кашель з мокротою, у 1 хворого – на кашель з кров'ю, у 2 – на задишку при фізичному навантаженні, у 1 – на виражену задишку, у 1 – на лому в тілі, у 1 – біль в грудній клітці.

Скарги у хворих при огляді пульмонологом: по одному хворому – періодичний непродуктивний кашель із підвищенням температури, малопродуктивний кашель із болем в грудній клітці, малопродуктивний кашель та біль в грудній клітці, малопродуктивний кашель та біль в рані, малопродуктивний кашель із задишкою при фізичному навантаженні – у 2 осіб, продуктивний кашель, продуктивний кашель із осиплістю голосу, головний біль та біль в грудній клітці, біль в ранах та загальна слабкість.

Середня температура тіла під час госпіталізації була  $Me = 37,2$  °C ( $Q_{25} = 36,7$ ,  $Q_{75} = 38,2$ ),  $min = 36,4$ ,  $max = 38,8$  °C. Середня тривалість температури в стаціонарі була  $Me = 5$  діб ( $Q_{25} = 2$ ,  $Q_{75} = 8$ ),  $min = 0$ ,  $max = 22$ .

При аускультатії під час госпіталізації у 8 (36,4%) осіб дихання було везикулярне, у 6 (27,3%) – жорстке, ослаблене та жорстке – у 5 (22,7%), ослаблене – у 2 (9,1%), із жорстким відтінком – у 1 (4,5%).

Середня кількість лейкоцитів при госпіталізації в перші 5 діб після поранення  $Me = 10,5 \times 10^9$ /л ( $Q_{25} = 8,8$ ,  $Q_{75} = 14,4$ ),  $min = 3,9$ ,  $max = 17,5 \times 10^9$ /л; при госпіталізації в термін з 6 доби до 10 доби  $Me = 11,4 \times 10^9$ /л ( $Q_{25} = 10$ ,  $Q_{75} = 12,3$ ),  $min = 9,4$ ,  $max = 17,2 \times 10^9$ /л; при госпіталізації в термін з 11 доби до 15 доби  $Me = 14,2 \times 10^9$ /л ( $Q_{25} = 13,1$ ,  $Q_{75} = 15,3$ ),  $min = 13,1$ ,  $max = 15,3 \times 10^9$ /л; при госпіталізації в термін з 16 доби до 20 доби  $Me = 10,3 \times 10^9$ /л ( $Q_{25} = 10,2$ ,  $Q_{75} = 10,4$ ),  $min = 10,2$ ,  $max = 10,4 \times 10^9$ /л.

Рівень лейкоцитів у осіб із негоспітальною пневмонією в перші три дні після госпіталізації, які до госпіталізації вже отримували антибіотики, був  $Me = 12,95 \times 10^9$ /л ( $Q_{25} = 10,6$ ,  $Q_{75} = 15,3$ ),  $min = 10,6$ ,  $max = 15,3 \times 10^9$ /л; а у поранених із негоспітальною пневмонією в перші три дні після госпіталізації, які не отримували антибіотики до госпіталізації, рівень лейкоцитів був  $Me = 7,15 \times 10^9$ /л ( $Q_{25} = 3,9$ ,  $Q_{75} = 10,4$ ),  $min = 3,9$ ,  $max = 10,4 \times 10^9$ /л.

Рівень лейкоцитів у осіб із посттравматичною пневмонією в перші три дні після госпіталізації, які до госпіталізації вже отримували антибіотики був

$Me = 12,1 \times 10^9$ /л ( $Q_{25} = 10,65$ ,  $Q_{75} = 13,9$ ),  $min = 9,4$ ,  $max = 17,2 \times 10^9$ /л, а у поранених із посттравматичною пневмонією в перші три дні після госпіталізації, які не отримували антибіотики до госпіталізації, рівень лейкоцитів був  $Me = 10,1 \times 10^9$ /л ( $Q_{25} = 9,65$ ,  $Q_{75} = 13,85$ ),  $min = 9,3$ ,  $max = 17,5 \times 10^9$ /л.

У поранених, у яких діагностовано негоспітальну пневмонію, рівень лейкоцитів був:  $Me = 10,5 \times 10^9$ /л ( $Q_{25} = 7,15$ ,  $Q_{75} = 12,95$ ),  $min = 3,9$ ,  $max = 15,3 \times 10^9$ /л. У поранених, у яких була діагностована посттравматична пневмонія рівень лейкоцитів був:  $Me = 11,4 \times 10^9$ /л ( $Q_{25} = 10,1$ ,  $Q_{75} = 13,9$ ),  $min = 9,3$ ,  $max = 17,5 \times 10^9$ /л.

Середня кількість лейкоцитів в перші три дні з часу госпіталізації була  $Me = 10,75 \times 10^9$ /л ( $Q_{25} = 9,7$ ,  $Q_{75} = 13,9$ ),  $min = 3,9$ ,  $max = 17,5 \times 10^9$ /л. Лейкоцитоз реєструвався у 17 хворих, нормоцитоз – у 2 хворих, лейкопенія – у 1 хворого. Середня кількість лімфоцитів в перші три дні з часу госпіталізації була  $Me = 19\%$  ( $Q_{25} = 13$ ,  $Q_{75} = 23,5$ ),  $min = 5$ ,  $max = 44\%$ . Лімфоцитоз реєструвався у 2 хворих, нормальна кількість – у 9 хворих, лімфопенія – у 9 хворих. Середня кількість гранулоцитів в перші три дні з часу госпіталізації була  $Me = 76\%$  ( $Q_{25} = 67$ ,  $Q_{75} = 80,5$ ),  $min = 45\%$ ,  $max = 93\%$ . Гранулоцитоз реєструвався у 15 хворих, нормальна кількість – у 4 хворих, гранулоцитопенія – у 1 хворого. Середня кількість паличкоядерних нейтрофілів в перші три дні з часу госпіталізації була  $Me = 11,5\%$  ( $Q_{25} = 8$ ,  $Q_{75} = 13,5$ ),  $min = 2$ ,  $max = 24\%$ . Збільшена кількість паличкоядерних нейтрофілів реєструвалася у 18 хворих, нормальна кількість – у 2 хворих, у 2 хворих палички не визначались.

Середній рівень АЛАТ в перші три дні з часу госпіталізації був  $Me = 55,5$  Од/л ( $Q_{25} = 35,5$ ,  $Q_{75} = 73$ ),  $min = 26\%$ ,  $max = 430$  Од/л. Нормальна кількість була у 8 хворих, рівень від 40 до 100 Од/л – у 10 хворих, від 100 до 200 Од/л – у 1 хворого, більше 200 Од/л – у 1 хворого. Середній рівень АсАТ в перші три дні з часу госпіталізації був  $Me = 59$  Од/л ( $Q_{25} = 41$ ,  $Q_{75} = 84$ ),  $min = 27\%$ ,  $max = 182$  Од/л. Нормальна кількість була у 5 хворих, рівень від 40 до 100 Од/л – у 12 хворих, від 100 до 200 Од/л – у 3 хворих. Середній рівень сечовини в перші три дні з часу госпіталізації був  $Me = 6,5$  ммоль/л ( $Q_{25} = 5,4$ ,  $Q_{75} = 7,55$ ),  $min = 4,1$ ,  $max = 11,2$  ммоль/л. Нормальна кількість сечовини була у 12 хворих, підвищена – у 8 осіб. Середній рівень креатиніну в перші три дні з часу госпіталізації був  $Me = 70,5$  мкмоль/л ( $Q_{25} = 69$ ,  $Q_{75} = 82$ ),  $min = 65$ ,  $max = 125$  мкмоль/л. Нормальна кількість креатиніну була у 19 хворих, підвищена – у 1 особи.

Середня кількість лейкоцитів на 7–9 добу від часу госпіталізації була  $Me = 12,2 \times 10^9$ /л ( $Q_{25} = 8,4$ ,  $Q_{75} = 13,6$ ),  $min = 5,5$ ,  $max = 25,1 \times 10^9$ /л. Лейкоцитоз реєструвався у 7 хворих, нормоцитоз – у 4 хворих, 11 хворим в даний період аналізу крові не робились. Середня кількість лімфоцитів на 7–9 добу від часу госпіталізації була  $Me = 21\%$  ( $Q_{25} = 18$ ,  $Q_{75} = 25$ ),  $min = 16$ ,  $max = 42\%$ . Лімфоцитоз реєструвався у 1-го хворого, нормальна кількість – у 7 хворих, лімфопенія – у 3 хворих. Середня кількість гранулоцитів у період із 7 по 11 добу з часу госпіталізації була  $Me = 72\%$  ( $Q_{25} = 70$ ,  $Q_{75} = 74$ ),  $min = 50\%$ ,  $max = 79\%$ . Гранулоцитоз реєструвався у 8 хворих, нормальна кількість – у 2 хворих, гранулоцитопенія – у 1 хворого. Середня кількість паличкоядерних нейтрофілів у період із 7 по 9 добу з часу госпі-

талізації була  $Me = 7\%$  ( $Q_{25} = 5$ ,  $Q_{75} = 14$ ),  $min = 1$ ,  $max = 18\%$ . Збільшена кількість паличкоядерних нейтрофілів реєструвалась у 9 із 11 хворих, яким робили в даний період аналіз крові, нормальна кількість – у 2 хворих.

Середній рівень АлАТ у період із 7 по 9 добу з часу госпіталізації був  $Me = 59$  Од/л ( $Q_{25} = 53$ ,  $Q_{75} = 60$ ),  $min = 42\%$ ,  $max = 190$  Од/л. Нормального рівня АлАТ не було ні у кого, рівень від 40 до 100 Од/л – у 4 хворих, від 100 до 200 Од/л – у 1 хворого. 17 хворим аналізи в даний час не виконувались. Середній рівень АсАТ у період із 7 по 9 добу з часу госпіталізації був  $Me = 48$  Од/л ( $Q_{25} = 48$ ,  $Q_{75} = 50$ ),  $min = 33\%$ ,  $max = 67$  Од/л. Нормальний рівень був у 1 хворого, рівень від 40 до 100 Од/л – у 4 хворих. Середній рівень сечовини у період із 7 по 9 добу з часу госпіталізації був  $Me = 5,1$  ммоль/л ( $Q_{25} = 5$ ,  $Q_{75} = 6,7$ ),  $min = 4,4$ ,  $max = 8,2$  ммоль/л. Нормальний рівень сечовини був у 4 хворих, підвищений – у 1 хворого. Середній рівень креатиніну у період із 7 по 9 добу з часу госпіталізації був  $Me = 68$  мкмоль/л ( $Q_{25} = 66$ ,  $Q_{75} = 70$ ),  $min = 61$ ,  $max = 99$  мкмоль/л. Нормальний рівень креатиніну був у всіх 5 осіб, котрим робили аналізи в зазначений час.

Середня кількість лейкоцитів у період пізніше 12 доби з часу госпіталізації була  $Me = 7,95 \times 10^9$ /л ( $Q_{25} = 6,8$ ,  $Q_{75} = 10,2$ ),  $min = 4,9$ ,  $max = 11,5 \times 10^9$ /л. Лейкоцитоз реєструвався у 2 хворих, нормоцитоз – у 4 хворих, 16 хворим в даний період аналізи крові не робились. Середня кількість лімфоцитів у період пізніше 12 доби з часу госпіталізації була  $Me = 35\%$  ( $Q_{25} = 33$ ,  $Q_{75} = 43$ ),  $min = 21$ ,  $max = 43\%$ . Лімфоцитоз реєструвався у 2 хворих, нормальна кількість – у 4 хворих. Середня кількість гранулоцитів у період пізніше 12 доби з часу госпіталізації була  $Me = 51,5\%$  ( $Q_{25} = 51$ ,  $Q_{75} = 61$ ),  $min = 50\%$ ,  $max = 70\%$ . Гранулоцитоз реєструвався у 2 хворих, нормальна кількість – у 4 хворих. Середня кількість паличкоядерних нейтрофілів у період пізніше 12 доби з часу госпіталізації була  $Me = 3,5\%$  ( $Q_{25} = 3$ ,  $Q_{75} = 5$ ),  $min = 2$ ,  $max = 9\%$ . Збільшена кількість паличкоядерних нейтрофілів реєструвалась у 2 із 6 хворих, яким робили в даний період аналіз крові, нормальна кількість – у 4 хворих.

Середній рівень АлАТ у період пізніше 12 доби з часу госпіталізації був  $Me = 52,5$  Од/л ( $Q_{25} = 38,5$ ,  $Q_{75} = 66$ ),  $min = 35\%$ ,  $max = 69$  Од/л. Нормальний рівень був у 1 хворого, рівень від 40 до 100 Од/л – у 3 хворих. Середній рівень АсАТ у період пізніше 12 доби з часу госпіталізації був  $Me = 36,5$  Од/л ( $Q_{25} = 34$ ,  $Q_{75} = 46$ ),  $min = 33\%$ ,  $max = 54$  Од/л. Нормальний рівень був у 3 хворих, рівень від 40 до 100 Од/л – у 1 хворого. Середній рівень сечовини у період пізніше 12 доби з часу госпіталізації був  $Me = 6,1$  ммоль/л ( $Q_{25} = 4,1$ ,  $Q_{75} = 6,7$ ),  $min = 3,4$ ,  $max = 7,8$  ммоль/л. Нормальний рівень сечовини був у 4 хворих, підвищений – у 1 хворого. Середній рівень креатиніну у період пізніше 12 доби з часу госпіталізації був  $Me = 78$  мкмоль/л ( $Q_{25} = 78$ ,  $Q_{75} = 78$ ),  $min = 66$ ,  $max = 79$  мкмоль/л. Нормальний рівень креатиніну був у всіх 5 осіб, яким робили аналізи в даний час.

Далі наводимо дані щодо рівня лейкоцитів при різній локалізації пневмонії (загальної). Рівень лейкоцитів при локалізації пневмонії в н/частці лівої легені  $Me = 10,6 \times 10^9$ /л ( $Q_{25} = 10,2$ ,  $Q_{75} = 10,9$ ),  $min = 9,4$ ,  $max = 14,4 \times 10^9$ /л. Рівень лейкоцитів при локалізації пневмонії в н/частці правої легені  $Me = 10,4 \times 10^9$ /л.

( $Q_{25} = 3,9$ ,  $Q_{75} = 13,1$ ),  $min = 3,9$ ,  $max = 13,1 \times 10^9$ /л. Рівень лейкоцитів при полісегментарній пневмонії правої легені  $Me = 14,35 \times 10^9$ /л ( $Q_{25} = 13,4$ ,  $Q_{75} = 15,3$ ),  $min = 13,4$ ,  $max = 15,3 \times 10^9$ /л. Рівень лейкоцитів при полісегментарній пневмонії лівої легені  $Me = 11,9 \times 10^9$ /л ( $Q_{25} = 10$ ,  $Q_{75} = 15,3$ ),  $min = 9,3$ ,  $max = 17,2 \times 10^9$ /л. Рівень лейкоцитів при двобічній пневмонії  $Me = 10,4 \times 10^9$ /л ( $Q_{25} = 8,8$ ,  $Q_{75} = 12,3$ ),  $min = 7,8$ ,  $max = 17,5 \times 10^9$ /л.

Далі наводимо дані щодо рівня лейкоцитів при різній локалізації посттравматичної пневмонії. Рівень лейкоцитів при локалізації пневмонії в н/частці лівої легені  $Me = 10,55 \times 10^9$ /л ( $Q_{25} = 9,8$ ,  $Q_{75} = 12,65$ ),  $min = 9,4$ ,  $max = 14,4 \times 10^9$ /л. Рівень лейкоцитів при локалізації пневмонії в н/частці правої легені  $Me = 10,4 \times 10^9$ /л. Рівень лейкоцитів при полісегментарній пневмонії правої легені  $Me = 13,4 \times 10^9$ /л. Рівень лейкоцитів при полісегментарній пневмонії лівої легені  $Me = 10,95 \times 10^9$ /л ( $Q_{25} = 9,65$ ,  $Q_{75} = 14,55$ ),  $min = 9,3$ ,  $max = 17,2 \times 10^9$ /л. Рівень лейкоцитів при двобічній пневмонії  $Me = 14,9 \times 10^9$ /л ( $Q_{25} = 12,3$ ,  $Q_{75} = 17,5$ ),  $min = 12,3$ ,  $max = 17,5 \times 10^9$ /л.

Далі наводимо дані щодо рівня лейкоцитів при різній локалізації негоспітальної пневмонії в перші три дні після госпіталізації. Рівень лейкоцитів при локалізації пневмонії в н/частці лівої легені  $Me = 10,6 \times 10^9$ /л. Рівень лейкоцитів при локалізації пневмонії в н/частці правої легені  $Me = 3,9 \times 10^9$ /л. Рівень лейкоцитів при полісегментарній пневмонії правої легені  $Me = 15,3 \times 10^9$ /л. Рівень лейкоцитів при двобічній пневмонії  $Me = 10,4 \times 10^9$ /л.

Далі наводимо дані стосовно показників загального аналізу крові залежно від ступеня тяжкості пневмонії в перші три дні після госпіталізації. Рівень лейкоцитів при негоспітальній пневмонії середнього ступеня тяжкості  $Me = 10,6 \times 10^9$ /л ( $Q_{25} = 10,4$ ,  $Q_{75} = 15,3$ ),  $min = 10,4$ ,  $max = 15,3 \times 10^9$ /л; при тяжкому ступені  $Me = 3,9 \times 10^9$ /л. Рівень лейкоцитів при посттравматичній пневмонії середнього ступеня тяжкості  $Me = 11,9 \times 10^9$ /л ( $Q_{25} = 10,9$ ,  $Q_{75} = 12,3$ ),  $min = 10,2$ ,  $max = 13,4 \times 10^9$ /л. Тяжкого ступеня посттравматичної пневмонії не було. Рівень гранулоцитів при негоспітальній пневмонії середнього ступеня тяжкості  $Me = 86\%$  ( $Q_{25} = 81$ ,  $Q_{75} = 93$ ),  $min = 81$ ,  $max = 93\%$ ; при тяжкому ступені  $Me = 50\%$ . Рівень гранулоцитів при посттравматичній пневмонії середнього ступеня тяжкості  $Me = 77\%$  ( $Q_{25} = 72$ ,  $Q_{75} = 81$ ),  $min = 45$ ,  $max = 85$ . Тяжкого ступеня посттравматичної пневмонії не було. Рівень паличкоядерних нейтрофілів при негоспітальній пневмонії середнього ступеня тяжкості  $Me = 12\%$  ( $Q_{25} = 7$ ,  $Q_{75} = 14$ ),  $min = 7$ ,  $max = 14\%$ ; при тяжкому ступені  $Me = 2\%$ . Рівень паличкоядерних нейтрофілів при посттравматичній пневмонії середнього ступеня тяжкості  $Me = 12\%$  ( $Q_{25} = 11$ ,  $Q_{75} = 13$ ),  $min = 6$ ,  $max = 15$ . Тяжкого ступеня посттравматичної пневмонії не було.

У хворих із торакоабдомінальним пораненням, ускладненим пневмонією, динаміка рівня лейкоцитів представлена на рис. 1.

У поранених в грудну клітку з ускладненням пневмонією динаміка рівня лейкоцитів представлена на рис. 2.

При пораненні в живіт (в тому числі окрім інших поранень) та ускладненні пневмонією динаміка рівня лейкоцитів представлена на рис. 3.

При пораненні в інші органи, окрім вище перелічених (кінцівки, таз, хребет, череп, ший), та ускладненні пневмонією динаміка рівня лейкоцитів представлена на рис. 4.

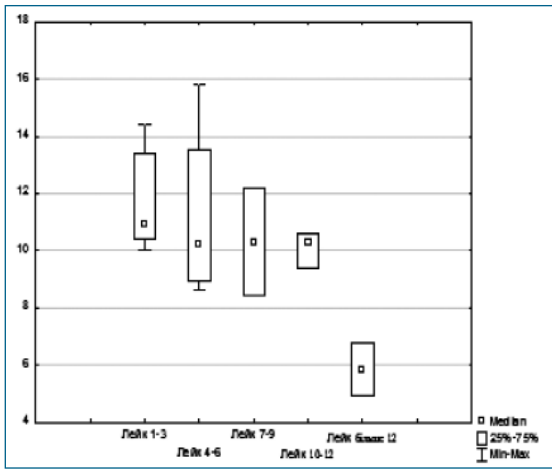


Рис. 1. Динаміка рівня лейкоцитів у хворих із торакоабдомінальним пораненням та пневмонією.

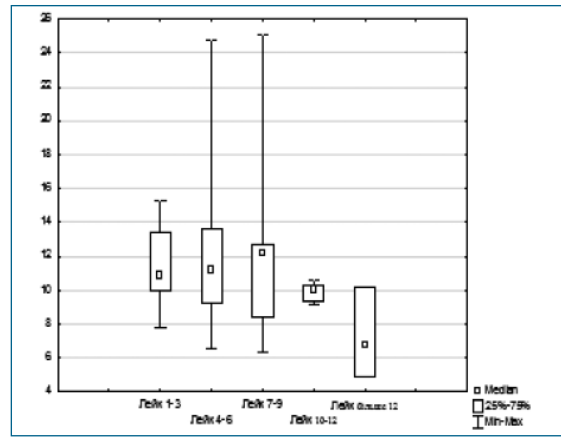


Рис. 3. Динаміка рівня лейкоцитів у поранених в живіт та з пневмонією.

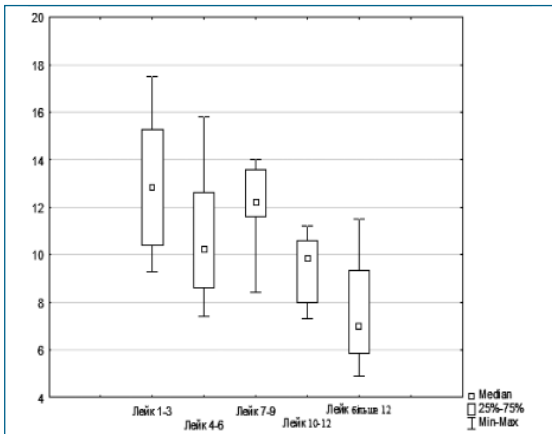


Рис. 2. Динаміка рівня лейкоцитів у поранених в грудну клітку з ускладненням пневмонією.

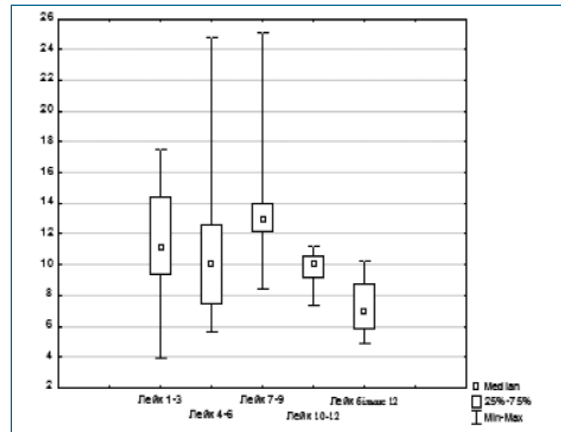


Рис. 4. Динаміка рівня лейкоцитів у поранених в інші органи (кінцівки, таз, хребет, череп, шию) та з пневмонією.

У всіх поранених із всіма локалізаціями та при ускладненні пневмонією динаміка рівня лейкоцитів представлена на рис. 5.

Тобто у поранених із ускладненням пневмонією лейкоцитоз тримається до 9 доби стаціонарного лікування з наступним зниженням. При торакоабдомінальному пораненні, при пораненні у грудну клітку високий лейкоцитоз спостерігається одразу після госпіталізації з наступним його зниженням. Водночас при ураженні в живіт та інші органи на фоні зниження рівня лейкоцитозу можуть спостерігатись значні коливання рівня лейкоцитів до 9 доби стаціонарного лікування.

КТ ОГК у поранених зроблено у 90,9% осіб в першу добу після госпіталізації, у 1 – на 4 добу, у 1 – на 13 добу після госпіталізації.

Протягом перших трьох днів після поранення – у 3 осіб, з 4 до 6 доби – у 12 осіб, з 7 до 9 доби – у 1, після 9 доби – у 6 осіб.

На час виконання КТ ОГК середня температура тіла була  $Me = 37,2^{\circ}C$  ( $Q_{25} = 36,7$ ,  $Q_{75} = 37,6$ ),  $min = 36,4$ ,  $max = 38,7^{\circ}C$ . Рівень сатурації був  $Me = 95\%$  ( $Q_{25} = 93$ ,  $Q_{75} = 98$ ),  $min = 88$ ,  $max = 99$ . В одного пораненого сатурація була 88%, в одного – 92%, у інших – понад 93%, у 7 осіб сатурація не вимірювалась.

Далі представляємо зміни в органах грудної клітки, які були виявлені у поранених: забій легені+пневмонія+підшкірна емфізема; стороннє тіло в легені+контузія часток легені+локальний пневмото-

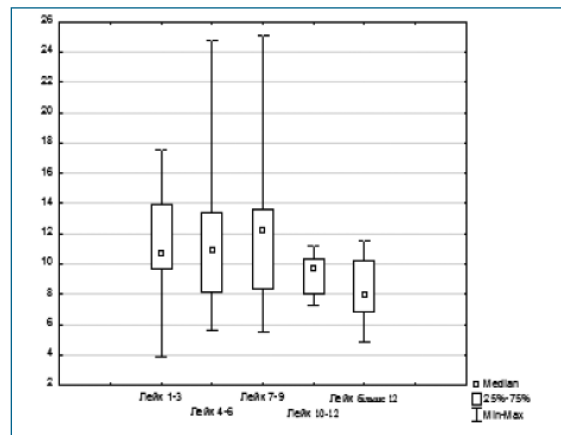


Рис. 5. Динаміка рівня лейкоцитів у поранених із всіма локалізаціями та при ускладненні пневмонією.

ракс+геміторакс+підшкірна емфізема; пневмонія+гіпостатичні зміни субплевральних відділів+емфізема; двобічна пневмонія+двобічний ексудативний плеврит+переломи ребер; двобічна пневмонія+двобічний ексудативний плеврит+переломи ребер; консолидований перелом ребра+наслідки перенесеного ТВС+ознаки бронхіоліту+емпієми плеври; уламковий перелом ребра+забій частки легені+пневмонія+гідропневмоторакс+компресійний ателектаз часток легені; пневмонія+гідроперикард+гідроторакс; двобічний гідроторакс+однобічна пневмонія; фіброзні зміни в паренхімі легень+однобічна пневмонія+гід-

роторакс+компресійний ателектаз частки легені; одностороння пневмонія; підшкірна емфізема+забій часток легень+двобічна пневмонія+односторонній пневмоторакс; двобічна пневмонія+двобічний гідроторакс+гідроперикард; підшкірна емфізема+двобічна пневмонія; полісегментарна пневмонія+малий гідроторакс; вогнепальне поранення легені, травматичний ателектаз+одностороння пневмонія+односторонній гідропневмоторакс+пневмомедіастинум, міжм'язова емфізема+геміторакс; ТВС легень; вогнепальне поранення легені, сторонні тіла в частці легені+полісегментарна пневмонія+односторонній малий гідроторакс+односторонній геміторакс+емфізема; забій легені+двобічна полісегментарна пневмонія+двобічний гідроторакс+ателектази часток легені+вогнепальні осколкові переломи лопатки+переломи ребер; переломи ребер+односторонній геміторакс+емпієма плеври+остеомиєліт ребра+перикостальний осумкований плеврит+одностороння полісегментарна пневмонія+перикардит; переломи ребер+підшкірна емфізема+забій частки легені+одностороння пневмонія; перелом ребер+одностороння пневмонія+гідропневмоторакс+повітряна порожнина в легені (наслідки після абсцесу).

Температура під час виконання КТ ОГК в залежності від терміну поранення: при виконанні в перші 5 діб після поранення температура була  $Me = 36,8^\circ C$  ( $Q_{25} = 36,7$ ,  $Q_{75} = 37,6$ ),  $min = 36,6$ ,  $max = 38,7^\circ C$ ; в період з 6 до 10 доби  $Me = 37^\circ C$  ( $Q_{25} = 36,4$ ,  $Q_{75} = 37,2$ ),  $min = 36,4$ ,  $max = 37,4^\circ C$ ; в період з 11 до 15 доби  $Me = 37,7^\circ C$  ( $Q_{25} = 37,2$ ,  $Q_{75} = 38,2$ ),  $min = 37,2$ ,  $max = 38,2^\circ C$ ; в період з 16 до 20 доби  $Me = 37,95^\circ C$  ( $Q_{25} = 37,05$ ,  $Q_{75} = 38,55$ ),  $min = 36,6$ ,  $max = 38,7^\circ C$ .

Перший рентген ОГК був виконаний від дня поранення на  $Me = 10$  добу ( $Q_{25} = 8$ ,  $Q_{75} = 16$ ),  $min = 1$ ,  $max = 27$ , а від дня госпіталізації на  $Me = 5$  добу ( $Q_{25} = 1$ ,  $Q_{75} = 7$ ),  $min = 1$ ,  $max = 13$  добу.

Другий рентген ОГК був виконаний від дня поранення на  $Me = 19$  добу ( $Q_{25} = 11$ ,  $Q_{75} = 23$ ),  $min = 5$ ,  $max = 26$ , а від дня госпіталізації на  $Me = 15$  добу ( $Q_{25} = 5$ ,  $Q_{75} = 20$ ),  $min = 2$ ,  $max = 22$  добу. Залишаються зміни в термін виконання від часу поранення – на 11, 19, 23 добу, позитивна динаміка розсмоктування пневмонії – на 5, 15, 20, 26 добу.

Третій рентген ОГК був виконаний від дня поранення на  $Me = 21$  добу ( $Q_{25} = 15,5$ ,  $Q_{75} = 31,5$ ),  $min = 15$ ,  $max = 37$ , а від дня госпіталізації на  $Me = 19,5$  добу ( $Q_{25} = 11$ ,  $Q_{75} = 27,5$ ),  $min = 6$ ,  $max = 32$  добу. Залишаються зміни в термін виконання від часу поранення – на 15, 26 добу, позитивна динаміка розсмоктування пневмонії – на 16, 37 добу.

До госпіталізації антибіотики отримувало 14 поранених, 8 – не отримувало. Рівень температури під час госпіталізації в осіб із негоспітальною пневмонією, які до госпіталізації вже отримували антибіотики був  $Me = 37,5^\circ C$  ( $Q_{25} = 36,7$ ,  $Q_{75} = 38,4$ ),  $min = 36,7$ ,  $max = 38,4^\circ C$ ; а у поранених із негоспітальною пневмонією під час госпіталізації, які не отримували антибіотики до госпіталізації, рівень температури був  $Me = 37,7^\circ C$  ( $Q_{25} = 36,7$ ,  $Q_{75} = 38,7$ ),  $min = 36,7$ ,  $max = 38,7^\circ C$ .

Рівень температури під час госпіталізації в осіб із посттравматичною пневмонією, які до госпіталізації вже отримували антибіотики був  $Me = 37,3^\circ C$  ( $Q_{25} = 36,6$ ,  $Q_{75} = 37,55$ ),  $min = 36,4$ ,  $max = 38,2^\circ C$ ; а у поранених із посттравматичною пневмонією під час госпіталізації,

які не отримували антибіотики до госпіталізації, рівень температури був  $Me = 36,8^\circ C$  ( $Q_{25} = 36,7$ ,  $Q_{75} = 37,6$ ),  $min = 36,6$ ,  $max = 38,2^\circ C$ .

Ступінь тяжкості в осіб із негоспітальною пневмонією, які отримували антибіотики до госпіталізації, у двох хворих був середньотяжкий, в осіб, які не отримували до госпіталізації антибіотики – в одного був середньотяжкий, в одного – тяжкий.

В осіб із посттравматичною пневмонією, які до госпіталізації отримували антибіотики, ступінь тяжкості у всіх 4 осіб був середньотяжкий, у тих, хто не отримував антибіотики – у 2 осіб була середньотяжка пневмонія.

Тобто призначення або не призначення антибіотиків до госпіталізації суттєво не вплинуло на ступінь тяжкості пневмонії.

При лікуванні поранених за період перебування у відділенні два антибіотики приймали 9 осіб, 3 антибіотики – 6 осіб, 4 антибіотики – 2 особи, 5 антибіотиків – 2 поранених, 6 антибіотиків – 1 пацієнт, 9 антибіотиків – 1 пацієнт.

При торакоабдомінальному пораненні із ускладненням пневмонією цефалоспорино отримував один хворий із 6, карбапенеми – 4, фторхінолони – 4, аміноглікозиди – 1, глікопептиди – 1 поранений.

При пораненні в грудну клітку із ускладненням пневмонією цефалоспорино отримували 5 із 12 поранених, карбапенеми – 6, макроліди – 1, фторхінолони – 7, оксазолідини – 2, аміноглікозиди – 1, глікопептиди – 1 поранений.

При пораненні в живіт із ускладненням пневмонією цефалоспорино отримувало 5 із 12 поранених, карбапенеми – 5, макроліди – 2, фторхінолони – 9, аміноглікозиди – 2, глікопептиди – 1 поранений.

При пораненні в інші органи окрім вище вказаних із ускладненням пневмонією цефалоспорино отримувало 8 із 15 поранених, карбапенеми – 5, макроліди – 3, фторхінолони – 9, оксазолідини – 2, аміноглікозиди – 2, глікопептиди – 1 поранений.

Піперацилін/тазобактам призначались 6 пацієнтам, амоксицилін – 1. Препарати пеніцилінового ряду частіше призначали в першу добу після поранення. Тривалість отримання антибіотиків пеніцилінової групи була:  $Me = 10$  діб ( $Q_{25} = 5$ ,  $Q_{75} = 12$ ),  $min = 2$ ,  $max = 13$ .

Цефтріаксон отримувало 9 осіб, гепацеф-комбі ( гепацеф) – 4 пацієнта. Цефалоспорино у більшості випадків частіше призначали в перші три дні від поранення. Тривалість отримання цефалоспоринів була:  $Me = 6$  діб ( $Q_{25} = 5$ ,  $Q_{75} = 10$ ),  $min = 1$ ,  $max = 11$ .

Карбапенеми отримували 7 осіб. Препарати призначались на  $Me = 1$  добу ( $Q_{25} = 1$ ,  $Q_{75} = 9$ ),  $min = 1$ ,  $max = 28$  день. Тривалість їх призначення  $Me = 6$  діб ( $Q_{25} = 4$ ,  $Q_{75} = 10$ ),  $min = 2$ ,  $max = 11$  діб.

Макроліди (klarитроміцин, азитроміцин) отримувало 4 пацієнта. Частіше призначались в перші три дні. Тривалість їх призначення  $Me = 10$  діб ( $Q_{25} = 7$ ,  $Q_{75} = 13$ ),  $min = 6$ ,  $max = 14$  діб.

Фторхінолони отримували 15 пацієнтів. Частіше препарати призначались в перші три дні після поранення. Тривалість їх призначення  $Me = 8$  діб ( $Q_{25} = 6$ ,  $Q_{75} = 15$ ),  $min = 2$ ,  $max = 17$  діб.

Оксазолідини (лінезолід) отримували 3 поранених. Препарат призначався в перші 2 дні. Тривалість їх призначення  $Me = 4$  доби ( $Q_{25} = 2$ ,  $Q_{75} = 9$ ),  $min = 2$ ,  $max = 9$  діб.

Аміноглікозиди (амікацин) отримували 2 дні. Препарати призначали в перші дні та на 13 добу. Тривалість застосування 2 доби.

Тобто найчастіше у поранених із пневмонією при різних локалізаціях поранень призначались цефалоспорины, карбапенеми та фторхінолони.

Далі наводимо дані бактеріологічного обстеження матеріалу із вмісту ран, плевральної порожнини, емпієми, абсцесу, мокроти від поранених, у яких розвинулась пневмонія.

У поранених були виділені такі збудники: *Klebsiella pneumoniae* – 29 (30,9%), *St. haemolyticus* – 14 (14,9%), *S. aureus* – 14 (14,9%), *Serratia marcescens* – 8 (8,5%), *Pseudomonas aeruginosae* – 6 (6,4%), *Enterobacter aerogenes* – 5 (5,3%), *E. coli* – 4 (4,3%), *Citrobacter* – 4 (4,3%), *Enterobacter agglomerans* – 3 (3,19%), *Proteus mirabilis* – 2 (2,1%), *Enterococcus* – 3 (3,19%), *Enterobacter olurens* – 1 (1,06%), *Candida albicans* – 1 (1,06%).

Із рани грудної клітки були виділені: *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *St. haemolyticus*.

Із вмісту плевральної порожнини – *S. aureus*, *St. haemolyticus*.

Із вмісту емпієми плеври – *Ps. aeruginosae*, *Klebsiella pneumoniae*.

Із вмісту абсцесу легені – *Enterococcus*.

Із мокроти при пневмонії – *Klebsiella pneumoniae*.

*S. aureus* був чутливий до: ванкоміцину, левофлоксацину, лінезоліду, лінкоміцину, меропенему, метронідазолу, цефепіму, цiproфлораксацину, цефоперазону, цефтріаксону; був резистентний до: азитроміцину, ампіциліну, амоксициліну, кларитроміцину, амікацину, офлораксацину, піперациліну, цефазоліну, цефотаксиму.

*Klebsiella pneumoniae* була чутлива до: піперациліну, цефтріаксону, цефепіму, азитроміцину, меропенему, ванкоміцину, цiproфлораксацину, метронідазолу, левофлоксацину; резистентна до: кларитроміцину, цефотаксиму, лінкоміцину, амікацину, амоксициліну.

*St. haemolyticus* був чутливий до: азитроміцину, піперациліну, левофлоксацину, лінезоліду, меропенему, кларитроміцину, цефепіму, цефотаксиму, цефтріаксону, цефоперазону; резистентний до: амікацину, амоксициліну, ванкоміцину, лінкоміцину, моксифлораксацину.

*Ps. aeruginosae* була чутлива до: меропенему, метронідазолу, лінезоліду, піперациліну, цефепіму; резистентна до: цефтріаксону, азитроміцину, амікацину, амоксициліну, цiproфлораксацину, ванкоміцину, кларитроміцину, левофлоксацину, лінкоміцину, моксифлораксацину, офлораксацину, цефазоліну, цефтріаксону.

*Enterococcus* були чутливі до: цiproфлораксацину, цефепіму, левофлоксацину, меропенему, лінезоліду, метронідазолу, лінкоміцину, ванкоміцину, цефазоліну, цефтріаксону; резистентні до: гентаміцину, моксифлораксацину, азитроміцину, амоксициліну, амікацину, цефотаксиму, кларитроміцину.

На даний час продовжується дослідження для виявлення особливостей перебігу пневмонії у поранених під час війни в Україні.

#### Висновки

Всі поранені із пневмонією були госпіталізовані протягом перших 2 діб. Пневмонія у поранених в середньому була діагностована на 6 добу. У більшості

поранених із пневмонією дане ускладнення розцінене як посттравматичне, у більшості осіб було проникаюче поранення. Пневмонія частіше була локалізована у нижніх долях легень, полісегментарна локалізація частіше була ліворуч. Під час госпіталізації у ЦВМКЦ більшість поранених із пневмонією скаржились на біль у рані, загальну слабкість, малопродуктивний кашель. При аускультатії під час госпіталізації у більшості осіб було везикулярне дихання, іноді – жорстке, ослаблене та жорстке. Хрипи у хворих не вислуховувались. У більшості в перші три дні після госпіталізації (на 6–9 добу після поранення) в крові був лейкоцитоз із паличкоядерним зсувом, незначно збільшені показники АлАТ та АсАТ. Підвищені показники кількості лейкоцитів, гранулоцитів, паличкоядерних нейтрофілів, амінотрансфераз спостерігались довгий час із суттєвим покращенням після 12 доби стаціонарного лікування. Вищий рівень лейкоцитів в перші три дні після госпіталізації при посттравматичній пневмонії був при полісегментарній пневмонії правої легені ( $Me = 13,4 \times 10^9/\text{л}$ ). В зазначений термін вищий рівень лейкоцитів при негоспітальній пневмонії був також при полісегментарній пневмонії правої легені ( $Me = 15,3 \times 10^9/\text{л}$ ). Від поранених із пневмонією із різного матеріалу частіше були виділені наступні збудники: *Klebsiella pneumoniae* – 29 (30,9%), *St. haemolyticus* – 14 (14,9%), *S. aureus* – 14 (14,9%), *Serratia marcescens* – 8 (8,5%). Призначення або непризначення антибіотиків до госпіталізації суттєво не вплинуло на ступінь тяжкості пневмонії. У поранених із пневмонією при різних локалізаціях поранень частіше призначались цефалоспорины, карбапенеми та фторхінолони. Позитивна динаміка розсмоктування пневмонічної інфільтрації частіше спостерігалась після другого тижня з часу поранення на фоні лікування.

#### Література

1. Heather C. Yun. Healthcare-Associated Pneumonia Among U.S. Combat Casualties, 2009 to 2010/ Heather C. Yun, Amy C. Weintrob, Nicholas G. Conger, Ping Li, Dan Lu, David R. Tribble, Clinton K. Murray // The Infectious Disease Clinical Research Program Trauma Infectious Disease Outcomes Study Group. Military Medicine. 2015. Vol. 180 (1), P. 104–110.
2. Thoracic injuries in US combat casualties A 10-year review of Operation Enduring Freedom and Iraqi Freedom / Ivey, Katherine M.; White, Christopher E.; Wallum, Timothy E.; Aden, James K.; Cannon, Jeremy W.; Chung, Kevin K.; McNeil, Jeffrey D.; Cohn, Stephen M.; Blackbourne, Lorne H. // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2012. Vol. 73 (6), P. 514–519.
3. Tube Thoracostomy Management in the Combat Wounded / Joseph D. Bozzay, Patrick F. Walker, Alley E. Ronaldi, Eric A. Elster, Carlos J. Rodriguez, Matthew J. Bradley: Електронний ресурс. – Доступ з екрану: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/000313481808400852>
4. Gillern, Suzanne M. Incidence of Pulmonary Embolus in Combat Casualties With Extremity Amputations and Fractures/ Gillern, Suzanne M.; Sheppard, Forest R.; Evans, Korboi N.; Graybill, J. Christopher; Gage, Frederick A.; Forsberg, Jonathan A.; Dunne, James R.; Tadaki, Douglas K.; Elster, Eric A./ The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care: 2011. Vol. 71, Issue 3, P. 607–613.
5. Gembitskiĭ EV. Pulmonary complications in severe combined craniocerebral trauma (their pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment) / Gembitskiĭ EV, Kolomoets NM, Novozhenov VG / Klinicheskaia Meditsina. 1996. Vol. 74 (2), P. 12–16.
6. Pines G. Clinical significance of rib fractures' anatomical patterns / Guy Pines, Li Or Lazar, Guy Lin.: Електронний ресурс. – Доступ з екрану: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020138320304290>



УДК 615.281.8Протефлазід:616-071

Л.В. Кузнєцова

## ПРОТЕФЛАЗІД® — ЕФЕКТИВНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ У БОРОТЬБІ З ВІРУСНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

НУОЗ України імені П. Л. Шупика, кафедра клінічної, лабораторної імунології та алергології

Оригінальний протівірусний препарат Протефлазід® застосовують у клінічній практиці з початку 2000-х років для етіотропного лікування гострих респіраторних вірусних захворювань завдяки наявній властивості блокувати РНК- та ДНК-полімерази вірусів. Враховуючи, що на початку світової пандемії COVID-19, зумовленої РНК-вмісним вірусом виду SARS-CoV-2 в 2020 р., показано спроможність діючої речовини препарату інгібувати активність 3CL-протеази коронавірусу SARS-CoV-2 та згодом підтверджено властивість діючої речовини блокувати розмноження вірусу SARS-CoV-2 в культурах клітин *in vitro*, було надзвичайно важливим випробувати ефективність лікарського засобу Протефлазід®, краплі, для профілактики та лікування захворювання COVID-19 при «off label use». У ретроспективних клінічних дослідженнях показано, що Протефлазід® в умовах пандемії COVID-19 сприяє зменшенню частки хворого медичного персоналу у 2,2 рази, зменшенню частки пацієнтів із тяжким перебігом хвороби у 3,3 рази, скороченню середнього терміну лікування в 1,8 рази, а головне: серед хворого медичного персоналу та пацієнтів, які застосовували препарат, повністю відсутня смертність.

**Ключові слова:** Протефлазід®, 3CL-протеаза, РНК-полімераза, SARS-CoV-2, COVID-19.

L.V. Kuznetsova

## PROTEFLAZID® IS AN EFFECTIVE DRUG AGAINST VIRAL DISEASES

SI «The Line»

The original antiviral drug Proteflazid® has been used in clinical practice since the early 2000s for the etiotropic treatment of acute respiratory viral diseases due to its ability to block viral RNA and DNA polymerases. Considering that at the beginning of the global COVID-19 pandemic caused by an RNA-containing virus of the SARS-CoV-2 type in 2020, the ability of the active substance of the drug to inhibit the activity of the 3CL protease of the SARS-CoV-2 coronavirus has been shown. Subsequently, the property of the active substance to block the reproduction of the SARS-CoV-2 virus in cell cultures *in vitro* has been confirmed. It has been extremely important to test the effectiveness of the drug Proteflazid®, drops for the prevention and treatment of COVID-19 disease in «off label use». The retrospective clinical studies have been shown that Proteflazid® in the context of the COVID-19 pandemic helps to reduce the part of sick medical personnel by 2.2 times, reduce the part of patients with severe disease by 3.3 times, reduce the average duration of treatment by 1.8 times, and the most important is that there is no mortality among sick medical personnel and patients who have used the drug.

**Key words:** Proteflazid®, 3CL protease, RNA polymerase, SARS-CoV-2, COVID-19.



**П**ротефлазид® – оригінальний противірусний лікарський засіб, призначений для лікування та профілактики гострих респіраторних вірусних інфекцій, зокрема, грипу та COVID-19. Висока ефективність досягається завдяки тому, що діючі компоненти Протефлазиду® безпосередньо блокують реплікацію вірусів. У такий спосіб препарат попереджує активне розмноження збудників після потрапляння в організм і сприяє їх загибелі.

#### Особливості складу

Протефлазид® належить до групи противірусних засобів прямої дії.

Діючими молекулярними речовинами активного фармакологічного інгредієнту (АФІ) лікарського засобу Протефлазид® є флаволи та флавоноїди, які поєднуються в комплекси [трицин, трицин-7-О або 8-С глікозид]: [лютеолін-7-О або 8-С глікозид]: [апігенін, апігенін-7-О або 8-С глікозид] і знаходяться в матриці допоміжних речовин [1-2].

#### Клінічні дослідження противірусної активності препарату Протефлазид®

Здатність лікарського засобу до блокування розмноження РНК- та ДНК-вірусів була встановлена під час доклінічних досліджень. Доведено, що механізм прямої противірусної активності полягає в інгібуванні вірусоспецифічних ферментів – ДНК- та РНК-полімераз, тимідинкінази, зворотної транскриптази, 3CL-протеази та нейрамінідази, що зупиняє розмноження вірусів [3-4].

Противірусну дію АФІ Протефлазид® встановлено для багатьох вірусів: вірусів гострих респіраторних інфекцій, зокрема вірусів грипу; різних видів вірусів герпесу, гепатитів; папіломавірусів. З початком епідемії COVID-19 розпочалась активна робота щодо вивчення дії Протефлазиду® на SARS-CoV-2 [26,3].

На початку 2020 р. вже було відомо, що флавоноїди суттєво знижують активність вірусної 3CL-протеази та зв'язують ангіотензинперетворювальний фермент 2-го типу (АПФ2), що працює як клітинний рецептор

для SARS-CoV-2 та забезпечує проникнення вірусних часток до клітин людського організму. На підставі цих даних було проведено низку доклінічних досліджень противірусної дії АФІ Протефлазид® щодо збудника COVID-19 коронавірусу SARS-CoV-2 [5, 8].

Експериментальні роботи спеціалістів ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» продемонстрували, що Протефлазид® відрізняється високою противірусною активністю до коронавірусу трансмісивного гастроентериту свиней, подібного до коронавірусу людини [5].

Результати досліджень українських вчених були підтверджені на моделях SARS-CoV-2 у Дослідницькому центрі здоров'я тварин Автономного університету Барселони (Іспанія).

Встановлено в дослідженнях *in vitro* на культурі клітин Vero E6, що препарат Протефлазид® в концентрації від 1,28 мкг/мл до 6,4 мкг/мл, без ознак цитотоксичної дії на культуру клітин, виявляє антивірусну активність проти коронавірусу людини SARS-CoV-2 [32].

Дослідження вчених Саарландського університету (Німеччина) довели, що активні речовини препарату Протефлазид® пригнічують активність 3CL-протеази SARS-CoV-2 [26].

Ще одне дослідження противірусної дії Протефлазиду® щодо SARS-CoV-2 було проведено в Національній лабораторії у Галвестоні, яка займається дослідженням коронавірусів, Департаменту мікробіології та імунології Центру біозахисту та нових хвороб. Під час експерименту вірусні частки помістили в клітинні культури нирок зеленої мавпи та клітини легеневої аденокарциноми людини з рецептором АПФ2. В результаті Протефлазид® показав здатність попереджувати реплікацію вірусу та забезпечувати 100% захист від ураження клітин збудником COVID-19 [27].

Отже, проведені доклінічні дослідження підтвердили противірусну дію АФІ Протефлазид® щодо коронавірусу SARS-CoV-2.

Суттєвий інтерес являє собою також здатність флавоноїдів активувати транскрипційний фактор Nrf2.

По-перше, це знижує сприйнятливість рецепторів епітеліальних клітин до вірусних часток та попереджує їх проникнення у клітини організму. Таким способом вдається повністю запобігти зараженню вірусними інфекціями або значно знизити вірусне навантаження на організм та полегшити перебіг захворювання.

По-друге, активація транскрипційного фактору Nrf2 слугує зниженню розвитку оксидативного стресу та запалення. Це сприяє значно легшому перебігу захворювання і швидшому одужанню та супроводжується мінімальними ризиками розвитку ускладнень, завдяки попередженню накопичення в клітинах продуктів окиснення й розпаду.

Встановлено, що на тлі утворення реактивних форм кисню (Reactive oxygen species – ROS) та розвитку оксидативного стресу, який виникає при тяжкому перебігу грипу, ковіду тощо, трапляється цитокіновий шторм. Протизапальні цитокіни та реактивні форми кисню активують епітеліальні та ендотеліальні клітини легень, це сприяє підвищенню проникності міжклітинного простору клітин легень, що в результаті призводить до розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому. В результаті збирається ексудат в альвеолах, що провокує суттєве порушення газообміну в легенях, а при відсутності своєчасного і коректного лікування може стати причиною тромбоутворення та інших тяжких ускладнень [28].

Зменшення оксидативного стресу при активації транскрипційного фактору Nrf2 та його проти-запальна дія захищає організм, завдяки зниженню ризику розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому.

Наразі зусилля ТОВ «Науково-виробнича компанія «Екофарм» разом із науковими партнерами націлені на вивчення впливу препарату Протефлазід® на активацію транскрипційного фактору Nrf2. Результати нашої роботи можна буде побачити у відповідних наукових публікаціях [11, 14, 16, 19–21].

На основі отриманих даних доклінічних досліджень ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України і Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України опублікували Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я «Антивірусна активність флавоноїдного препарату Протефлазід®». Даний документ адресно розіслали в міські та обласні управління охорони здоров'я України.

Дані стосовно противірусної активності АФІ Протефлазід® при SARS-CoV-2 сформовані у вигляді доповнень до реєстраційних матеріалів на лікарський засіб та передані на спеціалізовану експертизу до МОЗ України. Згідно з наказом МОЗ України від 06.08.2021 р. № 1680, в інструкцію з медичного застосування препарату Протефлазід®, краплі, в розділ «Фармакодинаміка» внесені зміни. Наказом МОЗ України від 10.09.2021 р. № 1922 аналогічні зміни внесені також в інструкцію до медичного застосування лікарського засобу Флавовір®, сироп [3].

## Ретроспективні пілотні клінічні спостереження

У лютому 2020 р. ТОВ «Науково-виробнича компанія «Екофарм» за власної ініціативи почала надавати гуманітарну допомогу медичному персоналу клінік з метою його захисту від інфікування при роботі з хворими на ГРВІ, зокрема COVID-19, грип, які становлять епідеміологічну загрозу. Компанія безкоштовно надала понад 30 тис. флаконів препарату Протефлазід® у краплях понад 140 медичним центрам, які займалися лікуванням хворих на COVID-19.

Результати звітів, отриманих від лікарень, дозволили нам на практиці ще раз упевнитися у високій лікувальній та профілактичній здатності препарату Протефлазід®. Національна академія статистики, обліку та аудиту вивчила листи-звіти 79 клінік з різних регіонів України про результати використання лікарського засобу медичним персоналом у період з 27.02.2020 р. до 01.10.2020 р. [30].

У більшості звітів вказано, що медичні працівники контактували з хворими на вірусні інфекції та мали високий ризик зараження. Загалом препарат Протефлазід® з профілактичною метою протягом вище зазначеного періоду приймали 8 572 особи – з них 7 444 медичні працівники та 1 128 пацієнтів. З лікувальною метою лікарський засіб приймали 433 пацієнти. Отже, загальна кількість осіб, які вживали препарат в рамках організованої акції – 9 005.

У результаті встановлено, що в медичних закладах, які надали ці статистичні дані, летальні випадки відсутні повністю. Також ми порівняли їх з офіційними даними щодо COVID-19 і зробили такі висновки відносно використання Протефлазід® при вірусних захворюваннях:

- відсутня смертність;
- у 2,2 раза вдається зменшити інфікування персоналу через контакт із хворими;
- у 3,3 раза зменшується частота тяжкого клінічного перебігу вірусних інфекцій;
- у 1,8 раза скорочується період лікування.

На основі цих даних можна припустити, що при своєчасному та ширшому застосуванні препарату з профілактичною метою цифри могли б бути ще оптимістичнішими [1, 30].

Вивчивши всі дані доклінічних та клінічних досліджень лікарського засобу Протефлазід® (доклінічна та клінічна специфічна противірусна активність, безпека та ринкова ціна), фахові спеціалісти НАМН України дійшли висновку, що лікарський засіб Протефлазід® має найвищий потенціал для використання з метою профілактики та лікування вірусних захворювань – грипу, COVID-19 та інших ГРВІ [31].

Враховуючи отримані під час доклінічних досліджень результати, дані застосування препарату для лікування та профілактики вірусних інфекцій в медичних установах, клініки почали активно вносити в локальні медичні протоколи первинної медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19). Амбулаторний етап» рекомендації щодо застосування крапель Протефлазід®.

У зазначених протоколах рекомендовано використовувати Протефлазід®, краплі, при легкому та середньому ступенях важкості в умовах амбулаторного лікування. З урахуванням встановленого додаткового механізму дії: активації фактору Nrf2, препарат може ефективно застосовуватись і при тяжких ступенях розвитку захворювання.

Приймати засіб краще якомога раніше, на самому початку розвитку захворювання, щоб попередити підвищення вірусного навантаження на організм до критичних показників, та запуску небезпечних механізмів патогенезу COVID-19.

Варто розуміти, що тяжкий перебіг вірусних інфекцій та виникнення ускладнень зазвичай зумовлені навантаженням на імунітет людини в результаті неконтрольованого розмноження збудника. Попередити це допомагає призначення препарату Протефлазід® не лише з появою перших ознак хвороби, а й профілактично, особливо в період підвищення захворюваності на грип, ГРВІ тощо.

### Висновки

Чим раніше почати етіотропне лікування ГРВІ, зокрема грипу та COVID-19, тим більше шансів досягти повного одужання за короткий період та попередити небажані ускладнення. Саме тому важливо акцентувати увагу на призначенні етіотропного лікування з використанням противірусного засобу прямої дії при появі перших симптомів зараження вірусною інфекцією. У такий спосіб вдасться забезпечити хворого від підвищення вірусного навантаження та можливих ускладнень.

Протефлазід® відноситься до групи етіотропних препаратів з прямою противірусною дією для етіотропної терапії вірусних інфекцій. Він безпосередньо інгібує вірусні РНК-полімерази, ДНК-полімерази та 3CL-протеази, що підтверджується дослідженнями та зазначено в інструкції до застосування. Отже, є всі підстави вносити його в протоколи лікування респіраторних вірусних інфекцій, зокрема, грипу, ковіду.

Застосування препарату Протефлазід®, краплі, для профілактики грипу, COVID-19 та інших ГРВІ дозволяє суттєво зменшити ризик захворювання навіть при контакті з хворим. А це зі свого боку може допомогти покращити епідеміологічну ситуацію загалом.

### Література

- Grynevych O., Borshov S., Matyash V. et al. (2021) 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.*, XLIX (292): 255–265.
- Matyash V., Grynevych O., Broun T. (2019) PROTEFLAZID®: clinical studies as evidence base of its antiviral activity. *Pol. Med. J.*, XLVI (271): 30–31.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Протефлазід® (зі змінами, згідно з наказом МОЗ України від 06.08.2021 р. № 1680).
- Пальчиковская Л.Г., Васильченко О.В., Платонов М.О. та ін. (2013) Антивирусные свойства растительных флавоноидов – ингибиторов синтеза ДНК и РНК. *Biopolymers and Cell*, 29(2): 150–156.
- Рибалко С.Л. (2020) Вивчення антивірусної активності препарату Протефлазід®, його активних структур на моделі коронавірусу трансмісивного гастроентериту свиней. ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», 42 с.
- Рибалко С.Л. (2010) Отчет о изучении механизмов действия биологически-активных веществ лечебной субстанции Протефлазида®. ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», Киев, 83 с.
- Abian O., Ortega-Alarcon D., Jimenez-Alesanco A. et al. (2020) Structural stability of SARS-CoV-2 3CLpro and identification of quercetin as an inhibitor by experimental screening. *Int. J. Biol. Macromol.*, 164: 1693–1703.
- Дерябин О.Н., Завелевич М.П., Старосила Д.Б. та ін. (2020) Природные полифенолы как ингибиторы взаимодействия корона-вирусов с клетками: обзор литературы и экспериментальные данные. *Укр. мед. часопис*, 3(137), Т. 1: 1–5.
- Chen S., Short J.A., Young D.F. et al. (2010) Heterocellular induction of interferon by negativesense RNA viruses. *Virology*, 407: 247–255.
- Jo S., Kim S., Shin D.H., Kim M.S. (2020) Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 35(1): 145–151.
- Lee C. (2018) Therapeutic Modulation of Virus-Induced Oxidative Stress via the Nrf2-Dependent Antioxidative Pathway. *Oxidative Med. Cell. Longev.*, 6208067.
- Li F. (2012) Evidence for a common evolutionary origin of coronavirus spike protein receptorbinding subunits. *J. Virol.*, 86: 2856–2858.
- Li W., Moore M.J., Vasilieva N. et al. (2003) Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 426: 450–454.
- McCord J.M., Hybertson B.M., Cota-Gomez A., Gao B. (2020) Nrf2 Activator PB125® as a Potential Therapeutic Agent Against COVID-19. *bioRxiv* 2020.
- Nguyen T.T., Woo H.J., Kang H.K. et al. (2012) Flavonoid-mediated inhibition of SARS coronavirus 3C-like protease expressed in *Pichia pastoris*. *Biotechnol. Lett.*, 34: 831–838.
- Mendonca P., Soliman K.F.A. (2020) Flavonoids Activation of the Transcription Factor Nrf2 as a Hypothesis Approach for the Prevention and Modulation of SARS-CoV-2 Infection Severity. *Antioxidants (Basel)*, 9: 659. doi:10.3390/antiox9080659.
- Ryu Y.B., Jeong H.J., Kim J.H. et al. (2010) Biflavonoids from *Torreya nucifera* displaying SARSCoV 3CL(pro) inhibition. *Bioorg. Med. Chem.*, 18: 7940–7947.
- Seelinger G., Merfort I., Schempp C.M. (2008) Anti-oxidant, antiinflammatory and anti-allergic activities of luteolin. *Planta Med.*, 74(14): 1667–1677.
- Silva-Palacios A., Ostolga-Chavarria M., Zazueta C., Konigsberg M. (2018) Nrf2: Molecular and epigenetic regulation during aging. *Ageing Res. Rev.*, 47: 31–40.
- Theoharides T.C. (2020) COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms and beneficial actions of luteolin. *BioFactors*: 1–3.
- Wang M.M., Lu M., Zhang C.L. et al. (2018) Oxidative stress modulates the expression of tolllike receptor 3 during respiratory syncytial virus infection in human lung epithelial A549 cells. *Mol. Med. Rep.*, 18: 1867–1877.
- Weng Z., Patel A.B., Panagiotidou S., Theoharides T.C. (2015) The novel flavone tetramethoxyluteolin is a potent inhibitor of human mast cells. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 135(4):1044– 1052.e5.
- Wrapp D., Wang N., Corbett K.S. et al. (2020) structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367: 1260–1263.
- Xue G., Gong L., Yuan C. et al. (2017) A structural mechanism of flavonoids in inhibiting serine proteases. *Food Funct.*, 8(7): 2437–2443.
- Zakaryan H., Arabyan E., Oo A., Zandi K. (2017) Flavonoids: Promising natural compounds against viral infections. *Arch. Virol.*, 162: 2539–2551.
- Luzhetskyy A. (2021) Report: Inhibition of 3CL protease (SARS-CoV-2) by proteflazid. Helmholtz Centre for Infection Research. University of Saarland, Germany. Saarbrücken, 2 p.
- Tseng Ch.-T.K., Drelich A.K. (2021) Report «The efficacy assessment of new compound against SARS-CoV-2 infection in vitro models. Galveston National Laboratory, Galveston, USA, 4 p.
- ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ (2021) Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я «Антивірусна активність флавоноїдного препарату Протефлазід®, 4 с.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Флавовір® (зі змінами, згідно з наказом МОЗ України від 10.09.2021 р. № 1922).
- Момотюк Л.Є., Ященко Л.О., Мотузка О.М. (2020) Заключний звіт «Формування бази даних та статистичний аналіз ефективності використання препарату Протефлазід®, краплі в умовах COVID-19». Національна академія статистики, обліку та аудиту. Київ, 38 с.
- Рекомендаційний лист НАМН України від 16.03.2021 р. № 5–03/487 щодо доцільності використання препарату Протефлазід®, краплі, при COVID-19.
- Karamuska T. (2020) Interim report «Evaluation of the antiviral activity of a test item against SARS-CoV-2 in vitro in Vero E6 cells» IRTA-CreSA Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, 8 p.

## I ЗНОВУ ПРО ПАРАДИГМУ «ЗДОРОВ'Я ЗДОРОВИХ ЛЮДЕЙ»

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика,

<sup>2</sup>ТОВ «НВК «Екофарм»

**Анотація.** У статті підкреслюється думка, що перед системами охорони здоров'я практично всіх розвинених країн сьогодні постають безпрецедентні виклики, зумовлені старінням населення, і, як наслідок, стрімким зростанням витрат на охорону здоров'я та важкими хронічними захворюваннями населення. Все це робить структуру існуючих систем охорони здоров'я нестійкою, високовитратною та низькоефективною і неминуче призводить до зниження якості життя та зменшення його тривалості.

**Мета роботи.** Запропонувати механізм переорієнтації лікарського фахового середовища на парадигму забезпечення і багаторічне збереження здоров'я здорових людей, що має визначити модель охорони здоров'я та технології надання медичної допомоги у XXI столітті.

**Висновки.** У сучасному медичному обслуговуванні оплата послуг постачальникам здійснюється за відвідування пацієнтом медичного закладу, проведеного обстеження або лікування, незалежно від отриманої ефективності виконаних процедур. Водночас система охорони здоров'я має працювати на моделях, що створюють культуру відповідальності за стан здоров'я кожного учасника. Партисипація пацієнта і лікаря дозволяє вирішити проблеми забезпечення постійного моніторингу стану здоров'я пацієнта, а також сприяти захисту прав лікаря та пацієнта. Створений медичний онлайн-сервіс – універсальна медична система – *moniheal.com* («контролюй здоров'я») поєднує як адміністративний функціонал МІС, так і той інструментарій, що забезпечує реалізацію усього спектру відносин лікаря з пацієнтом.

**Ключові слова.** Здоров'я здорових, постійний моніторинг стану пацієнтів, цифровізація системи охорони здоров'я, мультифункціональна медична онлайн-платформа *MoniHeal*.

О.П. Mintser<sup>1</sup>, А.М. Novyk<sup>2</sup>

## AND AGAIN, ABOUT THE PARADIGM «HEALTH OF HEALTHY PEOPLE»

<sup>1</sup>*P. Shupyk National University of Health Care of Ukraine,*

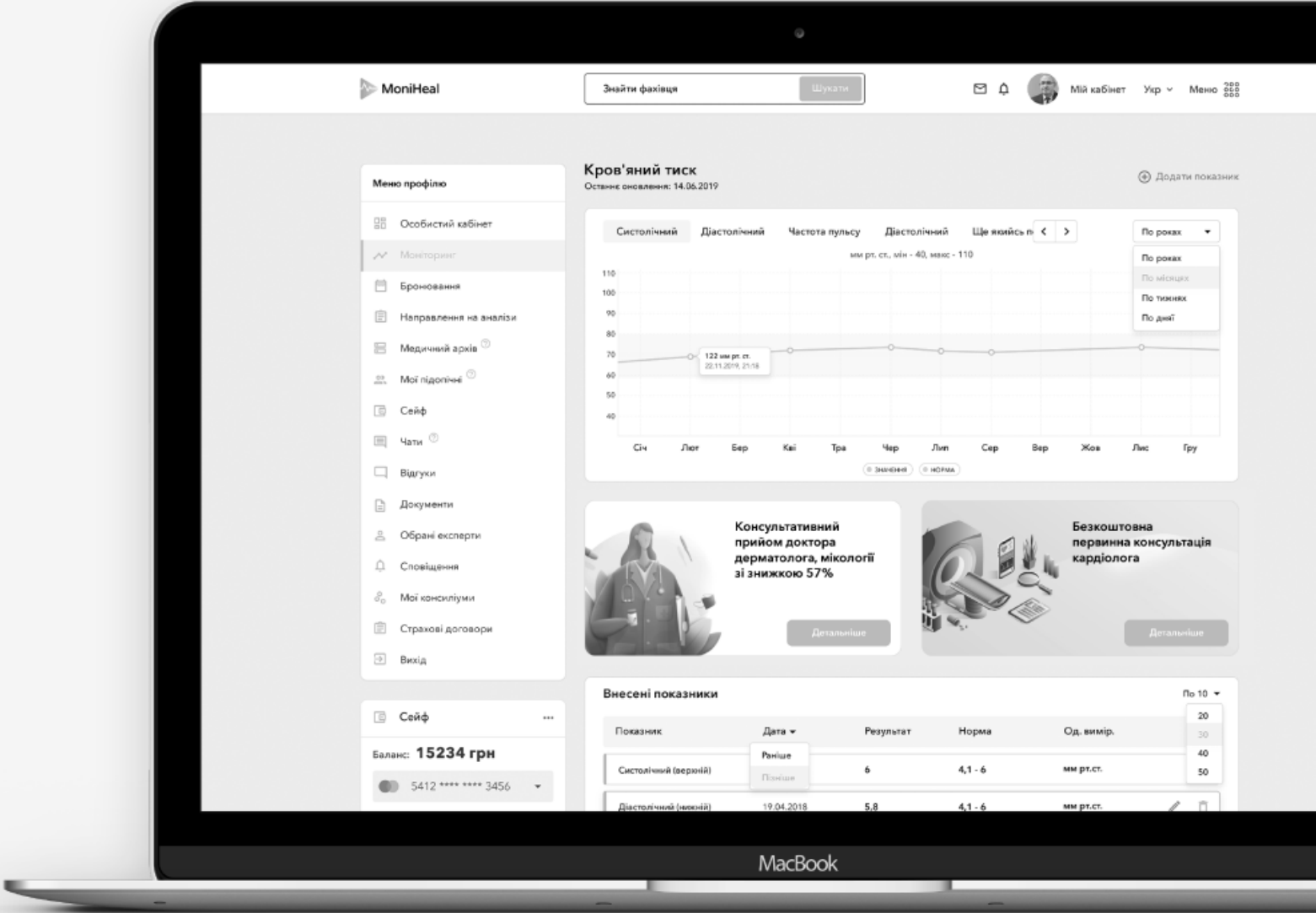
<sup>2</sup>*«Ekofarm»*

**Abstract.** The considered problem it is emphasized that the health care systems of almost all developed countries today face unprecedented challenges caused by the aging of the population, the rapid growth of health care costs, and the increase in morbidity. All this makes the structure of existing health care systems unstable and inevitably leads to a decrease in the quality of life.

**The purpose of the study** was to propose a mechanism for reorienting the medical society to the paradigm of ensuring the health of healthy people, which should determine the model of health care and the provision of medical care in the 21st century.

**Conclusions** – In modern medical care, service providers are paid for a patient visit, treatment or examination, regardless of the effectiveness of prevention or treatment. At the same time, the health care system must work on models that create a culture of responsibility for the care of each member of the affiliated health insurance plan. Patient participation allows solving the problems of ensuring constant monitoring of the state of health, as well as contributing to the protection of the rights of the doctor and the patient. The created online medical service is a universal medical system and – *moniheal.com*, which combines both the administrative functionality of MIS and a toolkit that ensures the implementation of the entire spectrum of doctor-patient relations.

**Keywords.** Health of the healthy, constant monitoring of patients' condition, digitization of the health care system, multifunctional medical online platform *MoniHeal*.



## Вступ

Інформаційні технології практично повністю оволоділи нашим життям. Велика кількість їх призначена для вирішення окремих задач медицини. Електронні карти здоров'я, різні медичні інформаційні системи (MIS), медичні органайзери – все це вже з'являється, і покликане дозволити кожній людині самостійно взяти контроль над станом свого здоров'я, навчитися систематично проводити медичні дослідження стану здоров'я та розуміти їх значення, отримувати консультації щодо вибору найсучаснішої терапії. Електронні карти (плани) лікувального харчування та прийому лікарських препаратів – незамінний інструмент для хронічних хворих і тих, кому прописані певні курси лікування. Дуже зручно вести електронні щоденники дитячого здоров'я.

Однак інтеграція інформаційних технологій (IT) у стратегічний шлях забезпечення здоров'я людини ще, на жаль, ніде повною мірою не розроблена. Головне – не створюються методології переорієнтації ментальності людей та урядів держав на парадигму збереження здоров'я здорових людей. Описано лише окремі технології впровадження IT в систему охорони здоров'я. Водночас саме така методологія може бути використана при вирішенні глобального завдання – забезпечення здоров'я здорових людей. Раніше нами вже розглядалися різні питання забезпечення здоров'я [1–3], але всі вони так чи інакше пов'язані з захворюваннями людини. Натомість перед системами охорони здоров'я практично всіх розвинених кра-

їн сьогодні постають безпрецедентні виклики. Серед них старіння населення, а з ним – збільшення тяжких хронічних захворювань, що підвищує фінансове та організаційне навантаження на систему охорони здоров'я. Ця тенденція у поєднанні зі стрімким зростанням витрат на охорону здоров'я в системі відшкодування витрат, а також принципом «плата за послугу», який компенсує витрати на даний обсяг послуг без порівняння з результатами збереження здоров'я, робить структуру існуючих систем охорони здоров'я нестійкою і неминуче призводить до зниження якості життя [4] та значних витрат на його підтримку.

## Мета роботи

Запропонувати механізм переорієнтації лікарського фахового середовища на парадигму забезпечення здоров'я здорових людей, що має визначити модель охорони здоров'я та надання медичної допомоги у XXI столітті, тобто привести назву «Система охорони здоров'я» у відповідність до її мети і місії, щоб вона не тільки мала назву «охорони здоров'я», а й дійсно застосовувала та впроваджувала в повсякденне життя технології превентивної медицини. Що, безперечно, збільшить можливості кожної людини зберегти своє здоров'я, а не постійно лікувати важкі хронічні хвороби.

## Деяка інформація для роздумів

У травні 2020 року видання Liga.net опублікувало результати власного спецпроекту про стан української медицини [5]. З погляду медичної науки це дослідження складно вважати репрезентативним, однак деякі його моменти становлять статистичний інтерес

для фахівців, які професійно займаються превентивною медициною.

Головний висновок був сформульований у назві дослідження «Як у вас вкрали 1 825 днів життя», в якому йдеться про те, що середньостатистичний українець «не доживає» приблизно п'ять років. Можна скептично ставитися до методології розрахунку тієї чи іншої кількості «днів життя», але важко не погодитися із суттю проблеми: ефективна система охорони здоров'я, безумовно, додає людям і тривалості, і якості життя. З цього боку сучасна медицина в Україні виглядає, на жаль, не найкраще.

Середня тривалість життя в Україні, згідно з інформацією станом на довоєнний час, становила 71 рік 7 місяців. У сусідній Польщі – 77 років 9 місяців. При цьому в 1991 році середня тривалість життя в обох країнах становила близько  $70 \pm 1$  рік. Як бачимо, в Україні цей показник практично не змінився, водночас у Польщі (та й в інших країнах Східної Європи) помітно виріс. Навіть у відносно небагатій Румунії, наприклад, живуть у середньому 75 років 5 місяців.

Залежність тривалості життя від ефективності системи охорони здоров'я безумовна і зрозуміла. У згаданому спецпроекті підібрано досить яскраві зіставлення, що ілюструють рівень української медицини (інформація, можливо, дещо застаріла, однак з високою вірогідністю тенденції не змінилися до сьогоденного моменту):

- В Україні у 2019 році на кір перехворіло 57 000 осіб, натомість у всіх країнах Євросоюзу – 13 000 осіб.
- Показник материнської смертності в Україні – 24 смерті на 100 тисяч осіб. Європейські показники в рази менші: Польща – 3 смерті під час і щойно після пологів на 100 тисяч, Чехія – 4.
- Середня тривалість перебування в стаціонарі в Україні – 10 днів, в Угорщині – 5, у Польщі й Литві – 6 днів.

Наведені дані демонструють досить емоційну картинку проблем, що існують у вітчизняній системі охорони здоров'я. Однак для ілюстрації теми превентивної медицини набагато «ефектнішими» виглядають офіційні дані про загальний рівень смертності в Україні та про причини смертей. Відповідно до інформації Держстату, в 2021 році Україна втратила 714 263 громадян.

Ще одну сумну картину отримуємо при аналізі причин смертності. Перша основна причина: 60,2% від загальної кількості, або 430 013 осіб померли від захворювань системи кровообігу (причому 42,1%, або 300 724 особи – від ішемічної хвороби серця; ще 11,57%, або 82 617 осіб – від цереброваскулярних захворювань). Друга основна причина: 10,32%, або 73 683 особи – померли від онкологічних захворювань. Третя основна причина: гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) – 3,12%, або 22 282 особи померли від грипу та пневмонії, 11,8%, або 84 316 осіб померли від COVID-19. Загалом від ГРВІ померло 106 598 осіб.

Висновок не просто сумний, він трагічний – понад шестисот тисяч громадян (що становить 85,4% від загальної смертності) померли від хвороб, які могли бути діагностовані та усунуті набагато років раніше їхньої фінальної стадії. Згадування такої причини смерті, як ГРВІ й, зокрема, COVID-19 тут виглядає абсолютно логічним, тому що в переважній більшості випадків при-

чиною летальності є не безпосередньо вірусна інфекція, а викликані нею фатальні загострення наявних у людини хронічних захворювань: в переважній більшості – системи кровообігу та онкології.

Виникає закономірне питання – чому щорічно понад шестисот тисяч громадян України помирають через несвоєчасну діагностику проблем зі здоров'ям, які призвели до розвитку небезпечних для життя захворювань, а в результаті до смерті пацієнта? Тобто це люди, які «не дожили» умовні п'ять років, виходячи з розрахунків авторів дослідження «Як у вас вкрали 1 825 днів життя». З урахуванням наведеної вище статистики причин смертності, з таким висновком доводиться погодитися.

Відповідь на запитання: як медицина «прогавила» ці сотні тисяч життів?, – виглядає складною і багатогранною, однак узагальнений погляд на проблему достатньо зрозумілий. Можна сформулювати запитання дещо інакше: чи відповідає своїй місії державний адміністративний інститут під назвою «Міністерство охорони здоров'я» в його нинішньому вигляді? Адже більшою мірою увесь цей великий, дороговартісний і складний механізм адміністрування сьогодні займається наданням медичної допомоги хворим людям, і при цьому не виконує функцій охорони та збереження здоров'я тих, хто ще не пришкандибав до лікаря в напівзруйнованому стані! Тобто система присвятила себе спробам порятунку життів, а не попередженню появи у громадян проблем зі здоров'ям і, відповідно, загроз життю.

Цей висновок підтверджується відомою аксіомою: основна причина більшої тривалості життя криється не стільки в якості лікування, скільки у його своєчасності та професійності.

Проілюструємо цю думку одним досить відомим прикладом. В 1960-і роки у декількох штатах США започаткували масовий (майже тотальний) скринінг для раннього виявлення раку молочної залози. Проект супроводжувався державною соціальною рекламою, що наполегливо пропонувала (до речі, й донині пропонує) такий скринінг, разом із страховими і трудовими обмеженнями для тих, хто ці заклики ігнорує.

Скринінг проводився регулярно раз на два роки. Через десять років після початку цієї акції було зафіксовано зростання захворюваності на РМЗ у віковій категорії 30–55 років майже в 13 разів! Звісно, мова йде не про збільшення кількості хворих жінок, а про тих, у кого хвороба була виявлена в результаті скринінгу на безсимптомній стадії. Зрозуміло, що завдяки цьому переважна частина жінок була вчасно пролікована, вони змогли уникнути переходу хвороби у важкі форми, і відповідно – ранньої смерті, тобто смертність від раку молочної залози суттєво знизилась.

Необхідно звернути увагу на те, що в основі успіху подібних скринінгових та моніторингових програм у США і Європі лежать традиційні для систем охорони здоров'я цих країн стимули, – адже чимала частина системи охорони здоров'я побудована там на медичному страхуванні. Зокрема, у більшості випадків оплата лікування страховою виплатою буде неможливою, якщо людина регулярно й вчасно не виконала хоча б одного планового скринінгу або постійного моніторингу стану тієї чи іншої системи організму. Або відвідала, але потім не виконала приписи та рекомен-



**“ Лікар зобов’язаний надавати кожному пацієнту належну допомогу, основу на результатах програм скринінгу (моніторингу), передусім для запобігання захворюванням, а також для зниження частоти та наслідків хронічних захворювань. ”**

дації лікарів. Оскільки нікому не хочеться опинитися при виникненні серйозних проблем зі здоров’ям без страхових засобів (при захмарній вартості медичних послуг на Заході) – від виконання скринінгових (моніторингових) програм ухилитися неможливо. Тим паче, що планові обстеження, передбачені страховим договором, оплачуються або страховиком, або державою.

В Україні така «моніторингова» культура перебуває на рівні, близькому до нульової відмітки. І не тільки тому, що медичне страхування не є масовим.

Проведення скринінгових і постійних моніторингових програм цілком логічне та можливе й без додаткових «страхувальних» стимулів, тим більше, що сьогодні з’явилися широкі можливості застосування дистанційного моніторингу. Віддалений моніторинг пацієнтів поєднує в собі передову технологію з клінічним досвідом для відстеження та передачі інформації про стан здоров’я пацієнтів з їхнього власного помешкання, що стає все популярнішим варіантом телемедицини. Проблема полягає у відсутності в лікарів, насамперед сімейних, інструментарію для залучення пацієнтів у превентивну медицину, а в переважній більшості самих пацієнтів – у відсутності розуміння, що це необхідно для них самих, і що їхнє персональне здоров’я, це зона особистої відповідальності.

Стосовно пацієнтів знову звернемося до дослідження «Як у вас вкрали 1 825 днів життя», що містить звіт пілотного масового опитування в Полтавській області про відсоток громадян, які проводять скринінг і постійний моніторинг стану здоров’я. Виявилось, що у моніторингових і профілактичних контактах з лікарями бере участь лише 4% населення Полтавщини. Та навіть ця незначна цифра здається досить оптимістичною – у масштабах країни частка співвітчизників, які реально забезпечують регулярну, а не ситуативну перевірку власного здоров’я в партнерстві з сімейним лікарем, буде очевидно меншою. Серед іншого, й через те, що опитані, ймовірно, найчастіше просто не розуміли суті питання, вважаючи, що скринінг і моніторинг – це не давно зданий вперше за два-три роки аналіз крові.

Стосовно лікарів нескладно припустити, що у переважній більшості вони розуміють важливість саме превентивних технологій роботи з пацієнтом. Крім того, для фахівців первинної ланки надання медичної допомоги – сімейних лікарів – така позиція є прямим обов’язком.

У «Нормативних вимогах», викладених у Наказі МОЗ України від 19.03.2018 № 504 «Про затвердження Порядку надання первинної медичної допомоги» [6], є низка пунктів, що прямо вказують на обов’язок сімейного лікаря ініціювати проведення скринінгових та постійних моніторингових досліджень для певних груп пацієнтів. А саме:

- «Динамічне спостереження за пацієнтами з діагностованими хронічними захворюваннями (супровід пацієнтів із хронічними захворюваннями й станами), яке включає комплекс діагностичних і лікувальних втручань, передбачених галузевими стандартами».
- «Проведення обов’язкових медичних втручань пацієнтам з наявними факторами ризику розвитку окремих захворювань».

Вже ці два найважливіші напрями прямо вказують на обов’язковість проведення скринінгових (моніторингових) досліджень, спрямованих як на контроль над уже наявними захворюваннями, так і на ранню діагностику та профілактику. На жаль, можна з упевненістю констатувати, що такі дії сімейними лікарями не проводяться планомірно, хіба у випадку звернення пацієнта до лікаря з уже наявними симптомами захворювання, яке не дає можливості контролювати стан здоров’я здорової людини.

Декілька уривчастих пунктів Нормативних вимог – це ще не ідеологія попередження виникнення захворювань. Взагалі, про яку ідеологію превен-

# Лікарю-практику

тивної медицини ми можемо говорити, коли система охорони здоров'я не спроможна навіть здійснювати покладену на неї обов'язкову функцію супроводу груп ризику?

При цьому, неважко здогадатися, що причиною такого стану є відсутність механізмів реалізації скринінгових і моніторингових завдань, відсутність специфічних спеціалізованих інструментів комунікації між лікарями і пацієнтами, при тому, що гроші все-таки ідуть до лікаря за пацієнтом, якого лікар можливо ніколи й не бачив. Годі й говорити про скринінг і моніторинг взагалі – для тих, хто поки ще здоровий (тобто необстежений)! Навіть якщо сімейний лікар раптом відчує потребу повідомити двом тисячам громадян, з якими у нього підписані декларації, про те, що жінкам певного віку потрібно пройти скринінг, скажімо, на рак молочної залози, а чоловікам – на рак простати, усім гіпертонікам зробити планову ліпідограму, – у нього немає жодного доступного та ефективного інструменту для вирішення цієї задачі.

Таку ініціативу з боку середньостатистичного сімейного лікаря важко собі уявити – саме тому, що за умови відсутності інструментарію реалізації технологій превентивної медицини, про неї не може бути і мови.

Це при тому, що «цифровізацію» системи охорони здоров'я в Україні проведено рекордними темпами. Кожний лікар тепер працює з МІС (медична інформаційна система), фіксуючи всі свої формальні відносини з пацієнтом у державній медичній базі даних eHealth.

Тільки ось, як виявилось, здебільшого МІС не дає лікарю сервісів для встановлення з пацієнтом відносин, притаманних превентивній медицині. МІС практично не орієнтована на пацієнта, її роль глибоко вторинна. Ніякої технології партисипації досі не існує. Пацієнт – не суб'єкт, а знеособлений об'єкт у відносинах із системою охорони здоров'я: записався-прийшов-отримав рецепт (або направлення до іншого фахівця), якщо сильно занедужав – приходить ще, або викликає швидку допомогу. Отже, більшість настанов ВООЗ та наукових рекомендацій стосовно пацієнтоцентроїдної моделі охорони здоров'я [7–11], принципів превентивної 4Р-медицини залишаються незатребуваними – такими, які неможливо реалізувати за нинішніх умов. До того ж, у сучасному медичному обслуговуванні з оплатою послуг постачальникам платять за відвідування лікаря пацієнтом (лікування або проведене обстеження), незалежно від ефективності отриманого лікування. Водночас система охорони здоров'я має працювати на моделях, що створюють культуру відповідальності за здоров'я кожного учасника афілійованого з планом медичного страхування. Лікар зобов'язаний надавати кожному пацієнту належну допомогу, основу на результатах програм скринінгу (моніторингу), передусім для запобігання захворюванням, а також для зниження частоти та наслідків хронічних захворювань.

Цікаво, що більшість сімейних лікарів, говорячи про недоліки МІС, тему «об'єктності» пацієнта й відсутно-

## Лікарям вузької спеціалізації та сімейним лікарям



сті інструментарію для реального співробітництва та спостереження за його станом, позначають чи не останнім пунктом і далеко не всі. В 2021 році «Агентство медичного консалтингу» провело у столичних закладах сімейної медицини опитування «Який функціонал МІС Ви прагнули б отримати?». У результаті, серед безлічі побажань суто адміністративного характеру, тільки 21% лікарів висловилися, що їм не вистачає функціоналу для формування та ведення баз пацієнтів. Це говорить про бажання таких лікарів «побачити» кожного зі своїх пацієнтів з його індивідуальними проблемами! Хоча б тому, що за кожного з пацієнтів сімейний лікар отримує від держави кошти, відповідно до укладеної декларації – при тому, що більшість із цих пацієнтів лікар ніколи не чув і не бачив (!), що згідно з Кримінальним кодексом України можливо кваліфікувати як шахрайство.

Але є й позитивні сигнали. Перший з них пов'язаний з тим, що понад 20% лікарів готові забезпечувати тривале й повноцінне життя для тих пацієнтів, які виявлять відповідний рух назустріч.

Другий позитивний сигнал – поява на ринку України онлайн-сервісів, що містять функціонали для реалізації принципів превентивності в медицині.

Зауважимо, що необхідно розділяти традиційні медичні інформаційні системи і медичні онлайн-сервіси.

МІС у наявній вітчизняній традиції створюється переважно з метою цифрової формалізації відносин усе-

редині системи «лікар–міністерство», де адміністрування процесів і звітність відіграють головну і майже єдину роль. Основного суб'єкта «пацієнта і його здоров'я» у цих відносинах не передбачено (хоча гроші «ходять» за пацієнтом).

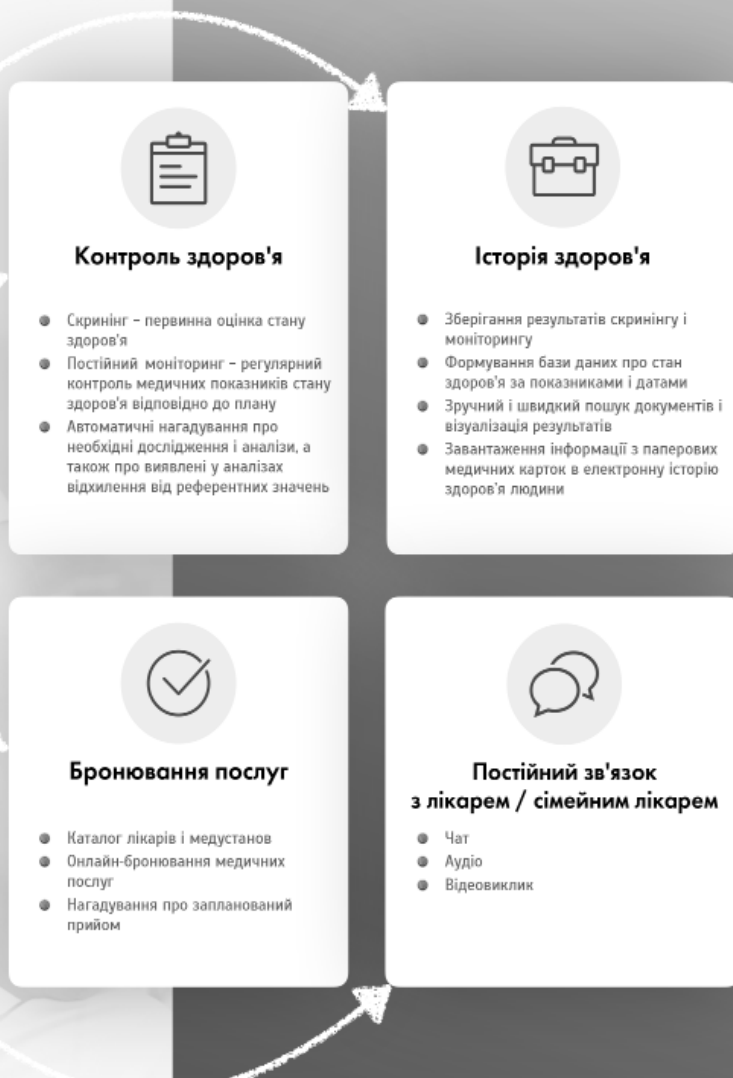
Медичні онлайн-сервіси орієнтовані на систему відносин «лікар–пацієнт» і націлені на реалізацію принципів партисипації (партнерства), постійної співпраці. Зауважимо, що у розвинених країнах використовуються саме такі приватні відносини. Достатньо навести для прикладу систему електронних медичних записів компанії Kaiser Permanente, яка перетворилася на одну з найбільших приватних систем медичних записів у США, безпечно підключивши понад 12,6 мільйона людей до своїх лікарів та команди догляду. Система включає особисту інформацію, нагадування про призначення, а також необхідні медичні новини [4].

В Україні сімейні лікарі, неважко здогадатися, через велике навантаження не палко бажують використовувати одразу дві електронні системи. І вибирають, звичайно, МІС як адміністративну необхідність.

Тому в ідеалі медичний онлайн-сервіс мусить поєднувати в собі як адміністративний функціонал МІС, так і інструментарій, який забезпечує реалізацію усього спектру відносин лікаря з пацієнтом, включаючи зазвичай такі, що засновані на відповідній ідеології та принципах превентивної медицини.

На сьогоднішній день найбільше відповідає зазначеній ідеології розроблена в Україні універсальна ме-

## Пацієнтам





дична система moniheal.com («контролюю здоров'я») [12]. Заради справедливості варто зазначити й інші системи, наприклад, вже згадану Kaiser Permanente, що поставила за завдання створення інтегрованих моделей охорони здоров'я. Система забезпечує безперебійне надання допомоги саме в забезпеченні здоров'я, а також координує весь спектр послуг управління здоров'ям пацієнтів. Автори назвали подібну модель «Перманентною медициною». Однак ця система набагато менше, ніж MoniHeal, націлена на програму забезпечення саме попередження небезпечних хронічних хвороб.

Розробники системи MoniHeal одразу заклали в цей медичний онлайн-сервіс ідеологію реалізації принципів превентивної медицини, що нині відомі як «принцип чотирьох «П»:

- Прогнозування (постійний моніторинг здоров'я для раннього виявлення ризиків);
- Профілактика (усунення відхилень у стані здоров'я, виявлених у процесі моніторингу);
- Персоналізація (індивідуальний підхід до кожного, орієнтація на персональні дані стану здоров'я пацієнта, а не на опосередковані протоколи лікування);
- Партнерство (спільна робота лікаря й пацієнта, залученість останнього в процеси, необхідні для забезпечення доброго і сталого стану його здоров'я).

Ці чотири «П» становлять вектор переорієнтації системи охорони здоров'я саме на безпеку організму пацієнта – збереження здоров'я здорової (!) людини.

Для реалізації такого сучасного підходу розробники онлайн-системи включили в основний функціонал спеціально розроблені програми первинного скринінгу та постійного моніторингу здоров'я. Це оригінальна розробка, у якій брали участь фахівці кафедри інформатики, інформаційних технологій Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика та установ НАМНУ із залученням бізнес-структур для фінансування розробки.

В особистому кабінеті пацієнта активується функція первинного скринінгу – набору аналізів і досліджень, необхідних для з'ясування загального статусу здоров'я. Після виконання скринінгової програми система разом із сімейним лікарем формує для пацієнта постійну моніторингову програму на поточний та наступні роки його життя аж до 80-ти років.

Варто зазначити, що електронна система формує узагальнену програму моніторингу з урахуванням статі та віку, а сімейний лікар, який знає «тонкощі» здоров'я свого пацієнта (та результати первинного скринінгу), через санкціонований доступ до його захищеного електронного медичного архіву, може скорегувати програму моніторингу, додавши до неї необхідні на його думку дослідження.

Результати скринінгу та постійного моніторингу автоматично потрапляють в електронний медичний архів пацієнта. Архів має широкую рубрикацію за видами досліджень і аналізів, тому знайти потрібну інформацію просто та швидко. Система вміє демонструвати показники в динаміці: лікар може візуалізувати результати досліджень у вигляді побудованих графіків – наче бачити зміни показників стану здоров'я пацієнтів протягом будь-якого періоду.

Перегляд медичного архіву пацієнта можливий і під час онлайн-консультації – платформа moniheal.com забезпечує аудіо-, відео- і текстовий формат спілкування, причому всі записи архівуються як в акаунті пацієнта, так і в акаунті лікаря. Їх можна передивлятися або прослуховувати в будь-який час.

Кабінет лікаря заслуговує на окрему увагу. Крім стандартного функціоналу – створення переліку послуг і графіку прийому (як онлайн, так і очно) – тут уже реалізовані сервіси для здійснення лікарем обов'язків щодо ведення «груп ризику». Мова йде про функцію створення баз пацієнтів та їх сегментування за окремими групами – для цього є спеціальний рубрикатор.

До вказаного функціоналу додано опцію – автоматичне розсилання загальних рекомендацій (повідомлень чи нагадувань) від лікаря для всієї бази пацієнтів або окремих груп. Достатньо створити шаблон повідомлення (це може бути нагадування про регулярне обстеження або інші повідомлення від лікаря), обрати групу пацієнтів і вказати дати відправлення в річному календарі. Після чого платформа в автоматичному режимі буде розсилати пацієнтам інформацію від лікаря в їхні персональні кабінети або на електронну пошту, чи у вигляді SMS.

Ця система, до речі, могла б зіграти одну із ключових ролей під час пандемії COVID-19, коли масова розсилка лікарями регулярних повідомлень – з інформацією про засоби профілактики, тонкощі симптоматики, алгоритми дій, способи лікування, зміни у протоколах – була вкрай потрібною, адже могла зберегти життя багатьом із 108-ми тисяч жертв пандемії в Україні.

Маємо констатувати, що інструментарій для скринінгових та моніторингових функцій у MoniHeal уже реалізований і на сьогоднішній день цей сервіс є унікальним.

Як уже йшлося, moniheal.com, крім функціоналу медичної платформи, має всі сервіси МІС. Необхідно відзначити, що розробники приділили багато уваги аспектам, які заощаджують час і полегшують роботу лікаря. Наприклад, тут реалізовано автоматичну функцію створення довідок – лікар має шаблони більшості документів, необхідних для пацієнтів. Достатньо ввести необхідні дані й відправити пацієнтові в електронному вигляді або в разі потреби надрукувати.

Подібних сервісних можливостей у moniheal.com безліч – аж до автоматичного розпізнавання мови: лікар може надиктувати для платформи будь-який документ, скажімо, висновок після огляду або рекомендації – результат видається у текстовому форматі, залишиться прочитати та за потреби відредагувати.

При цьому хочемо відмітити, що користування платформою є абсолютно безкоштовним для лікарів та медичних закладів – тобто держава не несе ніяких витрат застосування цього інструменту в медичній практиці.

Наявність професійного веб-інтерфейсу для здійснення принципів превентивної медицини – необхідність очевидна та є нагальною потребою національної системи охорони здоров'я. Для здійснення цієї місії МОЗУ сьогодні має у своїй структурі окремі підрозділи – клініки первинної медичної допомоги, в яких працює понад 20 тисяч сімейних лікарів.

Широке використання такої мультифункціональної медичної онлайн-платформи, однаково затребуваної і лікарями, і пацієнтами, сприяє тому, що українці, нарешті, перейдуть до філософії постійної оцінки стану свого здоров'я, що передбачає регулярні обстеження, ранню діагностику. Тільки це дозволить лікарям вчасно, на безсимптомних стадіях патологічного процесу виявляти донозологічну патологію в організмі та вживати превентивних заходів, зберігаючи здоров'я та життя наших громадян. І це є однією з ключових заповуток того, що середня тривалість та якість життя громадян України зростуть до рівня кра-

їн Євросоюзу, куди активно прагне наша держава. Для підвищення якості та тривалості життя громадян України до європейського рівня іншого шляху ми не маємо!

## Висновки

1. Виконання принципу «плата за послугу», яка часто винагороджує обсяг послуг, що надаються, порівняно з результатами щодо збереження здоров'я, робить структуру існуючих систем охорони здоров'я нестійкою [4] і неминуче призводить до зниження якості життя.

2. В сучасному медичному обслуговуванні оплата постачальникам послуг здійснюється за відвідування пацієнта, лікування чи проведене обстеження, незалежно від результату – ефективності профілактики або лікування. Водночас система охорони здоров'я має працювати на моделях, що створюють культуру відповідальності за здоров'я кожного учасника відповідно до афілійованого плану медичного страхування.

3. Партисипація пацієнта і лікаря (сімейного) дозволяє вирішити проблему забезпечення постійного моніторингу стану здоров'я, а також сприяти захисту прав лікаря та пацієнта.

4. Створений медичний онлайн-сервіс moniheal.com – універсальна медична система, що поєднує в собі як адміністративний функціонал МІС, так і інструментарій, який забезпечує автоматизацію реалізації усього спектру взаємовідносин лікаря з пацієнтом.

## Література

1. Мінцер О.П., Палагін О.В., Новик А.М. Логіка визначення здоров'я індивіда та популяції. Частина 1. Концептуалізація. Медична інформатика та інженерія. 2021. № 1(53). С. 4–21.
2. Мінцер О.П., Мироненко Н.В., Сіненко Н.О., Новик А.М. Партисипація пацієнтів як елемент забезпечення безпеки надання медичної допомоги – особливості дистанційного формату. Медична інформатика та інженерія. – 2019. – № 4. С. 76–79.
3. Мінцер О.П., Шекера О.Г., Новик А.М. Партисипація пацієнтів як один з найважливіших елементів забезпечення якості надання первинної медичної допомоги. Здоров'я суспільства, том 8, № 6, 2019, С. 215–220. DOI 10.22141/2306-2436.8.6.2019.198392
4. Kaiser Foundation Health Plan, Inc. – Company Profile, Information, Business Description, History, Background Information on Kaiser Foundation Health Plan, Inc. (англ.). Advameg, Inc.. Дата звертання: 18 листопада 2021
5. Як у Вас вкрали 1825 днів життя або Путівник з української медицини. Спецпроект за підтримки NED. Liga.net/-11.05.2020
6. Наказ МОЗ України 19.03.2018 №504. Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 21 березня 2018 року за №343/31800 Про затвердження Порядку надання первинної медичної допомоги
7. Всемирная Организация Здравоохранения. Всемирный альянс «За безопасность пациентов». Глобальная проблема безопасности пациентов 2005–2006: чистый уход – это более безопасный уход. – Женева, Швейцария: Всемирная Организация Здравоохранения; 2005:1–25. –[http://www.who.int/patientsafety/events/05/GPSC\\_Launch\\_ENGLISH\\_FINAL.pdf](http://www.who.int/patientsafety/events/05/GPSC_Launch_ENGLISH_FINAL.pdf). – Дата обращения 1 июля 2009 года.
8. Coulter A. Вмешательства, ориентированные на пациента: обзор фактических данных. / А. Coulter, J. Ellins. – Лондон, Англия: Европейский институт Фонда здоровья и выбора; 2006:7–20.
9. Strategies to reduce diagnostic errors: a systematic review / Abimanyi-Ochom J., Mudiyansele S. B., Catchpool M. et al. // BMC Medical Informatics and Decision Making. – 2019. – No 19, 174.
10. A strategy for health care reform: toward a value-based system / Porter M. E. // N Engl J Med. – 2009. – No 9. – С. 109–112.
11. The future of health information technology in the patient-centered medical home / Bates D. W., Bitton A. // Health Aff (Millwood). – 2010. – No 29 (4). – P. 614–621.
12. Mintser O.P., Novyk A.M. Medical platform for continuous health monitoring and prevention of disease. – DigiHealthDay-2020, 13.11.2020, Germany Deggendorf.
13. Альбом форм державних статистичних спостережень на 2021 рік.

# КЕРІВНИЦТВО ДЛЯ АВТОРІВ

Журнал «Превентивна медицина. Теорія і практика» публікує статті проблемного характеру, наукові огляди, оригінальні дослідження в галузі експериментальної, клінічної та профілактичної медицини.

Під час підготовки та оформлення статей автори мають керуватися правилами, розробленими редакцією на підставі рекомендацій Державної атестаційної колегії МОН України, а також «Єдиними вимогами до рукописів, які подаються в біомедичні журнали» та правилами написання й редагування матеріалів, розробленими Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations, formerly the Uniform Requirements for Manuscripts); <http://www.icmje.org>).

Редакція працює лише з тими матеріалами, що раніше не публікувалися у друкованих або електронних ЗМІ українською, англійською чи будь-якою іншою мовами.

## Матеріали, що надсилаються до редакції, мають відповідати таким вимогам:

1. Стаття повинна мати відношення установи з рекомендацією до друку, експертний висновок, підписи наукового керівника та (або) керівника установи. Під текстом обов'язкові підписи всіх авторів.
2. Електронний файл з матеріалом для публікації має назву латинськими літерами відповідно до прізвища автора-кореспондента.
3. У заголовку статті зазначають її УДК (універсальний десятиковий класифікатор), ініціали та прізвища авторів, назву роботи, назву закладів або організацій, де вона виконана.
4. Статтю треба друкувати українською чи англійською мовою на одному боці аркуша формату А4 (210 x 297 мм), кегль 12, шрифт Times New Roman, інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох сторін тексту. Виділення в тексті можна робити тільки курсивом або напівжирним начертанням букв, але НЕ підкреслюванням. Таблиці й малюнки до статті потрібно вмонтувати у єдиний файл із текстом роботи, а скановані фото підготувати ще й у вигляді окремих файлів у форматі TIF чи JPG. Об'єм оригінальної статті – 5–10 сторінок, огляду – 10–15 сторінок машинописного тексту.
5. Оригінальні дослідження треба писати за такою схемою: вступ, матеріали і методи, результати досліджень та їх обговорення, висновки, література. Кожен із цих розділів тексту потрібно виділити. Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.
6. У тексті статті при посиланні на публікацію потрібно зазначити її номер у порядку згадування (а не за алфавітом).
7. Всі позначення мір, фізичних одиниць, цифрових даних клінічних і лабораторних досліджень потрібно наводити відповідно до Міжнародної системи одиниць (SI).
8. До усіх статей додаються україно- та англомовні резюме з ключовими словами. Обсяг резюме статті (summary) разом із ключовими словами становить не менше 1800 друкованих знаків без пробілів (250–300 слів). Резюме мають відобразити основний зміст статті, бути чітко структурованими, для всіх статей, крім оглядових, містити обов'язкові розділи: мета дослідження; матеріали та методи дослідження; результати дослідження; висновки. Ключові слова – від 5 до 10 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті, її унікальність та значимість у певному сегменті медичної науки. Англомовне резюме має бути з назвою статті, прізвищами та ініціалами авторів, назвою установ, де вона виконана.
9. Бібліографія повинна містити роботи за останні 10 років. Список літератури наводиться за стандартом National Library of Medicine (NLM). Звертаємо увагу, що у бібліографічних записках не можна використовувати такі розділові знаки, як «/», «//» і «–». Назва джерела і вихідні дані відокремлюються від авторів і заголовка статті типом шрифту (курсивом), крапкою або комою. Джерела друкують у порядку посилання на них у тексті, незалежно від мови оригіналу. Бібліографічні посилання кирилицею необхідно дублювати англійською мовою (назву брати з англійського резюме) і зазначити мову написання статті в дужках (Ukrainian) або (Russian).
10. Наприкінці статті українською та англійською мовами необхідно подати інформацію про авторів: прізвище, ім'я і по батькові (повністю), вчене звання, науковий ступінь, місце роботи, посада, адреса електронної пошти та ідентифікатор ORCID кожного співавтора. Окремо українською та англійською мовами вказати роль кожного співавтора (ідея, керівництво, збирання матеріалу, підготовка чорнового варіанту, редагування, переклад на англійську мову тощо). Також необхідно вказати поштову та електронну адресу, номер телефону, посаду одного з авторів, відповідального за листування, для опублікування в журналі.
11. У кінці статті подають дані щодо конфлікту інтересів (наприклад, роботу виконано за підтримки компанії N).
12. Висловлені авторами думки можуть не збігатися з позицією редакції. Редакція без узгодження з авторами виправляє термінологічні та стилістичні помилки. Надіслані для публікації статті у розділах журналу підлягають рецензуванню, оцінюються головним редактором або членами редколегії та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. За необхідності стаття може бути повернена авторам для доопрацювання та відповідей на запитання. Роботи з великою кількістю граматичних помилок, а також ті, які не відповідають усім перерахованим вимогам, до друку не приймаються. Авторський гонорар не виплачується.

Рукописи надсилати на e-mail: [epidemics@ukr.net](mailto:epidemics@ukr.net).  
Поштова адреса: журнал «Превентивна медицина. Теорія і практика». ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», вул. М. Амосова, 5, 03038, м. Київ.