



# ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

2(104)2021

ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ



- COVID-19
- ВІЛ-інфекція
- Хвороба Лайма
- Ротавірусний гастроентерит
- Стронгілоїдоз

ISSN 1681-2727



9 771681 272000

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

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

**ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ**

---



# ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

---

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

**2(104)2021**

# ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Головний редактор М.А. Андрейчин

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

## РЕДАКЦІЙНА РАДА

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

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

Заснований у листопаді 1994 року  
Виходить з 1995 року щоквартально

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

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

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

## АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

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

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

Видання журналу рекомендоване вченою радою Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол № 6 від 25.05.2021 р.).

Підписано до друку 04.06.2021 р. Формат 60×84/8  
Ум. друк. арк. 10,00. Тираж 600 пр. Зам. № 106  
Дизайн, верстка – Ярослава Теслюк

Видавець і виготовник:  
ТНМУ імені І.Я. Горбачевського  
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 7242 від 02.02.2021 р.

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

**ПЕРЕДОВА СТАТТЯ**

- Копча В.С. (Тернопіль)*  
Особливості імунозалежних проявів при COVID-19 4

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

- Нагорна А.М., Варивончик Д.В., Харчук Л.В., Медведовська Н.В., Кононова І.Г., Гвоздецький В.А. (Київ)*  
Організація розслідування та медико-статистичні закономірності гострого професійного захворювання COVID-19 у працівників галузі охорони здоров'я України (перший рік пандемії: 2020-2021) 17
- Ревенко Г.О. (Дніпро)*  
Предиктори напруженості антитоксичного протидифтерійного імунітету у ВІЛ-інфікованих дорослих осіб 29
- Юрко К.В., Лантух І.В., Меркулова Н.Ф., Лєсна А.С. (Харків)*  
Значення психологічної допомоги для соціальної адаптації ВІЛ-інфікованих хворих 38
- Паничев В.О., Андрейчин М.А., Кравчук Ю.А., Даутов А.Г., Дубровська А.М. (Тернопіль)*  
Зараженість кліщів у лісових біотопах Тернопільської області 44
- Коцар О.В., Кочнєва О.В. (Харків)*  
Антимікробна резистентність штамів *Escherichia coli*, виділених від хворих на гнійний перитоніт 53
- Слепченко М.Ю., Кузнєцов С.В. (Харків)*  
Вплив герпесвірусної інфекції на показники імунної відповіді дітей, хворих на ротавірусний гастроентерит 58

**ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ**

- Будаєва І.В., Шевельова О.В., Маврутенков В.В., Чикаренко З.О., Якуніна О.М. (Дніпро)*  
Питання сучасної діагностики та лікування стронгілоїдозу 65
- Литвин Г.О., Баса Н.Р. (Львів)*  
Хвороба Лайма у дітей на сучасному етапі 73

**EDITORIAL**

- Kopcha V.S. (Ternopil)*  
Features of Immuno-Dependent Manifestations at COVID-19 4

**ORIGINAL INVESTIGATIONS**

- Nahorna A.M., Varyvonchik D.V., Kharchuk L.V., Medvedovska N.V., Kononova I.H., Hvozdetzky V.A. (Kyiv)*  
Organization of Investigation and Medical and Statistical Patterns of Acute Occupational Disease COVID-19 in Workers of the Healthcare System of Ukraine (First Year of the Pandemic: 2020-2021) 17
- Revenko H.O. (Dnipro)*  
Predictors of Antitoxic Anti-Diphtheria Immunity Strength in HIV-Infected Adults 29
- Yurko K.V., Lantukh I.V., Merkulova N.F., Liesna A.S. (Kharkiv)*  
The Importance of Psychological Assistance for Social Adaptation of HIV-Infected Patients 38
- Panychev V.O., Andreychyn M.A., Kravchuk Y.A., Dautov A.H., Dubrovskaya A.M. (Ternopil)*  
Infestation of Ticks in Forest Biotopes of Ternopil Region 44
- Kotsar O.V., Kochnieva O.V. (Kharkiv)*  
Antimicrobial Resistance of *Escherichia Coli* Strains Isolated from Patients with Purulent Peritonitis 53
- Slepchenko M.Yu., Kuznetsov S.V. (Kharkiv)*  
The Effect of Herpesvirus Infection on the Immune Response of Children with Rotavirus Gastroenteritis 58

**REVIEWS AND LECTURES**

- Budayeva I.V., Sheveliova O.V., Mavrutenkov V.V., Chykarrenko Z.O., Yakunina O.M. (Dnipro)*  
Questions of Modern Diagnostics and Treatment of Strongiloidosis 65
- Lytvyn H.O., Basa N.R. (Lviv)*  
Lyme Disease in Children Nowadays 73

В.С. Копча

## ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОЗАЛЕЖНИХ ПРОЯВІВ ПРИ COVID-19

Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського



Сьогодні імунні прояви у пацієнтів з COVID-19 загально визнані. У літературі є повідомлення про близько 3 000 випадків, що стосувались понад 70 різних системних та органоспецифічних SARS-CoV-2-асоційованих розладів. Хоча запалення, спричинене SARS-CoV-2, переважно зосереджене на дихальній системі, у деяких пацієнтів може розвинути аномальна запальна реакція із залученням позалегенових тканин.

Симптоми, пов'язані з цією надмірною імунною реакцією, дуже різноманітні й можуть нагадувати деякі автоімунні або запальні захворювання. Причому клінічні фенотипні ознаки, ймовірно, зумовлені передусім віком, статтю та етнічною належністю хворого. Ступінь зазначених змін також дуже різноманітний – від доброякісних і самообмежувальних до небезпечних для життя системних синдромів.

Досі патогенез цих проявів вивчений украй не достатньо. Однак відомо, що деякі з них з'являються протягом перших 2 тиж від зараження SARS-CoV-2, тоді як інші виникають на пізній постінфекційній стадії або, навіть, у безсимптомних пацієнтів.

Оскільки сукупність доказів складається переважно із серій випадків і неконтрольованих досліджень, ухвалення діагностичних й терапевтичних рішень

часто базується на незначному досвіді та думці експертів. Потрібні додаткові дослідження, аби дізнатися про механізми розвитку цих проявів і застосувати отримані знання для уможливлення ранньої діагностики та оптимальної терапії.

**Ключові слова:** COVID-19, імунні порушення, системні та органоспецифічні прояви.

11 березня 2020 р. ВООЗ оголосила про пандемію тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS), спричиненого коронавірусом типу 2 (SARS-CoV-2), ввівши термін «коронавірусна хвороба 2019» (COVID-19). COVID-19 має дуже широкий клінічний спектр, починаючи від безсимптомних випадків (що, мабуть, становить більшу частку інфекцій), і закінчуючи розвитком двобічної пневмонії, яка може прогресувати до дихальної недостатності, а в деяких випадках – до поліорганної недостатності та смерті [1].

У деяких пацієнтів може розвинути гіперзапальна реакція, спричинена надмірною реакцією на вірус, що характеризується украй нетиповою реакцією інтерферону I типу, пов'язаною зі стійким вірусним навантаженням у крові. При цьому запалення частково зумовлене фактором транскрипції NF-κB зі збільшенням продукції фактора некрозу пухлин (ФНП) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6). Ця гостра чи й блискавична імунна запальна реакція може сприяти розвитку позалегенових симптомів, включаючи імунозалежні прояви: численні системні та органоспецифічні запальні й автоімунні захворювання [2].

Мета роботи – зібрати сучасні відомості про імунні прояви, пов'язані з COVID-19 (як системні, так і органоспецифічні), та зосередити увагу на конкретних епідеміологічних, клінічних і вірусологічних аспектах, які можуть допомогти фахівцям виявити пацієнтів з відповідними імунозалежними розладами.

### ІМУННІ СИСТЕМНІ ПРОЯВИ

У деяких пацієнтів з COVID-19 може розвинути тяжка гостра вірус-індукована травма легень під впливом гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) – клінічного синдрому, який характеризується гострим запаленням легень і підвищеною проникністю капілярів,

що призводить до набряку легень [3]. Гіперзапальний фенотип ГРДС характеризується підвищеними концентраціями прозапальних цитокінів, підвищеною частотою шоку та несприятливими клінічними наслідками. Хоча механізми COVID-19-індукованого ГРДС все ще з'ясовуються, термін «цитокінова буря» став синонімом його патофізіології, хоча деякі автори вважають, що використання цього терміну вводить в оману у контексті тяжкого COVID-19 [4]. Зазначені дослідники термін «цитокінова буря» пропонують замінити терміном «синдром вивільнення цитокінів» (СВЦ) [4], який описує імунну дисрегуляцію, пов'язану з вивільненням великої кількості цитокінів, що викликає системне запалення з поліорганною недостатністю та високою смертністю. СВЦ є одним із найпоширеніших серйозних побічних ефектів терапії клітинними рецепторами Т-антигенів і характеризується гарячкою, тахікардією, тахіпноєю та гіпотонією – ключовими симптомами, які визначають синдром системної запальної реакції [4].

Відомо, що ІЛ-6 – прозапальний цитокін, що є важливим медіатором гострої запальної реакції при ГРДС та СВЦ, а також, мабуть, впливає на тяжкий перебіг COVID-19, сприяючи підвищенню концентрації С-реактивного білка, гіперкоагуляції та гіперферитинемії [5]. Однак концентрації ІЛ-6 у сироватці крові, про які повідомляється у пацієнтів з COVID-19, значно нижчі, ніж у пацієнтів із СВЦ, ГРДС або сепсисом [4] чи, навіть, у хворих на грип [6]. Чому деякі пацієнти з тяжким COVID-19 швидко переходять у стан поліорганної недостатності, невідомо. Але патофізіологія асоційованого з COVID-19 ГРДС є складнішою, ніж проста гіперпродукція цитокінів. Системний фенотип, пов'язаний із запальною реакцією, спричиненою інфекцією SARS-CoV-2, дуже широкий і може нагадувати такий при деяких аутоімунних або запальних захворюваннях. У дітей системне запалення суттєво коригує із хворобою Кавасакі, тоді як у дорослих воно радше стає причиною виникнення гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу (ГЛГ), антифосфоліпідного синдрому (АФС) або системного васкуліту.

Два основні системні запальні синдроми, пов'язані з COVID-19, мультисистемний запальний синдром у дітей (МЗС-Д) та ГЛГ, включаючи синдром активації макрофагів (СМ) докладно описані у літературі [5]. Першою ознакою, що викликає підозру на ці синдроми, є стійка гарячка без чіткого клінічного джерела, разом з участю мультисистемних органів. Фенотип МЗС-Д включає ознаки хвороби Кавасакі (кон'юнктивіт, червоні тріщини губ, набрякність рук і ніг та висип), збільшення коронарних артерій та/або аневризми, шлунково-кишкові симптоми (біль у животі, нудота, блювота або діарея) та неврологічні прояви (біль голови та менінгіт).

Щодо ГЛГ та СМ, кардинальними ознаками є збільшення лімфогематопоетичних органів (лімфатичні вузли, селезінка та/або печінка) і суттєві відхилення лабораторних показників (передусім тяжка цитопенія), що свідчить про зацікавлення багатьох органів (зокрема дисфункція печінки й нирок).

Петехіальні та/або пурпурові ураження шкіри є основними ознаками, що викликають підозру на васкуліт, а додавання позашкірних симптомів, таких як сильний біль у животі, кровохаркання або неврологічні прояви, може свідчити про системний васкуліт. У пацієнтів з тромбозом, які мають антифосфоліпідні антитіла, слід виключити класифікаційні критерії антифосфоліпідного синдрому. Тяжка міалгія у поєднанні з рівнем креатинінази (КК) понад 10 000 Од/л (одночасно з нирковою недостатністю у деяких пацієнтів) свідчить про міозит та/або рабдоміоліз, тоді як запалення декількох суглобів може проходити по різному, включаючи симетричний поліартрит (схожий на ревматоїдний артрит), олігоартрит із шкірними ураженнями (нагадує псоріатичний артрит) або осьове ураження (нагадує спондилоартрит).

#### **Мультисистемний запальний синдром у дітей**

У квітні 2020 р. у Великобританії було зареєстровано ряд тяжкохворих дітей із синдромом системної запальної реакції, що нагадує хворобу Кавасакі. Деякі з цих дітей мали позитивний результат на SARS-CoV-2. Відповідно такий стан тимчасово називали дитячим запальним мультисистемним синдромом, асоційованим з інфекцією SARS-CoV-2 (PIMS-TS), який також називається мультисистемним запальним синдромом у дітей (МЗС-Д). Повідомлення про понад 700 випадків МЗС-Д, включаючи велику серію випадків у США [7], вказують, що цей синдром реєструється головню у дітей віком більше 5 років і переважно не білої етнічної приналежності, із мультисистемною формою, включаючи травний канал (92 %), серцево-судинні (80 %), слизово-шкірні (74 %) та респіраторні (70 %) симптоми. Клінічні прояви були тяжкими: близько половини зареєстрованих випадків відповідали критеріям визначеної або неповної хвороби Кавасакі, 73 % вимагали критичної допомоги, а загальний рівень смертності становив 1,7 %.

МЗС-Д має деякі помітні відмінності від класичної хвороби Кавасакі [8], яка переважно уражає дітей віком до 5 років, головню серед азіатських груп населення. Крім того, класична хвороба Кавасакі має нижчі показники ушпиталення до відділення інтенсивної терапії та смертності, ніж МЗС-Д. Однак системний фенотип МЗС-Д та специфічна участь коронарних артерій свідчать про тісний зв'язок із хворобою Кавасакі. Передусім йдеться про частоту коронарних аневризм, зареєстрованих у 8-23 % дітей, хворих на МЗС-Д [7, 9] і в 6-17 % малюків із класичною хворобою Кавасакі [8]. Більшість

випадків МЗС-Д може бути результатом післявірусної імунної відповіді. У неазіатських країнах з великими спалахами SARS-CoV-2 (Франція, Італія, Іспанія, Великобританія та США) про більшість випадків МЗС-Д повідомлялося на пізніх стадіях першої хвилі пандемії [7]. Відповідно, рівень зараження SARS-CoV-2, підтверджений серологічними тестами у дітей з МЗС-Д, становить близько 90 %, на відміну від лише 40 % позитивних ПЛР-тестів, що свідчить про інфекцію, яка триває. Розвиток захворювання, подібного до хвороби Кавасакі, у дітей, які страждають на тяжкий COVID-19, не можна вважати несподіваним, враховуючи важливий внесок респіраторних вірусних інфекцій в етіопатогенез хвороби Кавасакі [10].

Однак питання про те, чи слід вважати МЗС-Д етіологічно обумовленою підгрупою хвороби Кавасакі, досі не вирішене, оскільки запальна реакція в МЗС-Д має кілька відмінностей від хвороби Кавасакі, зокрема відсутність ІЛ-17А-опосередкованого гіперзапалення та рівень біомаркерів, пов'язаних з пошкодженням артерій [11].

#### Гемофагоцитарні синдроми

Первинний та вторинний ГЛГ – це гіперферитинемічні гіперзапальні синдроми, які мають загальний кінцевий шлях, але різні патогенетичні корені, включаючи віруси як один з основних тригерних зовнішніх чинників. Особливості COVID-19 та діагностичні критерії ГЛГ (висока температура, спленомегалія, цитопенія, гіпертригліцеридемія, гіперферитинемія, гіпофібриногенемія, високі концентрації розчинних рецепторів ІЛ-2 у сироватці крові (також відомий як sCD25), низька активність природних клітин-кілерів і гемофагоцитоз) значною мірою збігаються [12].

Однак частота ГЛГ у пацієнтів з COVID-19, ймовірно, дуже мала. З 20 зареєстрованих випадків, які були класифіковані як ймовірні ГЛГ, лише у 20 % були виявлені необхідні п'ять діагностичних критеріїв ГЛГ. Крім того, у тих дослідженнях, які використовували Н-бал (система балів, не затверджена у проспективних дослідженнях для діагностики ГЛГ), лише 0-10 % пацієнтів досягли діагностичної межі ГЛГ [13]. Отже, деякі автори припускають, що у цих пацієнтів насправді розвивається ГРДС з деякими особливостями ГЛГ, а не системною активацією макрофагів (відмінна риса ГЛГ) [14].

Ймовірно, ГЛГ, пов'язаний з COVID-19, є настільки ж рідкісним, як і вірусний ГЛГ, діагностований у допандемічну еру, але через величину пандемії відповідних повідомлень про це стало значно більше. Беручи до уваги наявні докази, можна рекомендувати повну оцінку можливого рівня ГЛГ для дорослих з тяжким COVID-19, в яких розвивається цитопенія принаймні двох клітинних ліній периферичної крові (особливо,

включаючи тромбоцитопенію), гіперферитинемія (особливо дуже високі рівні, тобто більше 2 000 нг/мл) та гіпофібриногенемія, а також у дітей із небезпечним для життя системним COVID-19 (МЗС-Д).

#### Антифосфоліпідний синдром

Як відомо, COVID-19 пов'язаний із коагулопатією та тромбозом, особливо у тяжкохворих пацієнтів. Однак окремі дослідники вказують на відсутність у SARS-CoV-2 суттєвих прокоагулянтних ефектів, натомість пов'язуючи надмірну згортальну активність крові при COVID-19 із системною запальною реакцією. Зазначена автоімунна гіпотеза виникла після того, як була виявлена позитивність вовчакового антикоагулянта у понад 90 % пацієнтів з COVID-19 [15]. З тих пір кількість повідомлень про виявлення антитіл до антифосфоліпідів (аФЛ) швидко зростала. Серед 13 досліджень, які в більшості включали хворих з тяжким ступенем COVID-19, позитивні вовчакові антикоагулянти були зареєстровані у більш ніж половини обстежених. Та, враховуючи загальне використання гепаринів для тромбопрофілактики при COVID-19, не можна виключити їх потенційний вплив на отримані позитивні аналізи [12]. Крім того, вовчакові антикоагулянтні антитіла неоднорідні й виявляються при багатьох інших захворюваннях (включаючи інфекційні), що вказує на недостатню специфічність зазначеного тесту.

Комбіновані дані 56 хворих на COVID-19 у двох дослідженнях [16] ілюструють практично тотожну частоту позитивних аФЛ у пацієнтів із тромбозом і без нього:

- 87 % та 83 % позитивні до будь-яких аФЛ,
- 87 % та 76 % позитивні до вовчакового антикоагулянта,
- 47 % та 44 % позитивні до антикардіоліпінових антитіл,
- 0 % і 22 % позитивні до антитіл проти β2 глікопротеїну-1 (анти-β2GPI).

У ряді досліджень [16] аФЛ перевіряли вдруге через 10-30 днів після першого визначення. Більше ніж у 70 % випадків попередній позитивний результат став негативним.

Крім того, частота подвійної та потрійної позитивності (для вовчакового антикоагулянта, антитіл до аКЛ та/або анти-β2GPI) у пацієнтів із COVID-19 була низькою (24 % та 4 % відповідно). Водночас у хворих з COVID-19 та потрійною позитивністю тромбоз розвивався рідко [16, 17].

Що стосується антикардіоліпінових антитіл (аКЛ), то серед пацієнтів з тяжкою формою COVID-19 позитивні показники ще нижчі. Лише 24 % хворих на COVID-19, включених до двох досліджень [16], мали високі титри аКЛ, але, попри це, у більшості з них тромбоз не розвинувся.

Таким чином, використовуючи гетерогенні підходи, більшість дослідників відкидають значний зв'язок між позитивністю аФЛ та тромбозом у пацієнтів із COVID-19.

Водночас результати, отримані у різних дослідженнях [16, 17], вказують на те, що не можна виключити можливу роль SARS-CoV-2 як пускового механізму АФС.

#### **Системний васкуліт**

Нові дані підтверджують можливий зв'язок між SARS-CoV-2 та системним васкулітом, про що повідомляється у значного відсотка дітей із МЗС-Д, а також, враховуючи збільшення кількості зареєстрованих випадків васкуліту серед дорослих і посмертних описів васкуліту із залученням різних органів [18]. Так, серед 15 хворих на COVID-19 у поєднанні з цими системними захворюваннями органоспецифічне ураження шкіри було встановлено у 9 осіб, центральної нервової системи – у 3, легень – у 2 і травного каналу – в 1 людини. Причому клінічні прояви васкуліту виникали приблизно через 2 тиж після перших симптомів COVID-19. Гістопатологічні дослідження підтвердили васкуліт шкіри (переважно лейкоцитокластичний тип) і тканини кишечника (інфільтрація дрібних і середніх судин).

Повідомлень про SARS-CoV-2-асоційовані васкуліти у дітей, крім тих, що належать до спектру хвороби Кавасакі, небагато. Передусім йдеться про ретикулярний васкуліт [19], ураження шкіри [20] та можливий васкуліт центральної нервової системи [21]. Примітно, що у цих дітей перебіг COVID-19 часто був безсимптомним, результати ПЛР-тестів – негативні, однак діагноз був встановлений на підставі позитивної сероконверсії IgG.

#### **Міозит**

Міалгія була зареєстрована приблизно у 24 % хворих на COVID-19, включених до кількох великих серій досліджень (хоча і з широким діапазоном частоти – від 1 % до 74 %), тоді як частота підвищених рівнів креатинкінази (КК) становить приблизно 11 %. За різними даними, міалгії при COVID-19 можуть бути активними хронічними симптомами в 10-20 % хворих [22]. Лише у двох дослідженнях було оцінено частоту міозиту на рівні 3-11 % серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, тоді як рабдоміоліз діагностували значно рідше – 0,2-1,1 % випадку [23]. У цих дослідженнях міозитне ураження майже у всіх досліджуваних осіб встановлювали клінічно, не вдаючись до використання специфічних для міозиту тестів (електроміографії, візуалізації та гістопатологічних досліджень). Поодинокі повідомлення про пацієнтів з COVID-19 і міозитом та/або рабдоміолізом свідчать про те, що більшість випадків траплялася у дорослих чоловіків із міалгією (у деяких випадках тяжкою), що виникала переважно протягом першого тижня COVID-19. При цьому у більшості випадків рівень КК був вище 10 000 Од/л.

Патогенез імунного ураження м'язів при COVID-19, ймовірно, є багатофакторним і може включати причини, пов'язані з реанімаційними станами, зокрема міопатією критичної хвороби та медикаментозною (стероїдною) міопатією [23]. В інших пацієнтів гіпотетичний прямий вірусний цитоліз або пошкодження, які пов'язують з гіперцитокінемією, можуть бути зумовлені розвитком некротизуючої автоімунної міопатії, особливо у хворих з маніфестацією гострої м'язової слабкості та дуже високими рівнями КК (у тисячах) [24]. Для таких осіб наполегливо рекомендують застосовувати певний діагностичний підхід для встановлення причини міозиту.

#### **Артрит**

Встановлено, що біль у суглобах без помітних ознак їх запалення турбує 36 % хворих на COVID-19 [22]. Наразі достеменно невідомо, чи насправді SARS-CoV-2 може бути причиною артралгій, але необхідно виключити інші ймовірні причини хронічного болю у суглобах, зокрема психологічний стрес, поганий сон, обмеження фізичної активності, інші епідеміологічні та соціально-економічні фактори [25].

На відміну від незапального болю у суглобах, в окремих випадках повідомлялося про розвиток артриту, який уражав переважно чоловіків (їх середній вік становив 54 роки). Йдеться про широкий спектр суглобових форм недуги (симетричний поліартрит, моноартрит, ентезит або псоріатичний артрит), що в основному розвивалася у період пізньої реконвалесценції від COVID-19.

#### **Системні автоімунні захворювання**

Пацієнти з COVID-19 можуть мати кілька проявів системного червоного вовчачка (СЧВ), включаючи цитопенію (лімфопенію, тромбоцитопенію або гемолітичну анемію), артралгію, серозит тощо. Наразі зареєстровано лише один достеменно підтверджений випадок СЧВ, пов'язаного із SARS-CoV-2, який розвинувся у раніше здорової 18-річної жінки [26].

За даними лише одного невеликого дослідження, у майже 25 % хворих (переважно молодих жінок) на COVID-19 був встановлений синдром Шегрена [22].

Про медіастинальну лімфаденопатію повідомляється у 3-5 % пацієнтів із COVID-19, однак лише в одному випадку був підтверджений саркоїдоз [27].

#### **ІМУННІ ОРГАНСПЕЦИФІЧНІ МАНІФЕСТАЦІЇ**

На відміну від зазначених системних уражень, які можуть охоплювати декілька органів, в окремих хворих на COVID-19 виявляються імунопов'язані прояви із залученням одного органа, які можуть імітувати широкий спектр органоспецифічних автоімунних захворювань.

Список клінічних симптомів довгий, включаючи задишку (що свідчить про інтерстиційну хворобу легень



або фіброзуючу пневмонію), біль у грудях (міокардит, плеврит і перикардит), сильний гострий біль у верхній частині живота з нудотою та блювотою (гострий панкреатит) та неврологічні прояви, зокрема сплутаність свідомості, судоми (енцефаліт) або слабкість із порушенням функції сечового міхура (мієліт і синдром Гійєна-Барре – СГБ). Обстеження пацієнтів з COVID-19 має вирішальне значення при підозрі на специфічне для органів імунне захворювання. Особливу увагу слід приділяти почервоначенню очей (кон'юнктивіт та увеїт), жовтяниці (гемолітична анемія), петехіям на шкірі (імунна тромбоцитопенія – ІТП) або болючому червоному запаленню на руках чи ногах (чилбейн) та збільшенню щитоподібної залози (тиреїдит). У діагностиці важливу роль можуть відігравати прості лабораторні дослідження, такі як загальний аналіз крові, біохімічні аналізи (вимірювання рівнів тропоніну, ферментів підшлункової залози, креатинінази, гематурії, протеїнурії, дослідження параметрів гемолізу), а також визначення рівня гормонів щитоподібної залози.

#### Ураження шкіри

Симптоми шкірного ураження можуть виявлятися у 0,2-5,0 % хворих на COVID-19. Зокрема можуть виникати макулопапульозні та уртикарні висипання, ліведодісні чи некротичні ураження, а також остуда [28].

Термін «чилбейн» (іменований ще як «перніоз») описує рідкісний запальний стан, що уражає кінцівки після впливу холоду, що може спричинити болючі або сверблячі еритематозні чи фіолетові ураження [29]. Спочатку був встановлений взаємозв'язок між чилбейнами та COVID-19, оскільки більшість випадків чилбейнів у Південній Європі була зареєстрована під час першого піку пандемії, а також на підставі того, що шкірні ураження з'явилися на початку інфекції у двох третин пацієнтів із симптомами COVID-19. Серед понад 1 300 випадків чилбейнів, включених до вибраних досліджень, явно переважали молоді люди, причому половина з них була дітьми віком до 18 років, а друга половина включала осіб із середнім віком від 22 до 32 років. Однак лише у 6 % з цих зареєстрованих випадків була підтверджена коронавірусна хвороба. Таким чином була встановлена слабка кореляція між чилбейнами та COVID-19. Можна припустити, що спрацьовуванню чилбейнів сприяє епідемічно зумовлена бездіяльність протягом тривалого періоду. Передусім це стосується пацієнтів зі схильністю, тобто тих, у кого в анамнезі був перніоз, синдром Рейно або лікування β-блокатором [30]. Зрозуміло, що для підтвердження причинно-наслідкового зв'язку між SARS-CoV-2 та цими ураженнями шкіри необхідні відповідні гістопатологічні дослідження.

Мультиформна еритема – це запальний дерматоз, який у більшості випадків пов'язаний зі збудниками ін-

фекцій та, рідше, – з медикаментами. Повідомлення про випадки мультиформної еритеми у пацієнтів з COVID-19 виявляють чітко диференційовану вікову залежність. Більшість випадків, про які повідомляли у дітей, була пов'язана з чилбейном або хворобою Кавасаки [31] і мала негативні результати ПЛР на SARS-CoV-2. Водночас використання медикаментів (гідроксихлорохін, часто у поєднанні з азитроміцином, противірусними засобами та/або антибіотиками) було відзначено у всіх зареєстрованих випадках.

Повідомлялося про інші шкірні прояви при COVID-19, пов'язані з імунітетом, включаючи ліведо та/або акроціанотичні ураження [28], ретиформну пурпуру [32], виразки в ротовій порожнині [28], вузлувату еритему [33], періорбітальну еритему [34], генералізовану пустульозну фігурну еритему (майже винятково у пацієнтів, які лікувалися гідроксихлорохіном), еозинофілну реакцію на лікарський засіб із системними симптомами і Sweet-синдром [35].

#### Гематологічні ураження

Лімфопенія є однією з найважливіших особливостей COVID-19 не тільки через її високу частоту (близько половини випадків COVID-19), але й через її прогностичну значущість (це пов'язано з розвитком ГРДС, необхідністю інтенсивної терапії та поганим показником виживання) [36]. Тромбоцитопенія та анемія були зареєстровані у 24 та 59 % випадків COVID-19 відповідно. Цитопенія при COVID-19 у більшості безсимптомна, і лише зрідка повідомляється про симптоматичні аутоімунні випадки, зокрема тромбоцитопенічну пурпуру або гемолітичну анемію.

У пацієнтів з COVID-19 може спостерігатися симптоматична тромбоцитопенія, включаючи імунну тромбоцитопенічну пурпуру (ІТП) та тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру. ІТП, пов'язана з COVID-19, переважно уражає людей старше 50 років (приблизно 75 %) з кількістю тромбоцитів нижче 10 000 на мм<sup>3</sup> (приблизно 80 %). При цьому симптоми ІТП проявляються принаймні через 2 тиж після початку проявів COVID-19 майже в половині випадків. У двох із трьох пацієнтів із тромботичною тромбоцитопенічною пурпурою інфекція COVID-19 була підтверджена сероконверсією специфічних IgG, що свідчить про уповільнену імунну відповідь. Аутоімунна гемолітична анемія (АІГА) (проявляється як теплим, так і холодним гемолізом) також діагностується переважно у людей старше 50 років (приблизно 70 %) із рівнем гемоглобіну нижче 80 г/л (74 %). Симптоми АІГА (головним чином астенія та жовтяниця) з'являються протягом першого/другого тижня COVID-19.

#### Неврологічні прояви

Неврологічні прояви, спричинені SARS-CoV-2, різноманітні й пов'язані з нейроінфекцією, нейротропними

пошкодженнями (включаючи енцефалопатію, енцефаліт і цереброваскулярну патологію) або з нейрозапальними ураженнями (СГБ або гострий мієліт) [37].

Енцефаліт – це запалення паренхіми головного мозку, клінічні докази якого включають плеоцитоз спинномозкової рідини, результати нейровізуалізації або вогнищеві аномалії на електроенцефалограмі. Зафіксовані випадки енцефаліту у пацієнтів з COVID-19 виявляють подібну кількість чоловіків і жінок середнім віком на момент діагностики 55 років. В одній третині випадків неврологічні симптоми маніфестували щонайменше через 2 тиж після початку COVID-19. Хоча кілька випадків були класифіковані як неспецифічний вірусний енцефаліт або менінгоенцефаліт, в інших пацієнтів був діагностований автоімунний енцефаліт, асоційований з автоантитілами до N-метил-D-аспартат-рецепторів, гострий дисемінований енцефаломієліт, гостра некротизуюча енцефалопатія та легкий енцефаліт/енцефалопатія з ураженням селезінки. Патогенез енцефаліту, асоційованого з COVID-19, невідомий, хоча одне дослідження припускає, що у таких хворих можуть розвиватися неврологічні прояви, що мають помітну схожість із енцефалопатією, пов'язаною з клітинними рецепторами антигенів Т, включаючи різні патофізіологічні механізми, зокрема СВЦ, активацію ендотеліоцитів, дисфункцію гематоенцефалічного бар'єра та порушення імунітету [38].

СГБ є типовим постінфекційним розладом, причому більше двох третин пацієнтів повідомляють про симптоми ГРВІ або кишкової інфекції протягом 6 тиж до початку СГБ [39]. Припущення про SARS-CoV-2 як новий потенційний пусковий фактор СГБ дуже правдоподібне, але частота цього синдрому, пов'язаного з COVID-19, невідома. Лише одне велике дослідження оцінює частоту СГБ на рівні приблизно 0,1 % серед хворих на COVID-19 [27]. Наразі 90 % випадків СГБ, пов'язаного із SARS-CoV-2, в основному стосувалися чоловіків віком понад 50 років і були діагностовані принаймні через 2 тиж після появи респіраторних симптомів COVID-19. Клінічна картина та тяжкість СГБ у цих випадках були подібними до таких, що стосуються СГБ без COVID-19. Електродіагностичні методи у більшості випадків вказували на картину демієлінізації (хоча повідомлялося й про інші фенотипні варіанти, такі як синдром Міллера-Фішера та гостру моторну і сенсорну аксональну нейропатію). У сироватці крові та лікворі більшості таких хворих не було антигангліозидних антитіл [40].

Повідомлялося про кілька випадків мієліту у пацієнтів з COVID-19, переважно у чоловіків із двома дискретними віковими піками, один у віці близько 30 років, а другий – 60-70 років. Додаткові повідомлення про інші неврологічні прояви, пов'язані з імунітетом, включають

черепно-мозкові нейропатії та неврити зорового нерва [27], плексопатію або міастенію [41].

#### Ураження легень

Серед досліджень пневмонії COVID-19 на сьогодні мало хто оцінював довгострокову історію ураження легень. Тож спостереження зазвичай стосуються короткого періоду (приблизно 1 міс. після початку симптомів COVID-19). Дослідники повідомляють, що у 54 % реконвалесцентів відзначаються аномальні показники функції легень, а в 40-94 % осіб – суттєві відхилення за даними КТ [41]. Одне невелике дослідження повідомило, що результати тесту легеневої функції через 3 міс. після діагностики COVID-19 залишаються ненормальними у близько 25 % пацієнтів [42], що дозволяє припустити розвиток постпневмонічного інтерстиційного захворювання легень. Деякі дослідження повідомляли про окремі випадки, коли після COVID-19 розвинувся тяжкий двобічний фіброз легень [43]. Через велику кількість пацієнтів, які постраждали від тяжкої пневмонії COVID-19, можна очікувати довготривалі респіраторні ускладнення, які можуть спричинити значну захворюваність населення.

Хоча в декількох патологоанатомічних дослідженнях дифузне пошкодження альвеол трактується як переважна патологічна ознака після перенесеної COVID-19, інші дослідження свідчать на користь фіброзуювальної пневмонії лише у деяких пацієнтів [44]. Пізній розвиток нових респіраторних симптомів і помутніння на рентгенограмі (понад 2 тиж після перших симптомів COVID-19), особливо якщо цих змін не було на попередніх томографічних зрізах, може свідчити про пізній розвиток фіброзуювальної пневмонії, як це іноді стається після перенесеного грипу [45].

Ураження плеври також може бути пов'язане з COVID-19, зокрема її потовщення стається у 27 %, а плевральний випіт – у 5-6 % осіб [27]. У деяких пацієнтів можуть бути симптоми плевриту як початкового прояву COVID-19, а в інших може розвинутися тільки пізній плевральний випіт, якого не було під час первинного обстеження [46].

#### Ураження серцево-судинної системи

При COVID-19 на розвиток пошкодження міокарда вказують ненормальні лабораторні показники, ехографічне дослідження серця, гістологічні дані *in vivo* та посмертно. У близько 40-80 % хворих підвищується рівень тропоніну-I [47]. МРТ серця виявляє ураження міокарда у 78 % таких осіб, а кілька досліджень повідомляють про мононуклеарну та лімфоцитарну інфільтрацію інтерстицію серця з ознаками активної вірусної реплікації [48]. Патомеханізм вірусного міокардиту, асоційованого із SARS-CoV-2, цілком ймовірно зумовлений активною експресією ангіотензинперетворювального

ферменту 2 (АФФ-2) на міоцитах, до якого тропний SARS-CoV-2 [49].

За гістологічною характеристикою гострий міокардит зазвичай класифікують на лімфоцитарний, еозинофільний та гігантськоклітинний, а також на саркоїдну хворобу серця. На сьогодні гострий міокардит, пов'язаний із COVID-19, переважно описується як лімфоцитарний і рідко як еозинофільний [50]. Повідомлення про випадки гострого міокардиту у хворих на COVID-19 показують, що віковий діапазон пацієнтів дуже широкий (від 17 до 79 років), причому частіше хворіють чоловіки, ніж жінки, а основні симптоми (біль у грудному відділі та задишка) проявляються переважно у перші 2 тиж COVID-19.

Дослідження на 100 пацієнтах, оцінене через 2 міс. після підтвердження діагнозу COVID-19, показало, що підвищений рівень високочутливого тропоніну був виявлений у 76 %, а МРТ серця засвідчило ураження міокарда у 78 % осіб. У пацієнтів, які одужали від COVID-19, були нижчі фракції викиду лівого шлуночка і більший об'єм лівого шлуночка. Більше того, у 32 % виявлено пізні контрастування міокарда гадолінієм, а у 22 % – ураження перикарда. Клінічна значимість цих висновків залишається незрозумілою, хоча результати, що демонструють хронічне запалення та дисфункцію лівого шлуночка через кілька місяців після початку COVID-19, можуть вказувати на підвищений ризик розвитку нової серцевої недостатності та інших серцево-судинних ускладнень [51].

Перикардіальний випіт виявляється у близько 5 % хворих на COVID-19. Тампонада серця була зареєстрована в 11 (1 %) з 1 216 пацієнтів [52], причому ця подія в основному діагностується у перші 7-10 днів COVID-19.

#### Ураження нирок

COVID-19 асоціюється із пошкодженням як канальцевого, так і клубочкового шару нирок. Повідомлялося про порушення функції проксимальних канальців, що супроводжувалося протеїнурією, нейтральною аміноацидурією та підвищенням рівня сечової кислоти [53]. Більшість ниркової патології у хворих на COVID-19 належить до спектра подоцитопатій (причому більшість з них класифікується як колапсуючий гломерулонефрит, а деякі – як вогнищевий сегментарний гломерулосклероз чи хвороба мінімальних змін), передусім уражаючи чоловіків африканського походження із генотипом APOL1. Найчастішим типом гломерулонефриту після подоцитопатій є серпоподібний (півмісяцевий), асоційований з аутоантитілами, який у всіх випадках, крім одного, уражав жінок. Також повідомлялося про інші типи гломерулонефриту, включаючи мембранозний та IgA-гломерулонефрит. У деяких пацієнтів гостра хвороба нирок з'явилася більше ніж через 2 тиж після появи симптомів коронавірусної хвороби. Хворі на COVID-19 і гломеру-

лонефрит мають поганий прогноз, оскільки більша частина з них потребувала постійного діалізу.

На нашу думку, тотальний нефронефроз має комплексну етіологію та є поєднаною патологією, пов'язаною як з прямою цитотоксичною дією SARS-CoV-2 при його реплікації в нирковому епітелії, так і з прямою цитотоксичною дією на нефроцити фармакологічних препаратів (найчастіше антибіотиків). Це повністю узгоджується з тим, що нирковий епітелій має мембранні рецептори (у вигляді АФФ-2) до капсидних структур SARS-CoV-2, а, отже, дуже висока вірогідність його реплікації в нирковому епітелії. Крім того, відмітною особливістю патоморфологічної картини нирок при COVID-19 є ушкодження не лише тубулярного, але й клубочкового апарату нефронів. Гострий же тубулонефроз при COVID-19 повністю повторює картину медикаментозного ушкодження нирок при використанні нефротоксичних препаратів.

#### Ендокринні ураження

Ретроспективне дослідження хворих, ушпиталених із SARS-CoV-2-інфекцією, виявило тиреотоксикоз у 20 %, а гіпотиреоз – у 5 % осіб [54], тоді як інше дослідження засвідчило низьку концентрацію тиреотропного гормону у 56 % пацієнтів [55]. На сьогодні усі зареєстровані випадки дисфункції щитоподібної залози, асоційованої з COVID-19, переважно стосуються гіпертиреозу (визначається за низьким рівнем тиреотропного гормону і високим значенням вільного Т4), часто із клінічними ознаками тиреотоксикозу та збільшенням і болючістю щитоподібної залози при фізичних та ультразвукографічних обстеженнях. Випадки із субклінічним гіпотиреозом рідкісні. З патогенетичної точки зору, деякі висновки припускають, що дисфункція щитоподібної залози може бути тимчасовою, пов'язаною з гіперзапальним біологічним сценарієм (що корелює з підвищеними концентраціями ІЛ-6 та тяжкістю інфекції, а аномальні показники унормовуються у реконвалесценції). Ураження надниркових залоз може включати їх гострий інфаркт, крововиливи, мікроінфаркти та, рідко, недостатність надниркових залоз [56].

#### Ураження підшлункової залози

У кількох пацієнтів з COVID-19, які скаржились на болі в животі, а обстеження засвідчувало підвищення концентрацій ферментів підшлункової залози, діагностували гострий панкреатит, найчастіше серед жінок. Порівняно з хворими без COVID-19, у таких пацієнтів виявили тяжчий ступінь гострого панкреатиту, вищу частоту стійкої органної недостатності та гірший рівень виживання. Для пояснення передбачуваного зв'язку між гострим панкреатитом і COVID-19 пропонується кілька патогенетичних гіпотез, включаючи пряме вірусне пошкодження клітин підшлункової залози, ураження ендотелію, ішемічні та/або тромботичні механізми [57].

### Ураження очей

При COVID-19 діагностували деякі запальні очні захворювання, зокрема один випадок двобічного переднього увеїту та кон'юнктивіту, про який повідомлялося у понад 50 дорослих пацієнтів, переважно з країн Азії [58].

### ДОСЛІДЖЕННЯ ПАТОГЕНЕЗУ

Все більше дослідників повідомляють про побічні прояви, пов'язані з надмірною імунною реакцією на SARS-CoV-2, що порушує природну самотолерантність. Це було описано раніше на прикладі інших гострих і хронічних вірусних інфекцій [59]. Імунна розбалансованість притаманна не тільки для тяжкого ступеня COVID-19, але й для реконвалесцентів і, навіть, для безсимптомних пацієнтів. На клінічні особливості, схоже, суттєво впливають вік (прояви чітко диференційовані між дітьми й дорослими), стать (міозит, артрит, СГБ, мієліт і гломерулонефрит переважно реєструються у чоловіків, тоді як тиреоїдит і панкреатит – у жінок), етнічна приналежність [60]. Важливо, що, на відміну від дорослих, діти з COVID-19 переважно генерують IgG-антитіла, специфічні до спайкового білка SARS-CoV-2, орієнтуючись головним чином на S2 субодиночку, але не на нуклеокапсидний білок [61]. Ступінь проявів COVID-19 також дуже широкий – від доброякісних і самообмежувальних до системних синдромів (МЗС-Д або ГЛГ), які можуть потребувати інтенсивної терапії та призводити до смерті. Мультидисциплінарна терапія пацієнтів з COVID-19 є обов'язковою, включаючи експертів з відповідних системних та органоспецифічних аутоімунних захворювань, і завжди повинна дотримуватися цілісного діагностичного підходу через велике різноманіття мультисистемних симптомів, які можуть бути у хворих на COVID-19.

Про патогенез імунозалежних проявів досі відомо мало [62], хоча специфічні реакції імунної системи, мабуть, не відіграють особливої ролі, якщо врахувати, що сироваткових аутоантитіл (одна з основних патогенетичних гіпотез аутоімунних захворювань) у більшості пацієнтів немає. Отже, для позначення таких проявів замість «аутоімунний» коректніше використовувати терміни «пов'язаний з імунітетом» чи «імуноопосередкований».

Важливо, що при SARS-CoV-2-інфекції деякі імунні особливості проявляються в перші 2 тиж від зараження, тоді як інші виникають на пізній постінфекційній стадії або, навіть, у безсимптомних пацієнтів. Цей диференційований часовий розподіл на різних стадіях зараження може бути пов'язаний із залученням різних механізмів, ініційованих загальним етіологічним чинником [63]. Причому деякі особливості пов'язані переважно з ран-

німи імунними реакціями на вірус з подальшими запальними реакціями, що розвиваються після зникнення вірусу.

Імунні прояви COVID-19 слід відрізняти від клінічних сценаріїв з іншою патогенетичною основою. Так, у значної кількості хворих на SARS-CoV-2-пневмонію впродовж кількох тижнів після гострої інфекції зберігаються респіраторні ускладнення, що підтверджено результатами КТ у 40-94 % обстежених [64]. Повідомлялося про хронічне запалення серця та дисфункцію лівого шлуночка через кілька місяців після початку COVID-19, що свідчить про ризик розвитку в таких пацієнтів серцево-судинної недостатності та інших серцево-судинних ускладнень [51].

Іншим клінічним сценарієм, вивчення якого є перспективним, можна вважати тривале збереження гострих симптомів COVID-19 – втоми, болю, ознобу, аносмії, дисгевзії тощо (так званий «довгий COVID») [22, 42]. У деяких пацієнтів також розвивається синдром, який може нагадувати міалгічний енцефаломієліт/синдром хронічної втоми або фіброміалгію [65].

На сьогодні в жодному з досліджень не доведено, що у патогенезі цих симптомів задіяні імунозалежні механізми.

Новизна цих проявів і велика кількість нозологій зараз практично унеможливають досягнення консенсусу щодо діагностики більшості з них. Тож на сьогодні використовують два різні підходи. Першим було запропоновано новий синдром, як це було зроблено з МЗС-Д, щоб виокремити його серед інших відомих захворювань, з якими цей синдром має помітну подібність (наприклад, МЗС-Д – хвороба Кавасакі). Другий – включати SARS-CoV-2 до мультиетіологічного спектра, оскільки хворі на COVID-19 можуть мати особливий клінічний фенотип, але під маскою того ж класичного синдрому (наприклад, ГЛГ, васкуліт, СГБ або гломерулонефрит).

Знання про патогенез COVID-19 досі обмежені, тому залишається більше сумнівів, ніж впевненості. Наприклад, чому імунні реакції впливають лише на деяких людей із COVID-19; чому перебіг хвороби у дітей настільки відрізняється від недуги у дорослих; чому деякі прояви з'являються у фазі гострої інфекції, а інші, – коли інфекція подолана; чому окремі симптоми сильно відрізняються залежно від географії та/або етнічної належності пацієнтів; чому у значній частині хворих зберігається симптоматика через кілька місяців після контакту з вірусом; або чому кількість зареєстрованих синдромів COVID-19, пов'язаних з імунітетом, явно незбалансована, враховуючи, що лише на два з них (МЗС-Д та чилбейн стосуються передусім дітей та молоді) припадає дві третини зареєстрованих випадків?

Не маючи можливості запропонувати правдоподібні етіопатогенетичні пояснення, ми прагнули передусім пробудити зацікавленість наукової спільноти до цієї нової групи проявів і, таким чином, сприяти вивченню механізмів, які могли б уможливити раннє виявлення імунних проявів при COVID-19 та адекватне лікування таких хворих.

### Висновки

1. COVID-19 може викликати системну запальну реакцію із залученням позалегенових органів: мульти-системний запальний синдром у дітей, гемофагоцитарні синдроми, васкуліт, антифосфоліпідний синдром, міозит, артрит, системні прояви червоного вовчака та інші.

2. SARS-CoV-2 здатен індукувати й розвиток органоспецифічних імунних проявів: інтерстиційної хвороби легень; міокардиту, плевриту і перикардиту; гострого панкреатиту; уражень шкіри, нирок, очей; ендокринних і гематологічних розладів; неврологічних порушень, як то енцефаліту, мієліту та синдрому Гійєна-Барре. Ретельне обстеження пацієнтів з COVID-19 має вирішальне значення при підозрі на специфічне для органів імунне захворювання. Особливу увагу слід приділяти почервонінню очей (кон'юнктивіт та увеїт), жовтяниці

(гемолітична анемія), петехіям на шкірі (імунна тромбоцитопенія) або болючому червоному запаленню на руках чи ногах (чилбейн) та збільшенню щитоподібної залози (тиреїдит).

3. Клінічні фенотипні ознаки усіх системних та органоспецифічних імунних проявів дуже різноманітні й залежать від віку, статі та/або етнічної належності хворого. Ступінь імунних розладів при COVID-19 коливається від доброякісних, самообмежувальних форм до системних синдромів, що загрожують життю.

4. При SARS-CoV-2-інфекції деякі імунні особливості проявляються в перші 2 тиж від зараження, тоді як інші виникають на пізній постінфекційній стадії або, навіть, у безсимптомних пацієнтів. Цей диференційований часовий розподіл на різних стадіях зараження може бути пов'язаний із залученням різних механізмів, ініційованих загальним етіологічним чинником. Причому деякі особливості пов'язані переважно з ранніми імунними реакціями на вірус з подальшими запальними змінами, що розвиваються після зникнення збудника.

5. Знання про патогенез COVID-19 досі обмежені, але саме розширення цих відомостей уможливить раннє виявлення імунних проявів при SARS-CoV-2-інфекції та адекватне лікування.

### Література

1. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review / W.J. Wiersinga, A. Rhodes, A.C. Cheng [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 324. – P. 782-793.
2. Rouse B.T. Immunity and immunopathology to viruses: what decides the outcome? / B.T. Rouse, S. Sehrawat // Nat. Rev. Immunol. – 2010. – Vol. 10. – P. 514-526.
3. Ware L.B. Physiological and biological heterogeneity in COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome / L.B. Ware // Lancet Respir. Med. – 2020. – Vol. 8. – P. 1163-1165.
4. Sinha P. Calfee Is a 'Cytokine Storm' relevant to COVID-19? / P. Sinha, M.A. Matthay, C.S. // JAMA Intern. Med. – 2020. – Vol. 180. – P. 1152-1154.
5. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness / O.J. McElvaney, N.L. McEvoy, O.F. McElvaney [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2020. – Vol. 202, N 6. – P. 812-821.
6. Distinct inflammatory profiles distinguish COVID-19 from influenza with limited contributions from cytokine storm / P.A. Mudd, J.C. Crawford, J.S. Turner [et al.] // Science advances. – 2020. – Vol. 6, N 50. – P. eabe3024.
7. Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents / L.R. Feldstein, E.B. Rose, S.M. Horwitz [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 383, N 4. – P. 334-346.
8. Predicting coronary artery aneurysms in Kawasaki disease at a North American Center: an assessment of baseline z scores / M.B.F. Son, K. Gauvreau, S. Kim [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2017. – Vol. 6, N 6. – P. e005378.

9. PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 / E. Whittaker, A. Bamford, J. Kenny [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 324, N 3. – P. 259-269.
10. Yeung R.S. Is multisystem inflammatory syndrome in children on the Kawasaki syndrome spectrum? / R.S. Yeung, P.J. Ferguson // J. Clin. Invest. – 2020. – Vol. 130. – P. 5681-5684.
11. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19 / C.R. Consiglio, N. Cotugno, F. Sardu [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 183, N 4. – P. 968-981.
12. Tang N. Response to 'Lupus anticoagulant is frequent in patients with COVID-19' (JTH-2020-00483) / N. Tang // J. Thromb. Haemost. – 2020. – Vol. 18. – P. 2065-2066.
13. The HScore for secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, calculated without a marrow biopsy, is consistently low in patients with COVID-19 / Loscocco, G.G., Malandrino, D., Barchiesi, S. [et al.] // International Journal of Laboratory Hematology. – 2020. – Vol. 42, N 6. – P. e270-e273.
14. Leverenz D.L. Is the HScore useful in COVID-19? / D.L. Leverenz, T.K. Tarrant // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. e83.
15. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with COVID-19 / L. Bowles, S. Platton, N. Yartey [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 383, N 3. – P. 288-290.
16. Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: a relevant observation? / K.M.J. Devreese, E.A. Linskens, D. Benoit [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2020. – Vol. 18. – P. 2191-2201.

17. Are antiphospholipid antibodies associated with thrombotic complications in critically ill COVID-19 patients? / V. Siguret, S. Voicu, M. Neuwirth [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2020. – Vol. 195. – P. 74-76.
18. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans / S.E. Fox, A. Akmatbekov, J.L. Harbert [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2020. – Vol. 8, N 7. – P. 681-686.
19. Concurrent chilblains and retinal vasculitis in a child with COVID-19 / L. Quintana-Castanedo, M. Feito-Rodríguez, C. Fernández-Alcalde [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2020. – Vol. 34, N 12. – P. e764-e766.
20. Varrassi Images in practice: painful cutaneous vasculitis in a SARS-CoV-2 IgG-positive child / A. Papa, A.M. Salzano, M.T., G. Di Dato // *Pain Ther*. – 2020. – Vol. 9. – P. 805-807.
21. Pediatric inflammatory multisystem syndrome with central nervous system involvement and hypocomplementemia following SARS-COV-2 infection / T. Regev, M. Antebi, D. Eytan [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2020. – Vol. 39(8). – P. e206-e207.
22. Carfi A. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 / A. Carfi, R. Bernabei, F. Landi // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324. – P. 603-605.
23. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry / C.M. Romero-Sánchez, I. Díaz-Maroto, E. Fernández-Díaz [et al.] // *Neurology*. – 2020. – Vol. 95, N 8. – P. e1060-e1070.
24. Guillain-Barré syndrome: the first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: more to come with myositis in the offing / M.C. Dalakas // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm*. – 2020. – Vol. 7. – P. e781.
25. Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic / D.J. Clauw, W. Häuser, S.P. Cohen, M.-A. Fitzcharles // *Pain*. – 2020. – Vol. 161. – P. 1694-1697.
26. Concomitant new diagnosis of systemic lupus erythematosus and COVID-19 with possible antiphospholipid syndrome. Just a coincidence? A case report and review of intertwining pathophysiology / E. Mantovani Cardoso, J. Hundal, D. Feterman, J. Magaldi // *Clin. Rheumatol*. – 2020. – Vol. 39. – P. 2811-2815.
27. Sarcoid-like reaction in a patient recovering from coronavirus disease 19 pneumonia / S. Behbahani, J.O. Baltz, R. Droms [et al.] // *JAAD Case Reports*. – 2020. – Vol. 6, N 9. – P. 915.
28. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases / C. Galván Casas, A.C.H.G. Catala, G. Carretero Hernández [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2020. – Vol. 183, N 1. – P. 71-77.
29. Crowson A.N. Idiopathic perniosis and its mimics: a clinical and histological study of 38 cases / A.N. Crowson, C.M. Magro // *Hum. Pathol*. – 1997. – Vol. 28. – P. 478-484.
30. Evaluation of chilblains as a manifestation of the COVID-19 pandemic / A. Herman, C. Peeters, A. Verroken [et al.] // *JAMA dermatology*. – 2020. – Vol. 156, N 9. – P. 998-1003.
31. Reply to: "Characterization of acute acro-ischemic lesions in non-hospitalized patients: a case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak" / G. Ruggiero, F. Arcangeli, T. Lotti [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2020. – Vol. 83, N 3. – P. e237-e239.
32. Retiform purpura as a dermatological sign of coronavirus disease 2019 (COVID-19) coagulopathy / X. Bosch-Amate, P. Giavedoni, S. Podlipnik [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2020. – Vol. 34, N 10. – P. e548-e549.
33. Atypical erythema nodosum in a patient with COVID-19 pneumonia / L. Ordieres-Ortega, N. Toledo-Samaniego, A. Parra-Virto [et al.] // *Dermatologic Therapy*. – 2020.
34. Kalner S. Periorbital erythema as a presenting sign of COVID-19 / S. Kalner, I.J. Vergilis // *JAAD Case Reports*. – 2020. – Vol. 6. – P. 996-998.
35. Coronavirus 19 presenting with atypical Sweet's syndrome / B. Taşkın, S. Vural, E. Altuğ [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2020. – Vol. 34, N 10. – P. e534-e535.
36. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study / L. Tan, Q. Wang, D. Zhang [et al.] // *Signal transduction and targeted therapy*. – 2020. – Vol. 5, N 1. – P. 1-3.
37. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients / Y. Yachou, A. El Idrissi, V. Belapasov, S. Ait Benali // *Neurol. Sci*. – 2020. – Vol. 41. – P. 2657-2669.
38. Cytokine release syndrome-associated encephalopathy in patients with COVID-19 / P. Perrin, N. Collongues, S. Baloglu [et al.] // *European journal of neurology*. – 2021. – Vol. 28, N 1. – P. 248-258.
39. Willison H.J. Guillain-Barré syndrome / H.J. Willison, B.C. Jacobs, P.A. van Doorn // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388. – P. 717-727.
40. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases / S. Abu-Rumeileh, A. Abdelhak, M. Foschi [et al.] // *J. Neurol*. – 2021. – Vol. 268. – P. 1133-1170.
41. Myasthenia Gravis associated with SARS-CoV-2 infection / D.A. Restivo, D. Centonze, A. Alesina, R. Marchese-Ragona // *Ann. Intern. Med*. – 2020. – Vol. 173. – P. 1027-1028.
42. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery / Y.M. Zhao, Y.M. Shang, W.B. Song [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2020. – Vol. 25. – P. 100463.
43. Rapid onset honeycombing fibrosis in spontaneously breathing patient with COVID-19 / M. Combet, A. Pavot, L. Savale [et al.] // *Eur. Respir. J*. – 2020. – Vol. 56. – P. 2001808.
44. Late histopathologic characteristics of critically ill COVID-19 patients: Different phenotypes without evidence of invasive aspergillosis, a case series / A.W. Flikweert, M.J. Grootenboers, D.C. Yick [et al.] // *Journal of critical care*. – 2020. – Vol. 59. – P. 149-155.
45. Glucocorticoid treatment of suspected organizing pneumonia after H7N9 infection: a case report / H. Liu, J. Li, M. Chen, J. Su // *Medicine*. – 2019. – Vol. 98. – P. e16839.
46. Oleynick C. Symptoms of Pleurisy as the initial presentation of COVID-19 / C. Oleynick // *Am. J. Case Rep*. – 2020. – Vol. 21. – P. e925775.
47. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection / A. Lala, K.W. Johnson, J.L. Januzzi [et al.] // *Journal of the American college of cardiology*. – 2020. – Vol. 76, N 5. – P. 533-546.
48. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases / D. Lindner, A. Fitzek, H. Bräuninger [et al.] // *JAMA cardiology*. – 2020. – Vol. 5, N 11. – P. 1281-1285.
49. Myocyte-Specific Upregulation of ACE2 in Cardiovascular Disease: Implications for SARS-CoV-2-Mediated Myocarditis / N.R. Tucker, M. Chaffin, K.C. Bedi Jr [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142, N 7. – P. 708-710.
50. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions / C. Tschöpe, E. Ammirati, B. Bozkurt [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2020. – P. 1-25.
51. Yancy C.W. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and the heart-is heart failure the next chapter? / C.W. Yancy, G.C. Fonarow // *JAMA Cardiol*. – 2020. – Vol. 5. – P. 1216-1217.
52. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19 / M.R. Dweck, A. Bularga, R.T. Hahn [et al.] // *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. – 2020. – Vol. 21, N 9. – P. 949-958.

53. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule / A. Werion, L. Belkhir, M. Perrot [et al.] // *Kidney international*. – 2020. – Vol. 98, N 5. – P. 1296-1307.

54. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study / A. Lania, M.T. Sandri, M. Cellini [et al.] // *European journal of endocrinology*. – 2020. – Vol. 183, N 4. – P. 381-387.

55. Chen M. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: a retrospective study / M. Chen, W. Zhou, W. Xu // *Thyroid*. – 2021. – Vol. 31. – P. 8-11.

56. Adrenal insufficiency in coronavirus disease 2019: a case report / M. Heidarpour, M. Vakhshoori, S. Abbasi [et al.] // *J. Med. Case Rep*. – 2020. – Vol. 14. – P. 134.

57. De-Madaria E. COVID-19 and acute pancreatitis: examining the causality / E. de-Madaria, G. Capurso // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. – 2021. – Vol. 18. – P. 3-4.

58. Ozturker Z.K. Conjunctivitis as sole symptom of COVID-19: a case report and review of literature / Z.K. Ozturker // *Eur. J. Ophthalmol*. – 2021. – Vol. 93. – P. 139-140.

59. Viruses and autoimmunity: a review on the potential interaction and molecular mechanisms / M.K. Smatti, F.S. Cyprian, G.K. Nasrallah [et al.] // *Viruses*. – 2019. – Vol. 11, N 8. – P. 762.

60. Pulling at the heart: COVID-19, race/ethnicity and ongoing disparities / P. Chin-Hong, K.M. Alexander, N. Haynes, M.A. Albert // *Nat. Rev. Cardiol*. – 2020. – Vol. 17. – P. 533-535.

61. Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum / S.P. Weisberg, T.J. Connors, Y. Zhu [et al.] // *Nature immunology*. – 2021. – Vol. 22, N 1. – P. 25-31.

62. Cavounidis A. Multisystem inflammatory syndrome in children: getting to the heart of the matter / A. Cavounidis, J. Alderson, M. Quastel // *Nat. Rev. Immunol*. – 2020. – Vol. 20. – P. 520.

63. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2 / C. Diorio, S.E. Henrickson, L.A. Vella [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2020. – Vol. 130, N 11.

64. Early CT features and temporal lung changes in COVID-19 pneumonia in Wuhan, China / Q. Hu, H. Guan, Z. Sun [et al.] // *European journal of radiology*. – 2020. – Vol. 128. – P. 109017.

65. Williams F.M.K. COVID-19 and chronic fatigue / F.M.K. Williams, N., Muirhead, C. Pariante // *BMJ*. – 2020. – Vol. 370. – P. m2922.

## References

1. Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J. & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*, 324, 782-793.

2. Rouse, B. T. & Sehrawat, S. (2010). Immunity and immunopathology to viruses: what decides the outcome? *Nat. Rev. Immunol.*, 10, 514-526.

3. Ware, L. B. (2020). Physiological and biological heterogeneity in COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.*, 8, 1163-1165.

4. Sinha, P., Matthay, M. A. & Calfee, C. S. (2020). Is a 'Cytokine Storm' relevant to COVID-19? *JAMA Intern. Med.*, 180, 1152-1154.

5. McElvaney, O. J., McEvoy, N. L., McElvaney, O. F., Carroll, T. P., Murphy, M. P., Dunlea, D. M., ... & McElvaney, N. G. (2020). Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 202(6), 812-821.

6. Mudd, P. A., Crawford, J. C., Turner, J. S., Souquette, A., Reynolds, D., Bender, D., ... & Ellebedy, A. H. (2020). Distinct inflammatory profiles distinguish COVID-19 from influenza with limited contributions from cytokine storm. *Science advances*, 6(50), eabe3024.

7. Feldstein, L. R., Rose, E. B., Horwitz, S. M., Collins, J. P., Newhams, M. M., Son, M. B. F., ... & Randolph, A. G. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents. *New England Journal of Medicine*, 383(4), 334-346.

8. Son, M. B. F., Gauvreau, K., Kim, S., Tang, A., Dedeoglu, F., Fulton, D. R., ... & Newburger, J. W. (2017). Predicting coronary artery aneurysms in Kawasaki disease at a North American Center: an assessment of baseline z scores. *Journal of the American Heart Association*, 6(6), e005378.

9. Whittaker, E., Bamford, A., Kenny, J., Kaforou, M., Jones, C. E., Shah, P., ... & Levin, M. (2020). PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical characteristics of 58 children with

a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*, 324(3), 259-269.

10. Yeung, R. S. & Ferguson, P. J. (2020). Is multisystem inflammatory syndrome in children on the Kawasaki syndrome spectrum? *J. Clin. Invest.*, 130, 5681-5684

11. Consiglio, C. R., Cotugno, N., Sardh, F., Pou, C., Amodio, D., Rodriguez, L., ... & CACTUS Study Team. (2020). The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell*, 183(4), 968-981.

12. Tang, N. (2020). Response to 'Lupus anticoagulant is frequent in patients with COVID-19' (JTH-2020-00483). *J. Thromb. Haemost.*, 18, 2065-2066

13. Loscocco, G. G., Malandrino, D., Barchiesi, S., Berni, A., Poggese, L., Guglielmelli, P., & Vannucchi, A. M. (2020). The HScore for secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, calculated without a marrow biopsy, is consistently low in patients with COVID-19. *International Journal of Laboratory Hematology*, 42(6), e270-e273.

14. Leverenz, D. L. & Tarrant, T. K. (2020). Is the HScore useful in COVID-19? *Lancet* 395, e83.

15. Bowles, L., Platton, S., Yartey, N., Dave, M., Lee, K., Hart, D. P., ... & MacCallum, P. (2020). Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with COVID-19. *New England Journal of Medicine*, 383(3), 288-290.

16. Devreese, K. M. J., Linskens, E. A., Benoit, D. & Peperstraete, H. (2020). Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: a relevant observation? *J. Thromb. Haemost.*, 18, 2191-2201.

17. Siguret, V., Voicu, S., Neuwirth, M., Delrue, M., Gayat, E., Stéphanian, A., & Mégarbane, B. (2020). Are antiphospholipid antibodies associated with thrombotic complications in critically ill COVID-19 patients?. *Thrombosis Research*, 195, 74-76.

18. Fox, S. E., Akmatbekov, A., Harbert, J. L., Li, G., Brown, J. Q., & Vander Heide, R. S. (2020). Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(7), 681-686.

19. Quintana-Castanedo, L., Feito-Rodríguez, M., Fernández-Alcalde, C., Granados-Fernández, M., Montero-Vega, D., Mayor-Ibarguren, A., & de Lucas-Laguna, R. (2020). Concurrent chilblains and retinal vasculitis in a child with COVID-19. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(12), e764-e766.
20. Papa, A., Salzano, A. M., Di Dato, M. T. & Varrassi, G. (2020). Images in practice: painful cutaneous vasculitis in a SARS-CoV-2 IgG-positive child. *Pain Ther.* 9, 805-807.
21. Regev, T., Antebi, M., Eytan, D., Shachor-Meyouhas, Y., Ilivitzki, A., Aviel, Y. B., & Ben-Ari, J. (2020). Pediatric inflammatory multisystem syndrome with central nervous system involvement and hypocomplementemia following SARS-COV-2 infection. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 39(8), e206-e207.
22. Carfi, A., Bernabei, R. & Landi, F. (2020). Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 324, 603-605.
23. Romero-Sánchez, C. M., Díaz-Maroto, I., Fernández-Díaz, E., Sánchez-Larsen, Á., Layos-Romero, A., García-García, J., ... & Segura, T. (2020). Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOV registry. *Neurology*, 95(8), e1060-e1070.
24. Dalakas, M. C. (2020). Guillain-Barré syndrome: the first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: more to come with myositis in the offing. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, 7, e781.
25. Clauw, D. J., Häuser, W., Cohen, S. P. & Fitzcharles, M.-A. (2020). Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain*, 161, 1694-1697.
26. Mantovani Cardoso, E., Hundal, J., Feterman, D. & Magaldi, J. (2020). Concomitant new diagnosis of systemic lupus erythematosus and COVID-19 with possible antiphospholipid syndrome. Just a coincidence? A case report and review of intertwining pathophysiology. *Clin. Rheumatol.*, 39, 2811-2815.
27. Behbahani, S., Baltz, J. O., Droms, R., Deng, A. C., Amano, S. U., Levin, N. A., ... & Wiss, K. (2020). Sarcoid-like reaction in a patient recovering from coronavirus disease 19 pneumonia. *JAAD Case Reports*, 6(9), 915.
28. Galván Casas, C., Catala, A. C. H. G., Carretero Hernández, G., Rodríguez-Jiménez, P., Fernández-Nieto, D., Rodríguez-Villa Lario, A., ... & García-Doval, I. (2020). Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *British Journal of Dermatology*, 183(1), 71-77.
29. Crowson, A. N. & Magro, C. M. (1997). Idiopathic perniosis and its mimics: a clinical and histological study of 38 cases. *Hum. Pathol.* 28, 478-484.
30. Herman, A., Peeters, C., Verroken, A., Tromme, I., Tennstedt, D., Marot, L., ... & Baeck, M. (2020). Evaluation of chilblains as a manifestation of the COVID-19 pandemic. *JAMA dermatology*, 156(9), 998-1003.
31. Ruggiero, G., Arcangeli, F., Lotti, T., Ametrano, O., Ruggiero, C., Cucchiara, S., & Oliva, S. (2020). Reply to: "Characterization of acute acro-ischemic lesions in non-hospitalized patients: a case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak". *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(3), e237-e239.
32. Bosch-Amate, X., Giavedoni, P., Podlipnik, S., Andreu-Febrer, C., Sanz-Beltran, J., Garcia-Herrera, A., ... & Mascaró, J. M. (2020). Retiform purpura as a dermatological sign of coronavirus disease 2019 (COVID-19) coagulopathy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(10), e548-e549.
33. Ordieres-Ortega, L., Toledo-Samaniego, N., Parra-Virto, A., Fernández-Carracedo, E., Lavilla-Olleros, C., & Demelo-Rodríguez, P. (2020). Atypical erythema nodosum in a patient with COVID-19 pneumonia. *Dermatologic Therapy*.
34. Kalner, S. & Vergilis, I. J. (2020). Periorbital erythema as a presenting sign of COVID-19. *JAAD Case Reports*, 6, 996-998.
35. Taşkın, B., Vural, S., Altuğ, E., Demirkesen, C., Kocatürk, E., Çelebi, İ., ... & Alper, S. (2020). Coronavirus 19 presenting with atypical Sweet's syndrome. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(10), e534-e535.
36. Tan, L., Wang, Q., Zhang, D., Ding, J., Huang, Q., Tang, Y. Q., ... & Miao, H. (2020). Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 1-3.
37. Yachou, Y., El Idrissi, A., Belapasov, V. & Ait Benali, S. (2020). Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol. Sci.*, 41, 2657-2669.
38. Perrin, P., Collongues, N., Baloglu, S., Bedo, D., Bassand, X., Lavaux, T., ... & Caillard, S. (2021). Cytokine release syndrome-associated encephalopathy in patients with COVID-19. *European journal of neurology*, 28(1), 248-258.
39. Willison, H. J., Jacobs, B. C. & van Doorn, P. A. (2016). Guillain-Barré syndrome. *Lancet*, 388, 717-727.
40. Abu-Rumeileh, S., Abdelhak, A., Foschi, M., Tumani, H. & Otto, M. (2021). Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J. Neurol.*, 268, 1133-1170.
41. Restivo, D. A., Centonze, D., Alesina, A. & Marchese-Ragona, R. (2020). Myasthenia Gravis associated with SARS-CoV-2 infection. *Ann. Intern. Med.*, 173, 1027-1028.
42. Zhao, Y. M., Shang, Y. M., Song, W. B., Li, Q. Q., Xie, H., Xu, Q. F., ... & Xu, A. G. (2020). Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*, 25, 100463.
43. Combet, M., Pavot, A., Savale, L., Humbert, M. & Monnet, X. (2020). Rapid onset honeycombing fibrosis in spontaneously breathing patient with COVID-19. *Eur. Respir. J.*, 56, 2001808.
44. Flikweert, A. W., Grootenboers, M. J., Yick, D. C., du Mée, A. W., van der Meer, N. J., Rettig, T. C., & Kant, M. K. (2020). Late histopathologic characteristics of critically ill COVID-19 patients: Different phenotypes without evidence of invasive aspergillosis, a case series. *Journal of critical care*, 59, 149-155.
45. Liu, H., Li, J., Chen, M. & Su, J. (2019). Glucocorticoid treatment of suspected organizing pneumonia after H7N9 infection: a case report. *Medicine*, 98, e16839.
46. Oleynick, C. (2020). Symptoms of Pleurisy as the initial presentation of COVID-19. *Am. J. Case Rep.*, 21, e925775.
47. Lala, A., Johnson, K. W., Januzzi, J. L., Russak, A. J., Paranjpe, I., Richter, F., ... & Mount Sinai COVID Informatics Center. (2020). Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *Journal of the American college of cardiology*, 76(5), 533-546.
48. Lindner, D., Fitzek, A., Bräuninger, H., Aleshcheva, G., Edler, C., Meissner, K., ... & Westermann, D. (2020). Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA cardiology*, 5(11), 1281-1285.
49. Tucker, N. R., Chaffin, M., Bedi Jr, K. C., Papangeli, I., Akkad, A. D., Arduini, A., ... & Ellinor, P. T. (2020). Myocyte-Specific Upregulation of ACE2 in Cardiovascular Disease: Implications for SARS-CoV-2-Mediated Myocarditis. *Circulation*, 142(7), 708-710.
50. Tschöpe, C., Ammirati, E., Bozkurt, B., Caforio, A. L., Cooper, L. T., Felix, S. B., ... & Van Linthout, S. (2020). Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nature Reviews Cardiology*, 1-25.
51. Yancy, C. W. & Fonarow, G. C. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and the heart-is heart failure the next chapter? *JAMA Cardiol.*, 5, 1216-1217.
52. Dweck, M. R., Bularga, A., Hahn, R. T., Bing, R., Lee, K. K., Chapman, A. R., ... & Haugaa, K. (2020). Global evaluation of



echocardiography in patients with COVID-19. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 21(9), 949-958.

53. Werion, A., Belkhir, L., Perrot, M., Schmit, G., Aydin, S., Chen, Z., ... & Vancraeynest, D. (2020). SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney international*, 98(5), 1296-1307.

54. Lania, A., Sandri, M. T., Cellini, M., Mirani, M., Lavezzi, E., & Mazziotti, G. (2020). Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *European journal of endocrinology*, 183(4), 381-387.

55. Chen, M., Zhou, W. & Xu, W. (2021). Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: a retrospective study. *Thyroid*, 31, 8-11.

56. Heidarpour, M., Vakhshoori, M., Abbasi, S., Shafie, D. & Rezaei, N. (2020). Adrenal insufficiency in coronavirus disease 2019: a case report. *J. Med. Case Rep.*, 14, 134.

57. de-Madaria, E. & Capurso, G. (2021). COVID-19 and acute pancreatitis: examining the causality. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 18, 3-4.

58. Ozturker, Z. K. (2021). Conjunctivitis as sole symptom of COVID-19: a case report and review of literature. *Eur. J. Ophthalmol.*, 93, 139-140.

59. Smatti, M. K., Cyprian, F. S., Nasrallah, G. K., Al Thani, A. A., Almishal, R. O., & Yassine, H. M. (2019). Viruses and autoimmunity:

a review on the potential interaction and molecular mechanisms. *Viruses*, 11(8), 762.

60. Chin-Hong, P., Alexander, K. M., Haynes, N. & Albert, M. A. (2020). Pulling at the heart: COVID-19, race/ethnicity and ongoing disparities. *Nat. Rev. Cardiol.*, 17, 533-535.

61. Weisberg, S. P., Connors, T. J., Zhu, Y., Baldwin, M. R., Lin, W. H., Wontakal, S., ... & Farber, D. L. (2021). Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum. *Nature immunology*, 22(1), 25-31.

62. Cavounidis, A., Alderson, J. & Quastel, M. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children: getting to the heart of the matter. *Nat. Rev. Immunol.*, 20, 520.

63. Diorio, C., Henrickson, S. E., Vella, L. A., McNerney, K. O., Chase, J., Burudpakdee, C., ... & Bassiri, H. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *The Journal of clinical investigation*, 130(11).

64. Hu, Q., Guan, H., Sun, Z., Huang, L., Chen, C., Ai, T., ... & Xia, L. (2020). Early CT features and temporal lung changes in COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *European journal of radiology*, 128, 109017.

65. Williams, F. M. K., Muirhead, N. & Pariante, C. (2020). COVID-19 and chronic fatigue. *BMJ*, 370, m2922.

## FEATURES OF IMMUNO-DEPENDENT MANIFESTATIONS AT COVID-19

V.S. Kopcha

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

**SUMMARY.** Today, immune manifestations in patients with COVID-19 are generally accepted. There are about 3,000 cases in the literature involving more than 70 different systemic and organ-specific SARS-CoV-2-associated disorders. Although inflammation caused by SARS-CoV-2 is predominantly focused on the respiratory system, some patients may develop an abnormal inflammatory response involving extrapulmonary tissue. The symptoms associated with this over-immune response are very varied and may resemble some autoimmune or inflammatory diseases. Moreover, clinical phenotypic traits are probably due primarily to the age, sex and ethnicity of the patient. The degree of these changes is also very diverse – from benign and self-limiting to life-threatening systemic syndromes. So far, the pathogenesis of these manifestations is extremely poorly understood. However, some are known to occur within the first 2 weeks of SARS-CoV-2 infection, while others occur in the late post-infection stage or even in asymptomatic patients. Because the body of evidence consists mainly of a series of cases and uncontrolled studies, diagnostic and therapeutic

decisions are often based on little experience and expert opinion. Additional research is needed to learn about the mechanisms of development of these manifestations and to apply the acquired knowledge to enable early diagnosis and optimal therapy.

**Key words:** COVID-19, immune disorders, systemic and organ-specific manifestations.

### Відомості про автора:

Копча Василь Степанович – д. мед. н., професор кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського; e-mail: kopcha@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9499-3733>

### Information about the author:

Kopcha V.S. – MD, Professor of the Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Diseases Department, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: kopcha@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9499-3733>

Конфлікт інтересів: немає.

Author has no conflict of interest to declare.

Отримано 26.04.2021 р.

© Колектив авторів, 2021  
 УДК 616.98-036-07-08:578.834.11  
 DOI 10.11603/1681-2727.2021.2.12160

А.М. Нагорна<sup>1</sup>, Д.В. Варивончик<sup>2</sup>, Л.В. Харчук<sup>3</sup>, Н.В. Медведовська<sup>4</sup>, І.Г. Кононова<sup>5</sup>,  
 В.А. Гвоздецький<sup>6</sup>

## ОРГАНІЗАЦІЯ РОЗСЛІДУВАННЯ ТА МЕДИКО-СТАТИСТИЧНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ ГОСТРОГО ПРОФЕСІЙНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ COVID-19 У ПРАЦІВНИКІВ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ (ПЕРШИЙ РІК ПАНДЕМІЇ: 2020-2021)

<sup>1</sup>Національна академія медичних наук України, <sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, <sup>3</sup>Державна служба України з питань праці, <sup>4</sup>Національна академія медичних наук України, <sup>5</sup>ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України», <sup>6</sup>ДУ «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва НАМН України»

У 2020 р. проблема зараження коронавірусом людини (2019-nCoV/SARS-CoV-2) стала актуальною у всьому світі. 11.03.2020 р. ВООЗ оголосила пандемію SARS-CoV-2. За один рік пандемії у світі (станом на 12.03.2021 р.) зареєстровано 120,1 млн випадків зараження SARS-CoV-2, з яких внаслідок COVID-19 померли 2,7 млн осіб. В Україні зареєстровано – 1,451 млн інфікованих SARS-CoV-2 (в т.ч. 68,3 тис. працівників галузі охорони здоров'я (ГОЗ)); з яких внаслідок COVID-19 померли 28,1 тис. осіб (в т.ч. працівників ГОЗ – 612 осіб). На сьогодні однією з найважливіших науково-практичних проблем залишається оцінка ризиків і профілактика цієї гострої професійної патології.

**Матеріали і методи.** Використані офіційні статистичні дані МОЗ України щодо нормативного регулювання епідемічного розслідування COVID-19, організації розслідування COVID-19 у сфері охорони здоров'я, у сфері охорони праці, обліку випадків захворювання на COVID-19. Отримані та проаналізовані статистичні дані захворюваності на COVID-19 (за інформацією територіальних підрозділів Фонду соціального страхування України, Державної служби України з питань праці) за 2020 р. – березень 2021 р. Використовувались загальноприйняті статистичні методи дослідження для характеристики даних, отриманих для суцільної вибірки в Україні.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Проаналізовані нормативно-правові акти процедури розслідування випадків гострого професійного захворювання на COVID-19, а саме Наказ МОЗ України від 25.02.2020 № 521 «Про внесення зміни до Переліку

особливо небезпечних, небезпечних інфекційних та паразитарних хвороб людини і носійства збудників цих хвороб, Інструкція № 374 «Про застосування переліку професійних захворювань», затвердженої спільним наказом МОЗ, Національної Академії медичних наук України, Мінпраці від 29.12.2000 р. № 374/68/33», Наказ МОЗ України від 15.07.2020 № 1604 щодо Переліку посад медичних та інших працівників, що безпосередньо зайняті у ліквідації епідемії та здійсненні заходів із запобігання поширенню гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, та лікування пацієнтів із випадками гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2», Постанова КМУ від 13.05.2020 № 394 розділ V Переліку професійних захворювань, затвердженого постановою КМУ від 08.11.2000 № 1662, доповнено гострою респіраторною хворобою COVID-19, спричиненою коронавірусом SARS-CoV-2, яка стосується тільки роботи «медичних та інших працівників, що безпосередньо зайняті у ліквідації епідемії та здійсненні заходів із запобігання поширенню гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, та лікування пацієнтів із випадками гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2». Визначені медико-статистичні закономірності інфікування SARS-CoV-2 та захворювання на COVID-19 працівників галузі охорони здоров'я. Кількість повідомлень про випадки інфікування SARS-CoV-2 на робочому місці (підозра на гостре професійне захворювання), що надійшли до Держпраці України (12.03.2021 р.), становила – 43 130 працівників,

в т.ч. випадків смертей від COVID-19 – 522. Загалом повнота надходження повідомлень про гостре професійне захворювання становила (відносно зареєстрованих випадків інфікування ПОЗ): для інфікування SARS-CoV-2/захворювання на COVID-19 – 63,5 (4,8-219,3) %; випадків смерті від COVID-19 – 85,6 (36,4-450,0) %. Коливання рівнів захворюваності на COVID-19 значно відрізняються по областях, причини потребують ретельнішого аналізу, вони багатопланові, але виявлені закономірності можуть слугувати певною основою для ухвалення управлінських рішень щодо обліку, реєстрації, профілактики і лікування цієї патології.

**Висновки.** Кількість хворих на гостре професійне захворювання COVID-19 постійно збільшується, має хвилеподібний характер, відповідно до загального перебігу епідемії в популяції населення України. Кумулятивний ризик інфікування SARS-CoV-2 працівниками галузі охорони здоров'я вищий в 2,5 рази, ніж серед загального населення, а смерті від COVID-19 – в 1,1 разу.

Домінуючі причини інфікування SARS-CoV-2 працівників галузі охорони здоров'я: надання медичної допомоги хворим на COVID-19 зі здійсненням інтвенційних процедур (46,3 %); наявні організаційні недоліки в забезпеченні інфекційного контролю в ЗОЗ (33,7 %); психологічні причини, які обумовлені роботою працівників в екстремальних умовах надання стаціонарної допомоги хворим на COVID-19 («червона зона») (14,0 %); технічні (4,5 %); техногенні, природні, екологічні та соціальні (1,4 %).

Нормативне регулювання встановлення гострого професійного захворювання на COVID-19 регламентовано тільки для працівників галузі охорони здоров'я і потребує розповсюдження його й на інші види економічної діяльності в Україні (працівники освіти, соціальної допомоги тощо).

Є суттєві організаційні та ресурсні (кадрові) недоліки: з надання повідомлень до Держпраці України щодо підозри гострого професійного захворювання на COVID-19 та смерті від нього; щодо об'єктивної статистичної реєстрації випадків захворювання працівників галузі охорони здоров'я на COVID-19; щодо своєчасного та повного розслідування зв'язку захворювання (смерті) з умовами праці тощо.

Подальші дослідження будуть спрямовані на удосконалення системи оцінки ризиків та забезпечення роботи працівників галузі охорони здоров'я, в умовах епідемії SARS-CoV-2/COVID-19 в Україні.

**Ключові слова:** гостре професійне захворювання, COVID-19, галузь охорони здоров'я, причини інфікування SARS-CoV-2.

Проблема зараження коронавірусом людини (2019-nCoV/SARS-CoV-2) стала актуальною у всьому світі, коли у 31.12.2019 р. в м. Ухань (КНР) були зафіксовані перші 27 випадків пневмонії невідомого походження, про що було повідомлено ВООЗ [1].

22.01.2020 р. відбулось засідання Міжнародного комітету ВООЗ з питань надзвичайних ситуацій у сфері охорони здоров'я, внаслідок якого експертами не було оголошено надзвичайну ситуацію в галузі міжнародної охорони здоров'я. 30.01.2020 р. відбулось чергове засідання Комітету, після якого Генеральний директор ВООЗ Тедрос Адан Гебрейєсус оголосив надзвичайну ситуацію в галузі міжнародної охорони здоров'я, спричинену спалахом нової коронавірусної інфекції (2019-nCoV). ВООЗ запропонувала ввести до Міжнародних медико-санітарних правил (ММСП) (2005 р.) попередню назву хвороби – гостра респіраторна хвороба, що спричинена коронавірусом (2019-nCoV) [2].

11.02.2020 р. Міжнародний комітет з таксономії вірусів ухвалив офіційну назву збудника – SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 / тяжкий гострий респіраторний синдром коронавірус 2) та назву захворювання, що він спричиняє – COVID-19 (COroNa Virus Disease) [3].

11.03.2020 р. ВООЗ оголосила пандемію SARS-CoV-2 [4]. А відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 11 березня 2020 р. № 211 «Про запобігання поширенню на території України гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2» на території України введено карантин, який діє і до теперішнього часу (березень 2021 р.).

20.04.2020 р. ВООЗ терміново додала зміни до Міжнародної статистичної класифікації хвороб Десятого перегляду (МКХ-10) для медико-статистичного обліку та реєстрації випадків COVID-19 у розділ «Коди для екстреного використання»: U07.1 (COVID-19, вірус ідентифіковано); U07.2 (COVID-19, вірус не ідентифіковано); U08 (раніше перенесений COVID-19); U09 (стан після перенесеного COVID-19); U11 (мультисистемний запальний синдром, пов'язаний із COVID-19) та інші [5, 6].

За один рік пандемії у світі (станом на 12.03.2021 р.) зареєстровано 120,1 млн випадків зараження SARS-CoV-2, з яких внаслідок COVID-19 померли 2,7 млн осіб [7]. В Україні (без тимчасово окупованих територій) зареєстровано інфікованих SARS-CoV-2 – 1,451 млн осіб (в т.ч. 68,3 тис. працівників ГОЗ); з яких внаслідок COVID-19 померли 28,1 тис. осіб (в т.ч. працівників ГОЗ – 612 осіб) [8].

Останнім часом з'явилися публікації, що висвітлюють різні наукові та практичні аспекти професійного інфікування SARS-CoV-2/COVID-19 [9, 10], однак проблема оцінки ризиків і профілактики цієї гострої професійної

патології залишається однією з найвагоміших науково-практичних проблем сьогодення, що визначило актуальність цього дослідження.

Мета роботи – удосконалити організацію розслідування та медико-статистичний моніторинг за захворюваннями на гостре професійне захворювання COVID-19 серед працівників галузі охорони здоров'я в Україні.

### Матеріали і методи

Використані офіційні статистичні дані МОЗ України щодо нормативного регулювання епідемічного розслідування COVID-19, організації розслідування COVID-19 у сфері охорони здоров'я, у сфері охорони праці, обліку випадків захворювання на COVID-19.

Отримані та проаналізовані статистичні дані щодо захворюваності на COVID-19 (за інформацією територіальних підрозділів Фонду соціального страхування України, Держпраці України) за період березень 2020 р. – березень 2021 р.

Використовувалися загальноприйняті статистичні методи дослідження для характеристики даних, отриманих при суцільній вибірці в Україні.

### Результати досліджень та їх обговорення

**Процедура розслідування випадків гострого професійного захворювання на COVID-19.** Відповідно до наказу МОЗ України від 25.02.2020 № 521 «Про внесення змін до Переліку особливо небезпечних, небезпечних інфекційних та паразитарних хвороб людини і носійства збудників цих хвороб, а також згідно з Інструкцією № 374 «Про застосування переліку професійних захворювань», затвердженої спільним наказом МОЗ, Національної Академії медичних наук України, Мінпраці від 29.12.2000 р. № 374/68/33» гостра респіраторна хвороба COVID-19, спричинена коронавірусом SARS-CoV-2, визнана особливо небезпечною хворобою. Згідно з цими документами, відповідно до додатку 3 до Гігієнічної класифікації праці за показниками шкідливості та небезпеки факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу, затвердженої наказом МОЗ України від 08.04.2014 № 248, умови праці медичних працівників за біологічним фактором належать до 4 класу небезпеки.

Перелік посад медичних та інших працівників, що безпосередньо зайняті у ліквідації епідемії та здійсненні заходів із запобігання поширенню гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, та лікування пацієнтів із випадками гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2», затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 15.07.2020 № 1604. Постановою КМУ від 13.05.2020 № 394, розділ V Пере-

ліку професійних захворювань, затвердженого постановою КМУ від 08.11.2000 № 1662, доповнено гострою респіраторною хворобою COVID-19, спричиненою коронавірусом SARS-CoV-2, яка стосується тільки роботи «медичних та інших працівників, що безпосередньо зайняті у ліквідації епідемії та здійсненні заходів із запобігання поширенню гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, та лікування пацієнтів із випадками гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2».

Випадки інфікування SARS-CoV-2 можуть бути професійним захворюванням для таких категорій працівників:

- медичні та інші працівники, що виконують професійні обов'язки в умовах підвищеного ризику зараження збудниками інфекційних хвороб;
- працівники, які надають медичну допомогу хворим на інфекційні захворювання;
- працівники, які проводять роботу з живими збудниками та в осередках інфекційних хвороб, а також здійснюють дезінфекційні заходи тощо.

У період карантину загрозу інфікування SARS-CoV-2 мають як працівники закладів охорони здоров'я, які безпосередньо контактують із зараженими пацієнтами, їх біологічними рідинами, так і працівники інших установ, організацій та підприємств, які можуть мати контакт із носіями або хворими в інкубаційному періоді. Під час карантинних заходів такого ризику зазнають насамперед працівники транспорту (громадський транспорт, залізничний, повітряний, водний тощо), аптек, торговельної мережі, що реалізує харчові продукти, працівники АЗС, а також працівники МВС, прикордонники та інші.

Отже, лабораторно підтверджені випадки інфікування SARS-CoV-2 медичних та інших працівників, які пов'язані з виконанням професійних обов'язків в умовах підвищеного ризику зараження (надання медичної допомоги хворим на інфекційні хвороби, роботи з живими збудниками та в осередках інфекційних хвороб, дезінфекційні заходи тощо), розслідуються як випадки гострого професійного захворювання відповідно до вимог Порядку.

У разі встановлення лабораторно підтвердженого (ПЛР) випадку інфікування SARS-CoV-2 медичного працівника заклад охорони здоров'я, відповідно до пункту 6 Порядку, зобов'язаний невідкладно передати з використанням засобів зв'язку (факс, телефонограма, електронна пошта) та протягом доби на паперовому носії екстрене повідомлення про звернення потерпілого з посиланням на нещасний випадок та/або гостре професійне захворювання (отруєння) на виробництві (у разі можливості з висновком про ступінь тяжкості травм) за формою згідно з додатком 1 до Порядку:

- підприємству (установі, організації), де працює потерпілий або на якому він виконував роботу;
- територіальному органу Держпраці за місцем настання нещасного випадку та/або гострого професійного захворювання (отруєння);
- робочому органу виконавчої дирекції Фонду соціального страхування за місцем настання нещасного випадку.

У разі отримання інформації про нещасний випадок та/або гостре професійне захворювання (отруєння), а саме, інфікування на COVID-19 медичного працівника, від безпосереднього керівника робіт, повідомлення від закладу охорони здоров'я, заяви потерпілого, членів його сім'ї чи уповноваженої ним особи тощо роботодавець зобов'язаний протягом двох годин повідомити вищезазначеним підприємствам (установам, організаціям), з використанням засобів зв'язку та не пізніше наступного робочого дня надати на паперовому носії повідомлення згідно з додатком 2 до Порядку (пункт 8 Порядку).

Якщо нещасний випадок та/або гостре професійне захворювання (отруєння) підлягають спеціальному розслідуванню відповідно до пункту 10 цього Порядку, повідомлення про нещасний випадок додатково надсилається:

- місцевій держадміністрації або органу місцевого самоврядування (у разі відсутності уповноваженого органу чи наглядової ради підприємства);
- органу галузевої профспілки вищого рівня, а у разі його відсутності – територіальному профоб'єднанню;
- органу поліції (у разі настання нещасного випадку та/або гострого професійного захворювання (отруєння), що призвели до тяжких (у тому числі з можливою інвалідністю потерпілого) чи смертельних наслідків, смерті працівника під час виконання ним трудових (посадових) обов'язків).

На підприємстві (в установі, організації) створюється комісія з розслідування нещасних випадків та/або гострих професійних захворювань (отруєнь), що не підлягають спеціальному розслідуванню.

Комісія утворюється наказом роботодавця не пізніше наступного робочого дня після отримання інформації про нещасний випадок та/або гостре професійне захворювання (отруєння) від безпосереднього керівника робіт, повідомлення від закладу охорони здоров'я, заяви потерпілого, членів його сім'ї чи уповноваженої ним особи (пункт 12 Порядку).

Держпраці та/або її територіальним органом утворюється комісія із спеціального розслідування.

Комісія (спеціальна комісія) зобов'язана, зокрема, за результатами розслідування гострого професійного

захворювання (отруєння), пов'язаного з виробництвом, крім Акту за формою Н-1, скласти картку обліку професійного захворювання (отруєння) за формою П-5 (далі – картка за формою П-5) згідно з додатком 22 до Порядку, передати не пізніше наступного робочого дня після підписання актів за формою Н-1 матеріали розслідування та примірники таких актів керівнику підприємства (установи, організації) або органу, що утворив комісію (спеціальну комісію), для їх розгляду та затвердження (пункт 33 Порядку).

Протягом трьох робочих днів після формування матеріалів розслідування, роботодавець повинен надіслати їх адресатам, зазначеним в пункті 47 Порядку.

Акт за формою Н-1 надається роботодавцем потерпілому, членам його сім'ї чи уповноваженій ними особі.

Об січня 2021 р. спрощено процедуру розслідування випадків смерті медичних працівників внаслідок інфікування гострою респіраторною хворобою COVID-19, спричиненою коронавірусом SARS-CoV-2.

Постановою Кабінету Міністрів України від 05.01.2021 № 1 «Деякі питання розслідування випадків смерті окремих категорій медичних працівників», що набрала чинності 06.01.2021, зокрема внесені зміни до Порядку розслідування та обліку нещасних випадків, професійних захворювань та аварій на виробництві, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17.04.2019 № 337.

Зазначеними змінами визначено процедуру розслідування випадків смерті медичних працівників державних і комунальних закладів охорони здоров'я, що надають первинну, екстрену, а також в стаціонарних умовах вторинну (спеціалізовану) і третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу пацієнтам з гострою респіраторною хворобою COVID-19, спричиненою коронавірусом SARS-CoV-2.

Абзацом другим пункту 1411 Порядку встановлено, що перелік державних і комунальних закладів охорони здоров'я, що надають первинну, екстрену, а також в стаціонарних умовах вторинну (спеціалізовану) і третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу пацієнтам з гострою респіраторною хворобою COVID-19, спричиненою коронавірусом SARS-CoV-2, а також медичних працівників таких закладів визначається керівником робіт з ліквідації наслідків надзвичайної ситуації медико-біологічного характеру державного рівня, пов'язаної із поширенням COVID-19 Розпорядженням керівника робіт з ліквідації наслідків надзвичайної ситуації медико-біологічного характеру державного рівня, пов'язаної із поширенням коронавірусної хвороби COVID-19 від 14.01.2021 № 1, затверджено Перелік закладів охорони здоров'я.

### Медико-статистичні закономірності інфікування SARS-CoV-2 та захворювання на COVID-19 працівників галузі охорони здоров'я

За даними Національної служби здоров'я України (НСЗУ), станом на 12.03.2021 р. в Україні SARS-CoV-2 інфікувалось понад 1,471 млн осіб (в т. ч. 67,5 тис. працівників ГОЗ; 4,8 % від усіх інфікованих). Найбільша кумулятивна кількість інфікованих працівників ГОЗ зареєстрована в м. Києві (9,3 % до всіх), Київській (7,6 %), Запорізькій (6,2 %), Хмельницькій (5,5 %), Черкаській (5,3 %), Львівській (5,1 %) областях (табл. 1).

Абсолютна кількість смертей від COVID-19 – 28,6 тис. осіб (летальність – 1,9 %), в т. ч. працівників ГОЗ – 610 осіб (летальність 0,9 %). Найбільша кумулятивна кількість померлих працівників ГОЗ зареєстрована в Львівській (8,2 %), Київській (8,0 %), Харківській (8,0 %) областях, м. Києві (6,2 %), Дніпропетровській (6,1 %), Донецькій (5,6 %), Івано-Франківській (5,6 %), Одеській (5,4 %) та Чернівецькій (5,4 %) областях (табл. 1).

Ми визначили, що в когорті працівників ГОЗ України відносний кумулятивний ризик (RR) становив: інфікування SARS-CoV-2 – 2,49 (95 % CI 95 %: 2,47 – 2,51,  $p < 0,0001$ ); смерті від COVID-19 – 1,12 (CI 95 % CI: 1,03 – 1,20;  $p < 0,007$ ).

Кількість повідомлень про випадки інфікування SARS-CoV-2 на робочому місці (підозра на гостре професійне захворювання), що надійшли до Держпраці України (12.03.2021 р.), становила 43 130 працівників, в т.ч. випадки смертей від COVID-19 – 522. Загалом повнота надходження повідомлень про гостре професійне захворювання становила (відносно зареєстрованих випадків інфікування ПОЗ): для інфікування SARS-CoV-2/захворювання на COVID-19 – 63,5 (4,8 – 219,3) %; випадків смерті від COVID-19 – 85,6 (36,4 – 450,0) % (табл. 1).

Необхідно зазначити, що відбувається надмірне надходження повідомлень про гостре професійне захворювання (>100 % від кількості інфікованих працівників ГОЗ) в Чернігівській (захв. – 450,0 %; смерт. – 219,3 %), Дніпропетровській (смерт. – 179,6 %), Херсонській (захв. – 260,0 %; смерт. – 163,3 %), Миколаївській (захв. – 123,5 %), Черкаській (захв. – 116,7 %), Львівській (захв. – 114,0 %; смерт. – 141,9 %) та Полтавській (захв. – 105,9 %, смерт. – 117,5 %) областях (табл. 1). Результатом спеціального експертного розслідування встановлено, що причинами зазначеного є: (1) розбіжності між адміністративною територією знаходження закладу охорони здоров'я, де працюють працівники, та місцем їх постійного проживання, де встановлено захворювання на COVID-19; (2) заниження офіційної статистичної реєстрації випадків COVID-19, як категорії «медичний працівник»; (3) невідповідності між датами офіційної

реєстрації позитивного результату на SARS-CoV-2 та клінічного встановлення захворювання (смерті) на COVID-19 та інші.

При цьому найбільш важливим є приховування випадків гострого професійного захворювання на COVID-19. Найгірша ситуація спостерігається в Луганській (захв. – 4,8 %), Івано-Франківській (захв. – 14,9 %; смерт. – 47,1 %), Рівненській (захв. – 26,1 %), Одеській (захв. – 27,4 %; смерт. – 36,4 %), Чернівецькій (захв. – 32,2 %), Вінницькій (захв. – 35,9 %), Волинській (захв. – 37,3 %), Сумській (захв. – 37,9 %), Київській (захв. – 39,3 %), Запорізькій (захв. – 43,2 %), Хмельницькій (захв. – 43,6 %), Донецькій (захв. – 47,8 %) областях (табл. 1).

За перший рік епідемії SARS-CoV-2/COVID-19 було завершено 17 192 комісійних розслідування з приводу підозри на гостре професійне захворювання серед працівників ГОЗ, 39,9 (11,6 – 92,6) % від усіх випадків надходження повідомлення до Держпраці України. Висока частка завершених комісійних експертиз спостерігається лише в Івано-Франківській області (92,6 %), в інших областях України вона ледве досягає відмітки 60-70 %. Найгірша ситуація склалася в: Запорізькій обл. (11,6 %), м. Києві (13,6 %), Кіровоградській (15,7 %), Закарпатській (16,8 %), Миколаївській (22,1 %), Херсонській (30,7 %), Чернігівській (32,6 %), Одеській (34,8 %), Черкаській (36,2 %) областях (табл. 2). Результатами спеціальної експертної оцінки зазначене зумовлено: (1) відсутністю достатньої кількості лікарів-епідеміологів для здійснення епідеміологічного розслідування кожного випадку захворювання; (2) відсутністю лікарів-профпатологів для отримання консультативного висновку щодо зв'язку захворювання з умовами праці; (3) тривалим захворюванням працівників ГОЗ, що відтермінує початок розслідування тощо.

У всіх закінчених випадках розслідування, встановлення гострого професійного захворювання COVID-19 становить 26,0 (1,9 – 86,5) %. Найчастіше зв'язок захворювання на COVID-19 з умовами праці встановлюється працівникам ГОЗ в Івано-Франківській області (86,5 %), у більшості інших областей України вона коливається на рівні 25-65 %. Найнижчі показники встановлення гострого професійного захворювання реєструються в Полтавській (1,9 %), Сумській (7,1 %), Тернопільській (11,7 %), Дніпропетровській (11,9 %), Миколаївській (12,6 %), Львівській (12,7 %), Донецькій (14,1 %), Закарпатській (15,3 %), Житомирській (19,0 %), Волинській (20,7 %), Вінницькій (22,4 %), Луганській (23,5 %) областях (табл. 2).

У випадку смерті працівника ГОЗ внаслідок COVID-19 було завершено 359 спеціальних комісійних розслідувань – 68,8 (33,3 – 100,0) % від всіх випадків надходження повідомлення до Держпраці України.

Кількість випадків захворювання та повідомлень про гостре професійне захворювання працівників галузі охорони здоров'я (дані Держпраці України, 12.03.2021 р.)

Назва території (область)	Інфіковано SARS-CoV-2/ захворіло на COVID-19			Смерть від COVID-19		
	Всього випадків	Кількість випадків, стосовно яких надійшли повідомлення до ТУ Держпраці	%	Всього випадків	Кількість випадків, стосовно яких надійшли повідомлення до ТУ Держпраці	%
Всього	67 879	43 130	63,5	610	522	85,6
Вінницька	3 110	1 116	35,9	16	14	87,5
Волинська	2 871	1 072	37,3	21	17	81,0
Дніпропетровська	1 876	3 370	179,6	37	34	91,9
Донецька	2 076	993	47,8	34	20	58,8
Житомирська	2 387	2 155	90,3	18	18	100,0
Закарпатська	3 058	2 408	78,7	24	22	91,7
Запорізька	4 199	1 814	43,2	24	22	91,7
Івано-Франківська	2 796	417	14,9	34	16	47,1
Київ (м.)	6 338	4 647	73,3	38	32	84,2
Київська	5 143	2 023	39,3	49	32	65,3
Кіровоградська	1 024	862	84,2	18	14	77,8
Луганська	1 113	53	4,8	11	10	90,9
Львівська	3 433	4 871	141,9	50	57	114,0
Миколаївська	1 670	1 618	96,9	17	21	123,5
Одеська	3 039	833	27,4	33	12	36,4
Полтавська	1 735	2 038	117,5	17	18	105,9
Рівненська	2 988	781	26,1	9	9	100,0
Сумська	2 646	1 004	37,9	14	9	64,3
Тернопільська	3 200	2 136	66,8	18	18	100,0
Харківська	1 605	867	54,0	49	35	71,4
Херсонська	447	730	163,3	5	13	260,0
Хмельницька	3 722	1 622	43,6	19	17	89,5
Черкаська	3 622	2 621	72,4	18	21	116,7
Чернівецька	2 786	897	32,2	33	23	69,7
Чернігівська	995	2 182	219,3	4	18	450,0

Висока частка завершених спеціальних комісійних експертиз випадків смерті спостерігається в Київській (90,6 %), Львівській (93,0 %), Полтавській (94,4 %) та Сумській (100,0 %) областях. Найгірша ситуація спостерігається в Тернопільській (33,3 %), Херсонській (38,5 %), Миколаївській (42,9 %), Житомирській (44,4 %), Чернігівській (44,4 %) областях (табл. 3).

У всіх закінчених випадках спеціального комісійного розслідування встановлення смерті внаслідок гострого професійного захворювання COVID-19 становить 31,2 (0,0 – 88,9) %. Найчастіше зв'язок смерті внаслідок захворювання на COVID-19 з умовами праці встановлюється працівникам ГОЗ у Вінницькій (70,0 %) та Одеській (88,9 %) областях. Жодного випадку смерті внаслідок

Таблиця 2

Показники розслідування випадків гострого професійного захворювання COVID-19 серед працівників галузі охорони здоров'я (дані Держпраці України, 12.03.2021 р.)

Назва території (область)	Кількість випадків, стосовно яких надійшли повідомлення до Держпраці	Кількість завершених розслідувань		Встановлено гостре професійне захворювання COVID-19	
		абс. к-ть	%	абс. к-ть	%
Всього	43 130	17 192	39,9	4 476	26,0
Вінницька	1 116	455	40,8	102	22,4
Волинська	1 072	716	66,8	148	20,7
Дніпропетровська	3 370	1 468	43,6	174	11,9
Донецька	993	610	61,4	86	14,1
Житомирська	2 155	886	41,1	168	19,0
Закарпатська	2 408	405	16,8	62	15,3
Запорізька	1 814	211	11,6	74	35,1
Івано-Франківська	417	386	92,6	334	86,5
Київ	4 647	630	13,6	295	46,8
Київська	2 023	1 002	49,5	438	43,7
Кіровоградська	862	135	15,7	61	45,2
Луганська	53	34	64,2	8	23,5
Львівська	4 871	2 531	52,0	321	12,7
Миколаївська	1 618	357	22,1	45	12,6
Одеська	833	290	34,8	159	54,8
Полтавська	2 038	825	40,5	16	1,9
Рівненська	781	343	43,9	169	49,3
Сумська	1 004	448	44,6	32	7,1
Тернопільська	2 136	1 414	66,2	165	11,7
Харківська	867	529	61,0	346	65,4
Херсонська	730	224	30,7	95	42,4
Хмельницька	1 622	1 088	67,1	415	38,1
Черкаська	2 621	949	36,2	303	31,9
Чернівецька	897	545	60,8	281	51,6
Чернігівська	2 182	711	32,6	179	25,2

гострого професійного захворювання COVID-19 не визначено в Кіровоградській обл. (з 14 повідомлень, при закінченні 7 розслідувань) та в Рівненській обл. (з 9 повідомлень, при закінченні 7 розслідувань). Також найнижчі показники встановлення смерті від гострого професійного захворювання COVID-19 реєструються в Харківській (5,3 %), Полтавській (5,9 %), Луганській (14,3 %), Донецькій (16,7 %), Дніпропетровській (17,4 %) областях (табл. 3).

За результатами проведених розслідувань визначено, що причинами виникнення серед працівників ГОЗ гострого професійного захворювання COVID-19 є:

1. *Інші причини (46,3 %)*, в т.ч. надання медичної допомоги хворим на COVID-19 з проведенням інтервенційних процедур з високим ризиком інфікування SARS-CoV-2 (інтубація трахеї, забір бронхо-альвеолярного лаважу, здійснення штучної вентиляції легень, розтин померлих від COVID-19, лабораторні дослідження біологічних матеріалів від хворих на COVID-19 тощо) (100,0 %).

2. *Організаційні причини (в забезпеченні всіх рівнів інфекційного контролю в ЗОЗ) (33,7 %)*, в т.ч.: невикористання засобів індивідуального захисту, за їх наявності (33,6 %), незабезпеченість засобами індивіду-



Показники розслідування випадків смертей внаслідок гострого професійного захворювання COVID-19 серед працівників галузі охорони здоров'я (дані Держпраці України, 12.03.2021 р.)

Назва території (область)	Кількість випадків, стосовно яких надійшли повідомлення до Держпраці	Кількість завершених розслідувань		Встановлено смерть внаслідок гострого професійного захворювання COVID-19	
		абс. к-ть	%	абс. к-ть	%
Всього	522	359	68,8	112	31,2
Вінницька	14	10	71,4	7	70,0
Волинська	17	13	76,5	3	23,1
Дніпропетровська	34	23	67,6	4	17,4
Донецька	20	12	60,0	2	16,7
Житомирська	18	8	44,4	2	25,0
Закарпатська	22	15	68,2	7	46,7
Запорізька	22	12	54,5	3	25,0
Івано-Франківська	16	11	68,8	6	54,5
Київ	32	23	71,9	8	34,8
Київська	32	29	90,6	13	44,8
Кіровоградська	14	7	50,0	0	0,0
Луганська	10	7	70,0	1	14,3
Львівська	57	53	93,0	15	28,3
Миколаївська	21	9	42,9	4	44,4
Одеська	12	9	75,0	8	88,9
Полтавська	18	17	94,4	1	5,9
Рівненська	9	7	77,8	0	0,0
Сумська	9	9	100,0	3	33,3
Тернопільська	18	6	33,3	2	33,3
Харківська	35	19	54,3	1	5,3
Херсонська	13	5	38,5	1	20,0
Хмельницька	17	14	82,4	7	50,0
Черкаська	21	15	71,4	5	33,3
Чернівецька	23	18	78,3	7	38,9
Чернігівська	18	8	44,4	2	25,0

ального захисту (10,5 %), порушення санітарно-епідеміологічного режиму в ЗОЗ (8,3 %), виконання робіт з відключеними або несправними засобами колективного захисту системами сигналізації вентиляції, освітлення чи їх відсутність тощо (3,6 %), відсутність або неякісне проведення інструктажу з охорони праці (3,2 %), недосконалість інструкцій з охорони праці або їх відсутність (1,9 %), незастосування засобів колективного захисту, у разі їх наявності (0,4 %) та інші (38,5 %). До організаційних причин виникнення COVID-19 можна також віднести: незабезпеченість засобами індивідуального за-

хисту; виконання робіт з відбору біологічного матеріалу без захисних окулярів або щитка для обличчя та ізоляційного (захисного) халата; недоліки під час навчання безпечного проведення робіт – допуск працівника до виконання нової для нього роботи (відбір біологічного матеріалу) без проходження навчання, перевірки знань і первинного інструктажу з питань охорони праці; невиконання вимог інструкцій з охорони праці тощо.

3. *Психофізіологічні причини (14,0 %)*, в т. ч. робота в екстремальних умовах надання стаціонарної допомоги хворим на COVID-19 («червона зона»), що викли-

кають втому на робочому місці та зниження пильності працівників ГОЗ.

4. *Технічні причини* (4,5 %), в т. ч.: невідповідність засобів колективного та індивідуального захисту встановленим вимогам та їх недостатність (в т. ч. невідповідність ЗОЗ вимогам для прийому інфекційних хворих з діагнозом COVID-19 (78,3 %), інші (21,7 %).

5. *Техногенні, природні, екологічні та соціальні причини* (1,4 %), в т. ч.: несвоєчасне виявлення та ізоляція джерела збудника інфекції, висока концентрація SARS-CoV-2 в інфекційних відділеннях ЗОЗ, викид небезпечних біологічних речовин тощо (100,0 %) (табл. 4).

Таблиця 4

Розподіл кількості потерпілих від нещасних випадків, за даними актів Н-1/П, пов'язаних з виробництвом за найбільш травмонебезпечними причинами настання гострих професійних захворювань COVID-19 за 2020 р.

№ з/п	Причина настання нещасного випадку	Кількість складених актів		У відсотках до загальної кількості	
		всього	в т. ч. смертельно	всього	в т. ч. смертельно
<b>Всього по Україні</b>		<b>3 054</b>	<b>66</b>	<b>100,0</b>	<b>2,2</b>
<b>1. Організаційні причини</b>		<b>1 030</b>	<b>30</b>	<b>33,7</b>	<b>1,0</b>
<b>В тому числі:</b>					
1.1	Інші організаційні причини	393	5	<b>12,9</b>	<b>0,2</b>
1.2	Невиконання вимог інструкцій з охорони праці	324	6	<b>10,6</b>	<b>0,2</b>
1.3	Невикористання засобів індивідуального захисту за їх наявності	155	10	<b>5,1</b>	<b>0,3</b>
1.4	Незабезпеченість засобами індивідуального захисту	64	8	<b>2,1</b>	<b>0,3</b>
<b>2. Психофізіологічні причини</b>		<b>429</b>	<b>11</b>	<b>14,1</b>	<b>0,4</b>
<b>В тому числі:</b>					
2.1	Інші психофізіологічні причини	288	2	<b>9,4</b>	<b>0,1</b>
<b>3. Технічні причини</b>		<b>138</b>	<b>4</b>	<b>4,5</b>	<b>0,1</b>
<b>В тому числі:</b>					
3.1	Невідповідність засобів колективного та індивідуального захисту встановленим вимогам та їх недостатність	108	0	<b>3,5</b>	<b>0,0</b>
<b>4. Техногенні, природні, екологічні та соціальні причини</b>		<b>43</b>	<b>1</b>	<b>1,4</b>	<b>0,03</b>
<b>В тому числі:</b>					
4.1	Викид небезпечних хімічних, радіоактивних, біологічних речовин	43	1	<b>1,4</b>	<b>0,03</b>
<b>5. Інші причини</b>		<b>1 414</b>	<b>20</b>	<b>46,3</b>	<b>0,7</b>

### Висновки

1. Кількість хворих на гостре професійне захворювання COVID-19 постійно збільшується, має хвилеподібний характер, відповідно до загального перебігу епідемії в популяції населення України. Кумулятивний ризик інфікування SARS-CoV-2 працівниками галузі охорони здоров'я вищий в 2,5 рази, ніж серед загального населення, а смерті від COVID-19 – в 1,1 разу.

2. Домінуючі причини інфікування SARS-CoV-2 працівників галузі охорони здоров'я: надання медичної допомоги хворим на COVID-19 зі здійсненням інтервенційних процедур (46,3 %); наявні організаційні недоліки в забезпеченні інфекційного контролю в ЗОЗ (33,7 %); психофізіологічні причини, які обумовлені роботою працівників в екстремальних умовах надання стаціонарної допомоги хворим на COVID-19 («червона зона»)

(14,0 %); технічні (4,5 %); техногенні, природні, екологічні та соціальні (1,4 %).

3. Нормативне регулювання встановлення гострого професійного захворювання на COVID-19 регламентовано тільки для працівників галузі охорони здоров'я і потребує розповсюдження його й на інші види економічної діяльності в Україні (працівники освіти, соціальної допомоги тощо).

4. Є суттєві організаційні та ресурсні (кадрові) недоліки: з надання повідомлень до Держпраці України щодо

підозри гострого професійного захворювання на COVID-19 та смерті від нього; щодо об'єктивної статистичної реєстрації випадків захворювання працівників галузі охорони здоров'я на COVID-19; щодо своєчасного та повного розслідування зв'язку захворювання (смерті) з умовами праці тощо.

5. Подальші дослідження будуть спрямовані на удосконалення системи оцінки ризиків та забезпечення роботи працівників галузі охорони здоров'я, в умовах епідемії SARS-CoV-2/COVID-19 в Україні.

### Література

1. Parry J. Pneumonia in China: lack of information raises concerns among Hong Kong health workers / J. Parry // *BMJ*. – 2020. – Vol. 368. DOI:10.1136/bmj.m56.
2. COVID-19 pandemic // Wikipedia. – 2021. URL : <https://cutt.ly/nxgsQhR>.
3. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it / WHO Country & Technical Guidance – Coronavirus disease (COVID-19). – 2020. URL : <https://cutt.ly/zxgeQa2>.
4. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 / WHO. – 11 March 2020. URL : <https://cutt.ly/Rxggg3W>.
5. (2020). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision* / WHO. – 2020. URL: <https://cutt.ly/bxgiUM3>.

6. Международные методические рекомендации по удостоверению и кодированию COVID-19 в качестве причины смерти. Основаны на международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ) / ВОЗ. – 20 апреля 2020. URL: <https://cutt.ly/Xxgjxdk>.
7. WHO (2021). *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard* / WHO. – 2021. URL : <https://covid19.who.int>.
8. Оперативний моніторинг ситуації довкола COVID-19 / Національна служба здоров'я України. – 2021. URL: <https://cutt.ly/DxgzRMY>.
9. Кризис COVID-19 и сектор здравоохранения / МОТ. – 2020. URL: <https://cutt.ly/ojUFNDY>
10. Нормы МОТ и COVID-19 (коронавирус) / МОТ. – 2020. URL: <https://cutt.ly/fjUGdAf>

### References

1. Parry, J. (2020). "Pneumonia in China: lack of information raises concerns among Hong Kong health workers", *BMJ*, 368. DOI:10.1136/bmj.m56.
2. Wikipedia. (2021). COVID-19 pandemic. Retrieved from: <https://cutt.ly/nxgsQhR>.
3. (2020). *Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it*. WHO Country & Technical Guidance – Coronavirus disease (COVID-19). Retrieved from: <https://cutt.ly/zxgeQa2>.
4. (2020). *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March. 2020*. WHO. Retrieved from: <https://cutt.ly/Rxggg3W>.
5. (2020). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision*. WHO. Retrieved from: <https://cutt.ly/bxgiUM3>.

6. (2020). *International guidelines for the identification and coding of COVID-19 as a cause of death. Based on the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) on April 20, 2020*. WHO. Retrieved from: <https://cutt.ly/Xxgjxdk>.
7. (2021). *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. WHO. Retrieved from: <https://covid19.who.int>.
8. (2021). National Health Service of Ukraine. Operational monitoring of the situation around COVID-19. Retrieved from: <https://cutt.ly/DxgzRMY>.
9. (2020). *COVID-19 crisis and the health sector*. ILO. Retrieved from: <https://cutt.ly/ojUFNDY>.
10. (2020). *ILO standards and COVID-19 (Coronavirus)*. ILO. Retrieved from: <https://cutt.ly/fjUGdAf>.

## ORGANIZATION OF INVESTIGATION AND MEDICAL AND STATISTICAL PATTERN OF ACUTE OCCUPATIONAL DISEASE COVID-19 IN WORKERS OF THE HEALTHCARE SYSTEM OF UKRAINE (FIRST YEAR OF THE PANDEMIC: 2020–2021)

A.M. Nahorna<sup>1</sup>, D.V. Varyvonchik<sup>2</sup>, L.V. Kharchuk<sup>3</sup>, N.V. Medvedovska<sup>4</sup>, I.H. Kononova<sup>5</sup>, V.A. Hvozdetzky<sup>6</sup>

<sup>1</sup>The National Academy of Medical Sciences of Ukraine

<sup>2</sup>P.L. Shupyk National University of Health of Ukraine

<sup>3</sup>State Labor Service of Ukraine

<sup>4</sup>Scientific Coordination Department of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

<sup>5</sup>L.V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

<sup>6</sup>Kundiyevev Institute of Occupational Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

**SUMMARY.** In 2020, the problem of human coronavirus infection (2019-nCoV/SARS-CoV-2) became relevant worldwide. On March 11, 2020, the WHO declared a pandemic of SARS-CoV-2. In one year of the pandemic in the world (as of March 12, 2021) 120.1 million cases of SARS-CoV-2 infection were registered, of which 2.7 million people died because of COVID-19.

In Ukraine, 1.451 million people were infected with SARS-CoV-2 (including 68.3 thousand health care workers (HCW)); of whom 28.1 thousand people died because of COVID-19 (including HCW – 612 persons). Today one of the most important scientific and practical problems is risk assessment and prevention of this acute occupational pathology.

**Patients and methods.** The official statistical data of the Ministry of Health of Ukraine on the normative regulation of the epidemic investigation of COVID-19, on organization of the investigation of COVID-19 in the field of health care, labor protection, registration of cases of COVID-19 were used.

Statistical data on the morbidity of COVID-19 (according to the territorial divisions of the Social Insurance Fund of Ukraine, State Labor Service of Ukraine) for 2020 – March 2021 were obtained and analyzed. Common statistical research methods were used to characterize the data taken from a continuous sample in Ukraine.

**Results and discussion.** The normative-legal acts on the procedure of investigation of cases of acute occupational disease of COVID-19 were analyzed, namely the Order of the Ministry of Health of Ukraine of February 25, 2020 No 521 “On amendments in the List of especially dangerous, dangerous infectious and parasitic human diseases and carriers of these

pathogens”, and also according to Instruction No 374 “On the use of the list of occupational diseases”, approved by a joint Order of the Ministry of Health, the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, the Ministry of Labor of December 29, 2000 No 374/68/33”; Order of the Ministry of Health of Ukraine dated July 15, 2020 No 1604 on the List of positions of medical and other workers directly involved in the elimination of the epidemic and implementation of measures to prevent the spread of acute respiratory disease COVID-19 caused by Coronavirus SARS-CoV-2 and treatment of patients with acute respiratory disease COVID-19 caused by Coronavirus SARS-CoV-2”.

Resolution of the Cabinet of Ministers of May 13, 2020 No 394 Section V of the List of Occupational Diseases approved by the Resolution of the Cabinet of Ministers of November 08, 2000 No 1662 was supplemented by acute respiratory disease COVID-19 caused by Coronavirus SARS-CoV-2, concerning only the work of “medical and other workers” directly involved in the liquidation of the epidemic and implementation of measures to prevent the spread of acute respiratory disease COVID-19 caused by Coronavirus SARS-CoV-2, and treatment of patients with acute respiratory disease COVID-19 caused by Coronavirus SARS-2.

Medical and statistical regularities of SARS-CoV-2 infection and morbidity of COVID-19 disease for healthcare workers were determined. The number of reports on cases of SARS-CoV-2 infection at workplace (suspicion of acute occupational disease) received by the State Labor Service of Ukraine (March 12, 2021) was 43,130 employees, including deaths from COVID-19 – 522.

In general, the completeness of acute occupational disease reports was (relative to reported cases on health care workers (HCW) infection): for SARS-CoV-2 infection/COVID-19 disease – 63.5 (4.8–219.3) %; deaths from COVID-19 – 85.6 (36.4–450.0) %.

Fluctuations in the incidence of COVID-19 vary significantly by region; the causes require more careful analysis, they are multifaceted, but the identified regularities can serve as a basis for taking management decisions on accounting, registration, prevention and treatment of this pathology.

**Conclusion.** The number of patients with acute occupational disease COVID-19 is constantly increasing, is of a wavy nature, in accordance with the general course of the epidemic in the population of Ukraine. The cumulative risk of infection from SARS-CoV-2 for health care workers is 2.5 times higher than for the general population, and the death rate from COVID-19 is 1.1 times higher.

*Dominant causes of SARS-CoV-2 infection in healthcare professionals are: provision of medical care to patients with COVID-19, with intervention procedures (46.3 %); there are organizational shortcomings in ensuring infection control in the health care institutions (HCI) (33.7 %); psychophysiological reasons due to the work of employees in extreme conditions of inpatient care for patients with COVID-19 ("red zone") (14.0 %); technical reasons (4.5 %); technogenic, natural, ecological and social (1.4 %).*

*The normative regulation in establishing an acute occupational disease of COVID-19 is regulated only for health care workers and requires its extension to other economic activities in Ukraine (workers of education, social assistance, etc.).*

*There are significant organizational and resource (personnel) shortcomings: on submission of notifications to the State Labor Service of Ukraine on suspicion of acute occupational disease on COVID-19 and death from it; on objective statistical registration of cases of diseases of healthcare workers on COVID-19; on timely and complete investigation of the connection between illness (death) and working conditions, etc.*

*Further research will be aimed at improving the system of risk assessment and provision of occupational safety of health care workers in the context of the SARS-CoV-2/ COVID-19 epidemic in Ukraine.*

**Key words:** acute occupational disease; COVID-19; health care system; causes of SARS-CoV-2 infection.

#### Відомості про авторів:

Нагорна Антоніна Максимівна – д. мед. н., професорка, членкиня-кореспондентка Національної академії медичних наук України

Варивончик Денис Віталійович – д. мед. н., професор, Національний медичний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, завідувач кафедри медицини праці, психофізіології та медичної екології; e-mail: dv7@ukr.net

Харчук Людмила Володимирівна – Державна служба України з питань праці; e-mail: gigienapratsi\_dsp@ukr.net

Медведовська Наталія Володимирівна – д. мед. н., професорка, начальниця науково-координаційного управління НАМН України; e-mail: medvedovsky@ukr.net

Кононова Ірина Георгіївна – к. мед. н, ст. н. с., т. в. о. вченого секретаря ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»; e-mail: ntgu@ukr.net

Гвоздецький Віктор Анатолійович – к. мед. н., ст. н. с. відділу профпатології ДУ «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва Національної академії медичних наук України»; e-mail: viktorhvozdeckij431@gmail.com

#### Information about the authors:

Nahorna A.M. – MD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine; e-mail: dv7@ukr.net.

Varyvonchuk D.V. – MD, Professor, P.L. Shupyk National Medical University, Head of the Department of Occupational Health, Psychophysiology and Medical Ecology; e-mail: dv7@ukr.net.

Kharchuk L.V. – State Labor Service of Ukraine; e-mail: ntgu@ukr.net.

Medvedovska N.V. – MD, Professor, Head of the Scientific Coordination Department of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine; e-mail: medvedovsky@ukr.net.

Kononova I.H. – PhD, Senior scientific worker, temporary in charge Scientific Secretary in the L.V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine; e-mail: ntgu@ukr.net.

Hvozdetzky V. A. – PhD, Senior scientific worker, Department of Occupational Pathology, Kundiyev Institute of Occupational Health of the NAMS of Ukraine; e-mail: viktorhvozdeckij431@gmail.com.

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 21.04.2021 р.

© Ревенко Г.О., 2021  
 УДК 616.98:578.828ВІЛ:[616.931:615.371:612.017]-037-07  
 DOI 10.11603/1681-2727.2021.2.12161

Г.О. Ревенко

## ПРЕДИКТОРИ НАПРУЖЕНОСТІ АНТИТОКСИЧНОГО ПРОТИДИФТЕРІЙНОГО ІМУНІТЕТУ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ДОРΟΣЛИХ ОСІБ

Дніпровський державний медичний університет

Метою дослідження було оцінити напруженість імунітету проти дифтерії у ВІЛ-інфікованих дорослих осіб і дослідити його зв'язок з основними клінічними та лабораторними показниками для визначення предикторних можливостей комплексного використання означених факторів. У дослідження було залучено 90 хворих на ВІЛ-інфекцію віком від 22 до 60 років, середній вік становив  $(40,1 \pm 0,9)$  років, серед яких чоловіків було 39 (43,3 %), жінок – 51 (56,7 %). До контрольної групи було залучено 49 здорових імунокомпетентних добровольців відповідної вікової групи та гендерного складу. Нами встановлено, що медіана протидифтерійних антитіл становила 0,17 (0,09-0,38) МО/мл, що у 6,1 разу нижче від відповідного показника у контрольній групі – 1,03 (0,56-1,27) МО/мл ( $p < 0,001$  за U-критерієм).

Високий ризик відсутності або низьких рівнів протидифтерійних антитіл достовірно (від  $p < 0,05$  до  $p < 0,001$ ) асоціюється з анемією, тромбоцитопенією, підвищеною ШОЕ, низьким рівнем Т-хелперів (*nadir*), наявністю волосистої лейкоплакії язика, дефіцитом маси тіла, фактом тютюнокуріння. Найбільші протективні можливості щодо підвищення рівня протидифтерійного імунітету у ВІЛ-інфікованих дорослих відповідно пов'язані з отриманням людьми, які вживають наркотики ін'єкційно, замісної підтримувальної терапії ( $r_s = 0,57$ ;  $p = 0,002$ ), відсутністю волосистої лейкоплакії язика ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,030$ ), відмовою від куріння ( $r_s = -0,26$ ;  $p = 0,013$ ), нормальними лабораторними показниками крові (рівень гемоглобіну –  $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,02$ , тромбоцитів –  $r_s = 0,41$ ;  $p < 0,001$ , ШОЕ –  $r_s = -0,55$ ;  $p < 0,001$ ) та маси тіла –  $r_s = 0,31$  ( $p = 0,003$ ), а також більшою кількістю Т-хелперів (*nadir*) –  $r_s = 0,49$  ( $p < 0,001$ ).

Комплексна оцінка зазначених факторів дозволить виявляти групи ризику, які потребують щеплення проти дифтерії, не проводячи спеціальних досліджень.

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, імунітет, дифтерія, дорослі особи.

На сучасному етапі пандемія ВІЛ-інфекції змінила свої характеристики. На глобальному рівні відбулося зменшення кількості нових випадків захворювання на ВІЛ-інфекцію та летальних випадків від ВІЛ-асоційованих нозологій завдяки значному прогресу у запобіганні розповсюдження означеної інфекції, а також збільшенню кількості осіб, які мають доступ до антиретровірусної терапії (АРТ) [1-6]. Завдяки АРТ тривалість та якість життя ВІЛ-інфікованих осіб можна порівняти з ВІЛ-негативними особами, тому необхідно розглядати першочергові питання первинної допомоги ВІЛ-інфікованим особам дорослого віку [7, 8]. До заходів забезпечення здоров'я ВІЛ-інфікованих осіб слід віднести імунізацію, яка у розвинутих країнах є пріоритетом у політиці охорони здоров'я. Вік і супутня патологія збільшують ризик сприйнятливості до інфекційних хвороб [1, 2]. Тому саме вакцинація повинна стати критично важливим компонентом для забезпечення здоров'я у ВІЛ-інфікованих осіб [3, 7, 9-11]. Так, дифтерія є хворобою, що ефективно керується за допомогою засобів імунопрофілактики [3, 12, 13].

Дослідження антитоксичного протидифтерійного імунітету у ВІЛ-інфікованих дорослих осіб у світі нечисленні, а в Україні проводиться вперше, що обумовлює актуальність обраної теми.

Мета – оцінити напруженість імунітету проти дифтерії у ВІЛ-інфікованих дорослих осіб та дослідити його зв'язок з основними клінічними й лабораторними показниками для визначення предикторних можливостей комплексного використання означених факторів для прогнозування стану антитоксичного протидифтерійного імунітету.

### Матеріали і методи

У дослідження було залучено 90 пацієнтів з підтвердженим діагнозом «ВІЛ-інфекція» віком від 22 до 60 років, середній вік становив  $(40,1 \pm 0,9)$  років, серед яких чоловіків було 39 (43,3 %), жінок – 51 (56,7 %). ВІЛ-інфікованих па-

цієнтів спостерігали на базі КНП «Міська клінічна лікарня № 21 ім. проф. Є.Г. Попкової» ДМР» (м. Дніпро), міського центру профілактики та боротьби з ВІЛ/СНІДом м. Дніпра.

Копіювання клініко-лабораторних даних здійснювали з медичних карток у вищезазначених закладах охорони здоров'я.

Лабораторне дослідження рівнів антитоксинів у сироватці крові проти дифтерійного токсину в групі спостереження здійснювали у Діагностичному Центрі ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

**Методика визначення специфічних антитіл.** Для оцінки напруженості імунітету проти дифтерії методом імуноферментного аналізу (ІФА) використовували діагностичні тест-системи RIDASCREEN Diphtheria IgG (R-Biopharm AG, Germany). Обстеження проводили згідно з інструкцією виробника. Відповідний антиген (дифтерійний токсин) наносять на поверхню стрипів мікропланшета. Антитіла, що містяться у зразках крові пацієнта, зв'язуються з антигенами і виявляються під час інкубації за допомогою мічених ферментом антитіл (кон'югата). Фермент перетворює прозорий субстрат (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/ТМВ) у кінцевий продукт синього кольору. Ферментна реакція зупиняється додаванням сірчаної кислоти, після чого синій колір змінюється на жовтий. Остаточне вимірювання проводиться на імуноферментному фотометрі на довжині хвилі 450 нм з використанням референсної довжини хвилі ≥620 нм. Стан імунітету проти дифтерії оцінювали шляхом визначення концентрації антитіл у МО/мл. У таблиці 1 наведені рекомендації щодо вакцинації проти дифтерії залежно від рівнів антитоксичних антитіл (відповідно до інструкції виробника).

Таблиця 1

Ранжування напруженості антитоксичного імунітету проти дифтерії (МО/мл)

Рівень протидифтерійних антитіл IgG (МО/мл)	Рівень захисту	Рекомендації стосовно вакцинації
<0,1	Захисту немає	Основна імунізація
0,1-0,9	Мінімальний рівень захисту	Бустерна імунізація
1,0-1,4	Середній рівень захисту	Бустерна імунізація через 5 років
≥1,5	Високий рівень захисту	Бустерна імунізація через 7-10 років

Всіх пацієнтів розподілено на 3 групи, залежно від напруженості антитоксичного протидифтерійного імунітету. До I групи увійшли 30 (33,3 %) пацієнтів з відсутнім рівнем захисту, до II групи – 54 (60,0 %) особи з мінімальним рівнем захисту, до III групи – 6 (6,7 %) осіб із середнім і високим рівнями захисту.

Визначення РНК ВІЛ у крові здійснювали за методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з детекцією у режимі реального часу (Real-time PCR) за стандартизованою технологією з автоматизованою підготовкою. Визначення кількісних показників субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові визначали за допомогою методу проточної цитометрії з використанням моноклональних антитіл.

До контрольної групи було залучено 49 здорових імунокомпетентних добровольців відповідної вікової групи (середній вік (39,0±1,2) років, p=0,44 за t-критерієм). Копіювання результатів серологічного моніторингу здійснювали з матеріалів ДУ «Дніпропетровський обласний лабораторний центр МОЗ України», що проводяться на підставі наказу МОЗ № 545 від 24.11.2003 «Про стан імунітету населення України до дифтерії та правця».

Етичні аспекти роботи затверджені на засіданні комісії з питань біомедичної етики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (протокол № 1 від 20.01.2016 р.).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою ліцензійної комп'ютерної програми STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США, серійний № AGAR909E415822FA). З урахуванням закону розподілу кількісних даних, оціненого за критерієм Шапіро-Уїлка, використовували параметричні і непараметричні характеристики й методи аналізу: для нормального закону – середнє арифметичне (M), стандартну похибку (m), дисперсійний аналіз ANOVA (F), критерій Тьюкі (HSD), в інших випадках – медіану (Me), міжквартильний розмах (LQ-HQ), критерій Манна-Уїтні (U), непараметричний аналіз Краскела-Уоліса (H) з наступним попарним порівнянням за критерієм Multiple Comparisons (MC); для порівняння відносних величин – критерій Хі-квадрат Пірсона (χ<sup>2</sup>) і двосторонній точний критерій Фішера (FET). Взаємозв'язок між ознаками оцінювався за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (r<sub>s</sub>) з використанням наступних критеріїв для оцінки сили зв'язку: |r<sub>s</sub>| від 0,1 до 0,29 – слабкий зв'язок, від 0,3 до 0,7 – помірний, понад 0,7 – сильний. Критичний рівень статистичної значущості (p) приймався ≤0,05 [14].

**Результати досліджень та їх обговорення**

Серед когорти спостереження в анамнезі ніхто не хворів на дифтерію. Стосовно вакцинального анамнезу: усі обстежені отримали курс вакцинації проти дифтерії у дитинстві, а саме: 3 дози вакцинації та 3 дози ревакцинації (остання у 14 років – згідно з попередніми національними календарями щеплень). Нами встановлено, що медіана протидифтерійних антитіл становила 0,17 (0,09-0,38) МО/мл, що у 6,1 разу нижче відповідного показника у контрольній групі – 1,03 (0,56-1,27) МО/мл (p<0,001 за U-критерієм Манна-Уїтні). Означений факт узгоджується зі світовими даними [3, 7, 15-18]. Хоча лише одне дослідження показало відсутність різниці між

рівнями протидифтерійного імунітету у ВІЛ-позитивних і ВІЛ-негативних осіб [19].

Для поглибленого аналізу усіх пацієнтів з ВІЛ-інфекцією було розподілено на 3 групи з урахуванням напруженості антиоксичного протидифтерійного імунітету (табл. 2). Так, медіана протидифтерійних IgG серед пацієнтів з відсутнім захистом (I група) становила 0,06 (0,04-0,09) МО/мл, з мінімальним рівнем захисту (II група) – 0,26 (0,16-0,39) МО/мл та із середнім і високим рівнем захисту – 1,35 (1,08-1,62) МО/мл.

Таблиця 2

Рівень антитіл проти дифтерії у ВІЛ-інфікованих дорослих осіб (Ме (LQ-HQ))

Показник	I група (n=30)	II група (n=54)	III група (n=6)
Рівень антитіл, МО/мл	0,06 (0,1-0,39)	0,26 (0,16-1,39)	2,62 (1,08-1,62)
Відмінності між групами (p)	$p_{1-2}<0,001$ ; $p_{1-3}<0,001$ ; $p_{2-3}<0,001$		

Примітки:  $p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{2-3}$  – рівень значущості відмінностей у відповідних групах за критерієм Multiple Comparisons.

Відповідно, спостерігалась достовірна різниця у рівні протидифтерійних антитіл у усіх 3 групах ( $p_H<0,001$ ).

Загальна характеристика пацієнтів основної групи наведена у таблиці 3.

При порівнянні досліджуваних груп показано, що за віком групи пацієнтів не відрізнялись між собою ( $p_F=0,595$ ). Це явище підтверджується іншими роботами [3, 8, 15, 19, 20]. Лише кілька досліджень вказують на зниження імунітету з віком [18, 21]. Виділені групи достовірно не відрізнялись за гендерною ознакою ( $p_{\chi^2}=0,873$ ). Аналогічні факти демонструють закордонні дослідження [3, 8, 15-18, 21]. Переважали пацієнти з III-IV клінічними стадіями (відповідно до клінічної класифікації ВООЗ, 2006) – 65 (72,2 %). Отримували АРТ 69 обстежених (76,7 %), інші 21 (23,3 %) пацієнтів не отримували терапію, без достовірної різниці між групами дослідження ( $p_{\chi^2}=0,764$ ). Це зауваження збігається з подібними дослідженнями [3, 15]. Хоча необхідно зазначити, що подібна робота, проведена у Бразилії 2012 р., показала, що отримання АРТ зворотно корелює з напруженістю антидифтерійного імунітету [16]. Стаж АРТ коливався від 1 до 11 років, в середньому – (2,97±0,24) роки, і також достовірно не відрізнявся між групами ( $p_F=0,327$ ).

Термін перебування пацієнтів на диспансерному обліку коливався від 1 до 15 років і в середньому становив (5,22±0,40) років. За шляхом інфікування ВІЛом пацієнти розподілились наступним чином: 63 особи

(70,0 %) були інфіковані статевим шляхом, який на тепер є домінуючим у популяції ВІЛ-інфікованих осіб, та 27 (30,0 %) – парентеральним шляхом серед людей, які вживають наркотики ін'єкційно (ЛВНІ).

Серед ЛВНІ перебувало на замісній підтримувальній терапії (ЗПТ) з використанням метадону чи бупренорфіну 14 (51,9 %) осіб. Встановили, що люди, які отримують ЗПТ, мали вищі рівні антидифтерійних антитіл – 65,0 % осіб II групи і 100,0 % III групи порівняно з 0,0 % осіб I групи ( $p_{1-2}=0,015$ ,  $p_{1-3}=0,143$ ), що підтверджується взаємозв'язком середньої сили –  $r_s=0,57$  ( $p=0,002$ ).

Опортуністичні захворювання реєстрували у всіх пацієнтів, серед яких переважали оперізувальний герпес (54,4 %), волосиста лейкоплакія язика (42,2 %), орофарингеальний кандидоз (36,7 %), туберкульоз легень (34,4 %) і *herpes labialis* (33,3 %). Зафіксовані поодинокі випадки оніхомікозу (4,4 %), токсоплазмозу головного мозку (3,3 %) та пневмоцистної пневмонії (2,2 %). Причому у 44 (48,9 %) осіб спостерігалось одне захворювання, у 46 (51,1 %) – два і більше. Саме одне опортуністичне захворювання частіше ( $p_{\chi^2}=0,193$ ) спостерігалось у пацієнтів III групи (83,3 %) проти II (44,4 %) та I групи (50,0 %) ( $p_{2-3}=0,098$  та  $p_{1-3}=0,196$ ).

При поглибленому вивченні ВІЛ-індикаторних захворювань виявлено, що оперізувальний герпес реєстрували однаково часто в усіх трьох групах (табл. 3), без достовірної різниці між ними ( $p_{\chi^2}=0,526$ ). Прояви волосистої лейкоплакії язика домінували в I (46,7 %) та II (44,4 %) групах і не спостерігались у пацієнтів III групи (0,0 %,  $p_{1-3}=0,063$ ,  $p_{2-3}=0,072$ ), про що свідчить зворотний зв'язок між наявністю лейкоплакії язика і підвищеним рівнем протидифтерійного імунітету –  $r_s=-0,23$  ( $p=0,03$ ).

Вивчаючи контингент з проявами орофарингеального кандидозу, встановили, що у III групі спостереження означеної патології не було (0,0 %). На відміну від цього, у представників I групи орофарингеальний кандидоз діагностували у 36,7 % ( $p_{1-3}=0,148$ ), а II групи – у 40,7 % ( $p_{2-3}=0,077$ ).

Серед пацієнтів з туберкульозним ураженням легень (n=31) вогнищева та інфільтративна форми туберкульозу діагностовано в 11 (35,5 %) осіб, а дисемінована – у 20 (64,5 %). Не було достовірної різниці між групами пацієнтів із туберкульозним ураженням легень ( $p_{\chi^2}=0,527$ ).

Подібна ситуація (відсутність достовірної різниці між групами) склалась із наявністю клінічних проявів простої герпетичної інфекції ( $p_{\chi^2}=0,350$ ).

Анемію рідше реєстрували у пацієнтів III групи (16,7 %) порівняно з II (61,1 %,  $p_{2-3}=0,076$ ) та I групою (73,3 %,  $p_{1-3}=0,016$ ) з достовірною різницею між групами спостереження у цілому ( $p_{\chi^2}=0,032$ ). Тобто наявність анемії збільшує шанси мати низький/відсутній проти-



Провідні фенотипні та клінічні характеристики основної групи (абс./ % або  $M \pm m$ )

Показник	Разом (n=90)	I група (n=30)	II група (n=54)	III група (n=6)	Відмінності між групами (p)
Середній вік, роки	40,1±0,9	41,3±1,6	39,8±1,2	37,7±2,5	$p_F=0,595$ ; $*p_{1-2}=0,795$ ; $*p_{1-3}=0,760$ ; $*p_{2-3}=0,908$
Стать: – чоловіча – жіноча	39/43,3 51/56,7			3/50,0 3/50,0	$p_{\chi^2}=0,873$ ; $p_{1-2}=0,819$ ; $p_{1-3}=0,677$ ; $p_{2-3}=1,00$
	12/40,0 18/60,0				
	24/44,4 30/55,6				
Шлях інфікування: – парентеральний – статевий	27/30,0 63/70,0	6/20,0 24/80,0	20/37,0 34/63,0	1/16,7 5/83,3	$p_{\chi^2}=0,201$ ; $p_{1-2}=0,141$ ; $p_{1-3}=1,00$ ; $p_{2-3}=0,412$
Отримання ЗПТ, n=27: – так – ні	14/51,9 13/48,1	0/0,0 6/100,0	13/65,0 7/35,0	1/100,0 0/0,0	$p_{\chi^2}=0,012$ ; $p_{1-2}=0,015$ ; $p_{1-3}=0,143$ ; $p_{2-3}=1,00$
Клінічні стадії ВІЛ-інфекції: – I-II – III-IV	25/27,8 65/72,2	11/36,7 19/63,3	11/20,4 43/90,5	3/50,0 3/50,0	$p_{\chi^2}=0,127$ ; $p_{1-2}=0,125$ ; $p_{1-3}=0,658$ ; $p_{2-3}=0,133$
Отримання АРТ: – так – ні	69/76,7 21/23,3	24/80,0 6/20,0	41/75,9 13/24,1	4/66,7 2/33,3	$p_{\chi^2}=0,764$ ; $p_{1-2}=0,789$ ; $p_{1-3}=0,596$ ; $p_{2-3}=0,634$
Кількість ВІЛ-асоційованих інфекцій: – 1 захворювання – 2 і більше	44/48,9 46/51,1	15/50,0 15/50,0	24/44,4 30/55,6	5/83,3 1/16,7	$p_{\chi^2}=0,193$ ; $p_{1-2}=0,654$ ; $p_{1-3}=0,196$ ; $p_{2-3}=0,098$
VZV-інфекція: – так – ні	49/54,4 41/45,6	16/53,3 14/46,7	31/57,4 23/42,6	2/33,3 4/66,7	$p_{\chi^2}=0,526$ ; $p_{1-2}=0,820$ ; $p_{1-3}=0,658$ ; $p_{2-3}=0,394$
Рецидиви VZV-інфекції, n=49: – 1 раз за рік – 2 рази та >	15/30,6 34/69,4	3/18,7 13/81,3	11/35,5 20/64,5	1/50,0 1/50,0	$p_{\chi^2}=0,415$ ; $p_{1-2}=0,321$ ; $p_{1-3}=0,405$ ; $p_{2-3}=1,00$
Волосиста лейкоплакія язика: – є – немає	38/42,2 52/57,8	14/46,7 16/53,3	24/44,4 30/55,6	0/0,0 6/100,0	$p_{\chi^2}=0,094$ ; $p_{1-2}=1,00$ ; $p_{1-3}=0,063$ ; $p_{2-3}=0,072$
Орофарингеальний кандидоз: – так – ні	33/36,7 57/63,3	11/36,7 19/63,3	22/40,7 32/59,3	0/0,0 6/100,0	$p_{\chi^2}=0,145$ ; $p_{1-2}=0,817$ ; $p_{1-3}=0,148$ ; $p_{2-3}=0,077$
Туберкульоз: – так – ні	31/34,4 59/65,6	8/26,7 22/73,3	21/38,9 33/61,1	2/33,3 4/66,7	$p_{\chi^2}=0,527$ ; $p_{1-2}=0,340$ ; $p_{1-3}=1,00$ ; $p_{2-3}=1,00$
Herpes labialis: – так – ні	30/33,3 60/66,7	12/40,0 18/60,0	15/27,8 39/72,2	3/50,0 3/50,0	$p_{\chi^2}=0,350$ ; $p_{1-2}=0,330$ ; $p_{1-3}=0,677$ ; $p_{2-3}=0,352$

Показник	Разом (n=90)	I група (n=30)	II група (n=54)	III група (n=6)	Відмінності між групами (p)
Рецидиви Herpes labialis, n=30: – 1 раз за рік – 2 рази та >	20/66,7 10/33,3	6/50,0 6/50,0	11/73,3 4/26,7	3/100,0 0/0,0	$p_{\chi^2}=0,192$ ; $p_{1-2}=0,257$ ; $p_{1-3}=0,229$ ; $p_{2-3}=0,554$
Анемія: – так – ні	56/62,2 34/37,8	22/73,3 8/26,7	33/61,1 21/38,9	1/16,7 5/83,3	$p_{\chi^2}=0,032$ ; $p_{1-2}=0,340$ ; $p_{1-3}=0,016$ ; $p_{2-3}=0,076$
Тромбоцитопенія: – так – ні	28/31,1 62/68,9	16/53,3 14/46,7	12/22,2 42/77,8	0/0,0 6/100,0	$p_{\chi^2}=0,003$ ; $p_{1-2}=0,007$ ; $p_{1-3}=0,024$ ; $p_{2-3}=0,333$
Індекс маси тіла: – знижений – нормальний	58/64,4 32/35,6	23/76,7 7/23,3	35/64,8 19/35,2	0/0,0 6/100,0	$p_{\chi^2}=0,002$ ; $p_{1-2}=0,328$ ; $p_{1-3}<0,001$ ; $p_{2-3}=0,004$
Тютюнокуріння: – так – ні	54/60,0 36/40,0	23/76,7 7/23,3	29/53,7 25/46,3	2/33,3 4/66,7	$p_{\chi^2}=0,046$ ; $p_{1-2}=0,060$ ; $p_{1-3}=0,057$ ; $p_{2-3}=0,417$

Примітки:  $p_{\chi^2}$  ( $p_E$ ) – рівень значущості відмінностей між групами у цілому за критерієм  $\chi^2$  (за ANOVA);  $p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{2-3}$  – рівень значущості відмінностей показників між відповідними групами за критеріями FET та HSD (\*).

дифтерійний імунітет у 9,48 разу (95 % CI 1,06-85,04), що демонструє зворотний достовірний зв'язок –  $r_s=-0,23$  ( $p=0,032$ ).

Тромбоцитопенія була достовірно частішою серед пацієнтів I групи (53,3 %) порівняно з II (22,2 %,  $p_{1-2}=0,007$ ) та III групою (0,0 %,  $p_{1-3}=0,024$ ) при  $p_{\chi^2}=0,003$ . Іншими словами, наявність тромбоцитопенії підвищує шанси не мати імунітету проти дифтерії у 4,57 разу (95 % CI 1,76-11,90), що підтверджується зв'язком середньої сили –  $r_s=-0,36$  ( $p=0,003$ ).

Встановлено зв'язок середньої сили між відсутнім або мінімальним рівнем захисту та зниженим індексом маси тіла –  $r_s=0,31$  ( $p=0,003$ ). Усі пацієнти III групи (100,0 %) мали нормальну масу тіла, в той час як серед пацієнтів II групи нормальний ІМТ спостерігався лише у третини пацієнтів (35,2 %,  $p_{2-3}=0,004$ ) та у 23,3 % пацієнтів I групи ( $p_{1-3}<0,001$ ) при  $p_{\chi^2}=0,002$ . Середні показники ІМТ становили  $(18,2\pm 0,1)$  кг/м<sup>2</sup> у I групі,  $(18,4\pm 0,2)$  кг/м<sup>2</sup> – у II ( $p_{1-2}=0,650$  за HSD) та  $(19,5\pm 0,3)$  кг/м<sup>2</sup> у III-й групі ( $p_{1-3}=0,006$ ,  $p_{2-3}=0,014$  за HSD). Розрахунок показника відношення шансів показав, що ризик мати низький/відсутній протидифтерійний імунітет за наявності дефіциту маси тіла підвищується у 28,7 разу (95 % CI 1,56-528,3). Це збігається зі світовими дослідженнями про адекватну імунну відповідь і тривалу серопротекцію в осіб з нормальною вагою [20, 22-24].

Стосовно факту тютюнокуріння встановлено достовірні відмінності у 3 групах дослідження ( $p_{\chi^2}=0,046$ ). Так, курців було більше у I групі (76,7 %) на відміну від

II (53,7 %,  $p_{1-2}=0,060$ ) та III (33,3 %,  $p_{1-3}=0,057$ ) групи. Тобто наявність факту куріння збільшує ризик не мати протидифтерійного імунітету у 3,07 разу (95 % CI 1,15-8,24), що підтверджується достовірним зв'язком –  $r_s=-0,26$  ( $p=0,013$ ). Цей факт підтверджує визнання твердження про вплив куріння на ефективність вакцинації, особливо тривалість імунної пам'яті [20, 25].

Порівняльний аналіз даних ВІЛ-інфікованих дорослих з різним ступенем напруженості антиоксидантного протидифтерійного імунітету показав деякі відмінності досліджуваних лабораторних показників (табл. 4).

Як свідчать дані таблиці 4, групи пацієнтів з різним ступенем напруженості протидифтерійного імунітету відрізнялись між собою за рівнем гемоглобіну і тромбоцитів у периферичній крові, що узгоджується з розбіжностями між групами за частотою розвитку анемії і тромбоцитопенії, описаних раніше (табл. 3). Так, середній рівень гемоглобіну був вищий в осіб з високими/середніми титрами протидифтерійних антитіл –  $(127,2\pm 4,0)$  г/л, порівняно з групами дорослих з відсутнім –  $(115,8\pm 1,8)$  г/л ( $p_{1-3}=0,029$ ), або мінімальним рівнем антитіл –  $(116,5\pm 1,7)$  г/л, ( $p_{2-3}=0,061$ ), що підтверджують дані кореляційного аналізу –  $r_s=0,25$  ( $p=0,02$ ).

Суттєво знижений рівень тромбоцитів у крові також спостерігали у пацієнтів I групи –  $(153,1\pm 5,9)$  г/л порівняно з особами II групи –  $(175,3\pm 5,0)$  г/л ( $p_{1-2}=0,021$ ) та III групи, де зафіксований нормальний рівень тромбоцитів –  $(217,2\pm 10,5)$  г/л ( $p_{1-3}=0,006$ ,  $p_{2-3}=0,031$ ). Вказаний факт підкріплюється взаємозв'язком середньої сили –

Середні рівні основних лабораторних показників у дорослих ВІЛ-інфікованих осіб (M±m або Me (LQ-HQ))

Показник	I група (n=30)	II група (n=54)	III група (n=6)	Відмінності між групами (p)
Гемоглобін, г/л	115,8±1,8	116,5±1,7	127,2±4,0	$p_{1-2}=0,974$ ; $p_{1-3}=0,029$ ; $p_{2-3}=0,061$
Лейкоцити, Г/л	5,72±0,35	5,79±0,27	5,55±0,3	$p_{1-2}=0,988$ ; $p_{1-3}=0,987$ ; $p_{2-3}=0,973$
Лімфоцити, Г/л	2,12±0,17	2,16±0,12	2,01±0,1	$p_{1-2}=0,988$ ; $p_{1-3}=0,976$ ; $p_{2-3}=0,958$
Лімфоцити, %	37,4±2,0	38,1±1,7	36,7±2,5	$p_{1-2}=0,971$ ; $p_{1-3}=0,995$ ; $p_{2-3}=0,979$
ШОЕ, мм/год	20,2±0,5	16,5±0,6	11,0±1,2	$p_{1-2}<0,001$ ; $p_{1-3}<0,001$ ; $p_{2-3}=0,031$
Тромбоцити, Г/л	153,1±5,9	175,3±5,0	217,2±10,5	$p_{1-2}=0,021$ ; $p_{1-3}=0,006$ ; $p_{2-3}=0,031$
Т-лімфоцити (CD3+), кл./мкл	1292,5 (938,0-1653,0)	1246,5 (804,0-1645,0)	1192,5 (1088,0-1383,0)	* $p_{1-2}=1,00$ ; $p_{1-3}=1,00$ ; $p_{2-3}=1,00$
Т-лімфоцити (CD3+), %	74,8 (67,0-80,7)	76,9 (68,0-81,7)	81,5 (69,0-87,7)	* $p_{1-2}=1,00$ ; $p_{1-3}=0,837$ ; $p_{2-3}=1,00$
Т-хелпери (CD4+), (кл./мкл)	389,5 (211,0-466,0)	313,0 (164,0-510,0)	317,5 (132,0-598,0)	* $p_{1-2}=1,00$ ; $p_{1-3}=1,00$ ; $p_{2-3}=1,00$
Т-хелпери (CD4+), %	22,4 (14,7-29,1)	19,3 (13,0-26,2)	21,4 (15,0-38,0)	* $p_{1-2}=0,759$ ; $p_{1-3}=0,203$ ; $p_{2-3}=0,612$
РНК ВІЛ (ВН), коп./мкл	40,0 (40,0-1522,0)	40,0 (40,0-2383,0)	40,0 (40,0-34344,0)	* $p_{1-2}=1,00$ ; $p_{1-3}=1,00$ ; $p_{2-3}=1,00$
Log10 ВН, коп./мкл	1,6 (1,6-3,18)	1,6 (1,6-3,38)	1,6 (1,6-4,54)	* $p_{1-2}=1,00$ ; $p_{1-3}=1,00$ ; $p_{2-3}=1,00$
Т-хелпери (CD3+CD4+) nadir, кл./мкл	45,5 (19,0-57,5)	102,0 (50,0-126,0)	154,5 (136,0-173,0)	* $p_{1-2}=0,004$ ; $p_{1-3}=0,002$ ; $p_{2-3}=0,046$

Примітки:  $p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{2-3}$  – рівень значущості відмінностей показників між відповідними групами за критеріями HSD та MC (\*).

$r_s=0,41$  ( $p<0,001$ ). Слід зазначити, що анемія та тромбоцитопенія чітко асоційовані з гіпогамаглобулінемією, що може обумовлювати низький рівень протидифтерійних IgG.

Серед інших показників периферичної крові достовірні відмінності між групами відзначено за показником ШОЕ ( $p_f<0,001$ ). Найбільшу ШОЕ мали пацієнти I групи – (20,2±0,5) мм/год, що в 1,2 разу перевищувало показник у пацієнтів II групи – (16,5±0,6) мм/год ( $p_{1-2}<0,001$ ) і в 1,8 разу – в осіб III групи – (11,0±1,2) мм/год ( $p_{1-3}<0,001$ ), що підтверджується зворотним взаємозв'язком середньої сили між підвищеним рівнем ШОЕ і зниженням антитоксичного імунітету проти дифтерії –  $r_s=-0,55$  ( $p<0,001$ ).

Не виявлено достовірних розбіжностей між групами за абсолютною кількістю CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцитів у крові ( $p_H=0,980$ ), що узгоджується з даними багатьох закор-

донних досліджень, які не відзначають будь-яку залежність рівнів CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцитів і рівнями антидифтерійних антитіл [3, 15, 16, 18, 19, 21]. Водночас, встановлено пряму кореляцію між найменшою (nadir) кількістю Т-хелперів (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>) у крові (перед призначенням АРТ) і ступенем напруженості протидифтерійного імунітету –  $r_s=0,49$  ( $p<0,001$ ). Так, середня кількість клітин у пацієнтів I групи – 45,5 (19,0-57,5) кл./мкл була в 2,2 разу меншою порівняно з пацієнтами II групи – 102,0 (50,0-126,0) кл./мкл ( $p_{1-2}=0,004$ ) і в 3,4 разу меншою, ніж у III групі – 154,5 (136,0-173,0) кл./мкл ( $p_{1-3}=0,002$ ,  $p_{2-3}=0,046$ ).

Щодо інших лабораторних показників, то не було виявлено достовірних відмінностей між ними у відповідних групах.

Таким чином, наше дослідження показало важливість вивчення антитоксичного імунітету проти дифтерії.

Інтеграція вакцинопрофілактики протягом всього життя – найкраща можливість для досягнення мети задля збереження здоров'я та активного довголіття дорослих осіб з ВІЛ-інфекцією. Подібно до важливості АРТ, досягнення стійкої імунологічної та вірусологічної відповіді, вакцинація проти дифтерії повинна стати важливим компонентом для забезпечення здоров'я та якості життя у ВІЛ-інфікованих дорослих осіб.

Також у ВІЛ-інфікованих мають місце істотні фактори ризику, що не асоційовані з ВІЛ-інфекцією, а саме: тютюнокуріння, вживання наркотичних речовин та алкоголю. Тому ми виявили кореляцію між провідними клінічними ознаками (пов'язаними та непов'язаними з ВІЛ-інфекцією), які у комплексній оцінці могли б свідчити про наявність/відсутність необхідного імунного захисту проти дифтерії.

### Висновки

1. Високий ризик відсутності або низьких рівнів протидифтерійних антитіл достовірно (від  $p < 0,05$  до

$p < 0,001$ ) асоціюється з анемією, тромбоцитопенією, підвищеним рівнем ШОЕ, низьким рівнем Т-хелперів (nadir), наявністю волосистої лейкоплакії язика, дефіцитом маси тіла, фактом тютюнокуріння.

2. Найбільші протективні можливості щодо підвищення рівня протидифтерійного імунітету у ВІЛ-інфікованих дорослих відповідно пов'язані з отриманням ЛВНІ замісної підтримувальної терапії ( $r_s = 0,57$ ;  $p = 0,002$ ), відсутністю волосистої лейкоплакії язика ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,030$ ), відмовою від куріння ( $r_s = -0,26$ ;  $p = 0,013$ ), нормальними лабораторними показниками крові (рівень гемоглобіну –  $r_s = 0,25$ ;  $p = 0,02$ , тромбоцитів –  $r_s = 0,41$ ;  $p < 0,001$ , ШОЕ –  $r_s = -0,55$ ;  $p < 0,001$ ) та маси тіла –  $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,003$ ), а також більшою кількістю Т-хелперів (nadir) – ( $r_s = 0,49$  ( $p < 0,001$ )).

3. Комплексна оцінка зазначених факторів дозволить виявляти групи ризику, які потребують щеплення проти дифтерії, не проводячи спеціальних досліджень.

### Література

1. Focusing on the implementation of 21st century vaccines for adults / P. Bonanni, G. Bonaccorsi, C. Lorini [et al.] // *Vaccine*. – 2018. – Vol. 36 (36). – P. 5358-5365. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.07.100.
2. Crum-Cianflone N. F. Vaccinations for the HIV-infected adult: A review of the current recommendations, part I / N. F. Crum-Cianflone, E. Sullivan // *Infect. Dis. Ther.* – 2017. – Vol. 6(3). – P. 303-331. DOI: 10.1007/s40121-017-0166-x.
3. Vaccination status of people living with HIV/AIDS in outpatient care in Fortaleza, Ceará, Brazil / G. H. Cunha, M. T. Galvao, C. M. Medeiros [et al.] // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 20(5). – P. 487-493. DOI: 10.1016/j.bjid.2016.07.006.
4. Revenko H. O. Clinical and laboratory predictors of antitoxic immunity against diphtheria and tetanus in adults with HIV infection / H. O. Revenko, V. V. Mavrutenkov, Z. O. Chykarenko // *Medicini perspektivi*. – 2020. – Vol. 25 (3). – P. 117-124. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214846>.
5. Revenko H. O. Strength of anti-diphtheria and anti-tetanus immunity in HIV-infected adults / H. O. Revenko // *Bulletin of problems biology and medicine*. – 2020. – Vol. 158 (4). – P. 178-182. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-4-158-178-182.
6. Литвин К.Ю. Основні характеристики та ризику ВІЛ-асоційованого туберкульозного ураження нервової системи / К.Ю. Литвин // *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. – 2018. – Т. 18, вип. 2 (62). – С. 65-69.
7. Revenko G. O. Immune response of adult people living with human immunodeficiency virus to the introduction of diphtheria and tetanus toxoid (review of literature) / G. O. Revenko, V. V. Mavrutenkov // *Actual Infectology*. – 2018. – Vol. 6 (1). – P. 7-11. DOI: 10.22141/2312-413x.6.1.2018.125629.
8. Low tetanus, diphtheria and acellular pertussis (Tdap) vaccination coverage among HIV infected individuals in Austria / K. Grabmeier-Pfistershammer, H. Herkner, V. Touzeau-Roemer [et al.] // *Vaccine*. – 2015. – Vol. 33 (32). – P. 3929-3932. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.06.056.
9. Guidelines for the vaccination of HIV-infected adolescents and adults in South Africa / S. K. Dlamini, S. A. Madhi, R. Muloiwa [et al.] // *Southern African Journal of HIV Medicine*. – 2018. – Vol 19 (1). – P. 1-8. DOI: <https://doi.org/10.4102/sajhivmed.v19i1.839>.
10. El Chaer F. Vaccination in the adult patient infected with HIV: A review of vaccine efficacy and immunogenicity / F. El Chaer, H. M. El Sahly // *Am. J. Med.* – 2019. – Vol. 132 (4). – P. 437-446. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.12.011.
11. Pinto Neto L. F. D. S. Vaccination coverage in a cohort of HIV-infected patients receiving care at an AIDS outpatient clinic in Espírito Santo, Brazil / L. F. D. S. Pinto Neto, J. V. Vieira, N. R. Ronchi // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 21 (5). – P. 515-519. DOI: 10.1016/j.bjid.2017.03.021.
12. Immunity against diphtheria and tetanus in HIV-infected children / A. Volokha, I. Raus, B. Donskoy [et al.] // *Child Health*. – 2016. – Vol. 75 (7). – P. 124-129. DOI: 10.22141/2224-0551.7.75.2016.86738.
13. Effect of HIV exposure and timing of antiretroviral therapy initiation on immune memory responses to diphtheria, tetanus, whole cell pertussis and hepatitis B vaccines / O. E. Simani, A. Izu, M. C. Nunes [et al.] // *Expert Review Vaccines*. – 2019. – Vol. 18 (1). – P. 95-104. DOI: 10.1080/14760584.2019.1547195.
14. Lang T.A. How to report statistics in medicine: Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewers / Ed. by T. A. Lang, M. Secic. – 2nd ed. Philadelphia: American College of physicians, 2006. – 490 p.
15. Diphtheria, tetanus, poliomyelitis, yellow fever and hepatitis B seroprevalence among HIV1-infected migrants. Results from the ANRS VIHVO vaccine sub-study / J. Mullaert, S. Abgrall, N. Lele [et al.] // *Vaccine*. – 2015. – Vol. 33 (38). – P. 4938-4944. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.07.036.

16. Diphtheria antibodies and T lymphocyte counts in patients infected with HIV-1 / F. A. Speranza, S. K. Ishii, L. C. Thuler [et al.] // *Braz. J. Microbiol.* – 2012. – Vol. 43 (3). – P. 946-950. DOI: 10.1590/S1517-838220120003000014.

17. Long-term immune responses to vaccination in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis / S. Kerneis, O. Launay, C. Turbelin [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 58 (8). – P. 1130-1139. DOI: 10.1093/cid/cit937.

18. Seroprevalence of antibodies against diphtheria, tetanus and pertussis in adult at-risk patients / L. Boey, E. Bosmans, L. B. Ferreira [et al.] // *Vaccines.* – 2021. – Vol. 9 (1). – P. 18. – Access mode : <https://doi.org/10.3390/vaccines9010018>.

19. Tetanus and diphtheria seroprevalence in patients infected with human immunodeficiency virus / A. Eslamifard, A. Ramezani, M. Banifazl [et al.] // *An Iranian Journal of Pathology.* – 2012. – Vol. 7 (1). – P. 27-31.

20. Factors influencing persistence of diphtheria immunity and immune response to a booster dose in healthy Slovak adults / M. Petráš, V. Oleár, M. Molitorisová [et al.] // *Vaccines (Basel).* – 2019. – Vol. 7(4). – P. 139. DOI: 10.3390/vaccines7040139.

## References

1. Bonanni, P., Bonaccorsi, G., Lorini, C., Santomauro, F., Tiscione, E., Boccalini, S., & Bechini, A. (2018). Focusing on the implementation of 21st century vaccines for adults. *Vaccine*, 36 (36), 5358-65. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.07.100.

2. Crum-Cianflone, N.F., & Sullivan, E. (2017). Vaccinations for the HIV-infected adult: A review of the current recommendations, part I. *Infect. Dis. Ther.*, 6 (3), 303-331. DOI: 10.1007/s40121-017-0166-x.

3. Cunha, G.H., Galvao, M.T., Medeiros, C.M., Rocha, R.P., Lima, M.A., & Fechine, F.V. (2016). Vaccination status of people living with HIV/AIDS in outpatient care in Fortaleza, Ceará, Brazil. *Braz. J. Infect. Dis.*, 20 (5), 487-493. DOI: 10.1016/j.bjid.2016.07.006.

4. Revenko, H.O., Mavrutenkova, V.V., & Chykarenko, Z.O. (2020). Clinical and laboratory predictors of antitoxic immunity against diphtheria and tetanus in adults with HIV infection. *Medicni perspektivi – Medical Perspectives*, 25 (3), 117-124. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214846>.

5. Revenko, H.O. (2020). Strength of anti-diphtheria and anti-tetanus immunity in HIV-infected adults. *Bulletin of Problems Biology and Medicine*, 158 (4), 178-182. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-4-158-178-182.

6. Lytvyn, K.Y. (2018). *Main characteristics and risks of HIV-associated tuberculous lesions of the nervous system. Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy*, Vol. 18(62), 65-69 [in Ukrainian].

7. Revenko, G.O., & Mavrutenkova, V.V. (2018). Immune response of adult people living with human immunodeficiency virus to the introduction of diphtheria and tetanus toxoid (review of literature). *Actual Infectology*, 6 (1), 7-11. DOI: 10.22141/2312-413x.6.1.2018.125629.

8. Grabmeier-Pfistershammer, K., Herkner, H., Touzeau-Roemer, V., Rieger, A., Burgmann, H., & Poepl, W. (2015). Low tetanus, diphtheria and acellular pertussis (Tdap) vaccination coverage among HIV infected individuals in Austria. *Vaccine*, 33 (32), 3929-3932. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.06.056.

9. Dlamini, S.K., Madhi, S.A., Muloiwa, R., von Gottberg, A., Moosa, M.S., Meiring, S.T., Wiysonge, C.S., Hefer, E., Mulaudzi, M.B., Nuttall, J., Moorhouse, M., & Kagina, B.M. (2018). Guidelines for the vaccination of HIV-infected adolescents and adults in South Africa.

21. Seroprevalence and vaccination coverage of vaccine-preventable diseases in perinatally HIV-1-infected patients / L. Sticchi, B. Bruzzone, P. Caligiuri [et al.] // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2015. – Vol. 11 (1). – P. 263-269. DOI: 10.4161/hv.36162.

22. Reduced tetanus antibody titers in overweight children / A. Eliakim, C. Schwindt, F. Zaldivar [et al.] // *Autoimmunity.* – 2006. – Vol. 39 (4). – P. 137-141. DOI: 10.1080/08916930600597326.

23. Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans / P. A. Sharidan, H. A. Paich, J. Handy [et al.] // *International Journal of Obesity.* – 2012. – Vol. 36(8). – P. 1072-1077. DOI : 10.1038/ijo.2011.208.

24. Association between obesity and vulnerability and serologic response to influenza vaccination in older adults / H. K. Talbot, L. A. Coleman, K. Crimin [et al.] // *Vaccine.* – 2012. – Vol. 30(26). – P. 3937-3943. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.03.071.

25. Immune activation, smoking, and vaccine response / M. Younas, F. Carrat, C. Desaint [et al.] // *AIDS.* – 2017. – Vol. 31 (1). – P. 171-173. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001311.

*Southern African Journal of HIV Medicine*, 19 (1), 1-8. DOI: <https://doi.org/10.4102/sajhivmed.v19i1.839>.

10. El Chaer, F., & El Sahly, H.M. (2019). Vaccination in the Adult Patient Infected with HIV: A Review of Vaccine Efficacy and Immunogenicity. *Am J Med.*, 132 (4), 437-446. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.12.011.

11. Pinto Neto, L.F.D.S., Vieira, J.V., & Ronchi, N.R. (2017). Vaccination coverage in a cohort of HIV-infected patients receiving care at an AIDS outpatient clinic in Espírito Santo, Brazil. *Braz. J. Infect. Dis.*, 21 (5), 515-519. DOI: 10.1016/j.bjid.2017.03.021.

12. Volokha, A., Raus, I., Donskoy, B., Chernyshova, L., & Chernyshov, V. (2016). Immunity against diphtheria and tetanus in HIV-infected children. *Child Health*, 75 (7), 124-129. DOI: 10.22141/2224-0551.7.75.2016.86738.

13. Simani, O.E., Izu, A., Nunes, M.C., Violari, A., Cotton, M.F., Niekerk N.V, Adrian P.V, & Madhi S.A. (2019). Effect of HIV exposure and timing of antiretroviral therapy initiation on immune memory responses to diphtheria, tetanus, whole cell pertussis and hepatitis B vaccines. *Expert Rev. Vaccines*, 18 (1), 95-104. DOI: 10.1080/14760584.2019.1547195.

14. Lang, T.A., & Secic, M. (2006). *How to report statistics in medicine: Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewers.* edited by T.A. Lang, M. Secic. 2nd ed. Philadelphia: American College of physicians, 490p.

15. Mullaert, J., Abgrall, S., Lele, N., Batteux, F., Slama, L.B., Meritet, J.F., Lebon, P., Bouchaud, O., Grabar, S., & Launay, O. (2015). Diphtheria, tetanus, poliomyelitis, yellow fever and hepatitis B seroprevalence among HIV1-infected migrants. Results from the ANRS VIHVO vaccine sub-study. *Vaccine*, 33 (38), 4938-4944. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.07.036.

16. Speranza, F.A., Ishii, S.K., Thuler, L.C., Damasco, P.V., Hirata, Jr.R., Mattos-Guaraldi, A.L., & Milagres, L.G. (2012). Diphtheria Antibodies and T lymphocyte Counts in Patients Infected With HIV-1. *Braz. J. Microbiol.*, 43 (3), 946-950. DOI: 10.1590/S1517-838220120003000014.

17. Kerneis, S., Launay, O., Turbelin, C., Batteux, F., Hanslik, T., & Boelle, P.Y. (2014). Long-term immune responses to vaccination in

- HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 58 (8), 1130-1139. DOI: 10.1093/cid/cit937.
18. Boey, L., Bosmans, E., Ferreira, L.B., Heyvaert, N., Nelen, M., Smans, L., Tuerlinckx, H., et al. (2021). Seroprevalence of antibodies against diphtheria, tetanus and pertussis in adult at-risk patients. *Vaccine*, 9 (1), 18. Retrieved from: <https://doi.org/10.3390/vaccines9010018>.
19. Eslamifar, A., Ramezani, A., Banifazl, M., & Aghakhani A. (2012). Tetanus and diphtheria seroprevalence in patients infected with human immunodeficiency virus. *An Iranian Journal of Pathology*, 7 (1), 27-31.
20. Petráš, M., Oleár, V., Molitorisová, M., Dáňová, J., Čelko, A.M., Nováková, E., Štefkovičová, M., et al. (2019). Factors influencing persistence of diphtheria immunity and immune response to a booster dose in healthy Slovak adults. *Vaccines (Basel)*, 7 (4), 139. DOI: 10.3390/vaccines7040139.
21. Sticchi, L., Bruzzone, B., Caligiuri, P., Rappazzo, E., Lo Casto, M., De Hoffer, L., Gustinetti, G., et al. (2015). Seroprevalence and vaccination coverage of vaccine-preventable diseases in perinatally HIV-1-infected patients. *Hum. Vaccin. Immunother.*, 11 (1), 263-269. DOI: 10.4161/hv.36162.
22. Eliakim, A., Schwindt, C., Zaldivar, F., Casali P., & Cooper, D.M. (2006). Reduced tetanus antibody titers in overweight children. *Autoimmunity*, 39(4), 137-141. DOI: 10.1080/08916930600597326.
23. Sheridan, P.A., Paich, H.A., Handy, J., Karlsson, E.A., Hudgens, M.G., Sammon, A.B., Holland, L.A. et al. (2012). Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans. *International Journal of Obesity*, 36 (8), 1072-1077. DOI: 10.1038/ijo.2011.208.
24. Talbot, H.K., Coleman, L.A., Crimin, K., Zhu, Y., Rock, M.T., Meece, J., Shay, D.K., et al. (2012). Association between obesity and vulnerability and serologic response to influenza vaccination in older adults. *Vaccine*, 30 (26), 3937-3943. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.03.071.
25. Younas, M., Carrat, F., Desaint, C., Launay, O., & Corbeau, P. (2017). Immune activation, smoking, and vaccine response. *AIDS*, 31 (1), 171-173. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001311

## PREDICTORS OF ANTITOXIC ANTI-DIPHTHERIA IMMUNITY STRENGTH IN HIV-INFECTED ADULTS

H.O. Revenko

Dnipro State Medical University

**SUMMARY.** The aim of the study was to assess the intensity of immunity against diphtheria in HIV-infected adults and to investigate its relationship with the main clinical and laboratory indicators to determine the predictors of the integrated use of these factors. The study included 90 patients with HIV aged 22 to 60 years, the average age was (40.1±0.9) years, men – 39 (43.3 %), women – 51 (56.7 %). The control group included 49 healthy immunocompetent volunteers of the appropriate age group and gender composition. We found that the median of diphtheria antibodies was 0.17 (0.09–0.38) IU/ml, which is 6.1 times lower than in the control group – 1.03 (0.56–1.27) IU/ml ( $p < 0.001$  by U-test).

High risk of absence or low levels of diphtheria antibodies significantly (from  $p < 0.05$  to  $p < 0.001$ ) is associated with anemia, thrombocytopenia, elevated ESR, low levels of T-helpers (nadir), the presence of tongue leukoplakia, body weight deficit, smoking. The greatest protective opportunities to increase the level of anti-diphtheria immunity in HIV-infected adults, respectively, are

associated with the receipt of injectable drug replacement therapy ( $r_s = 0.57$ ;  $p = 0.002$ ), the absence of hairy leukoplakia of the tongue ( $r_s = -0.23$ ;  $p = 0.030$ ), smoking cessation ( $r_s = -0.26$ ;  $p = 0.013$ ), normal laboratory blood counts (hemoglobin level –  $r_s = 0.25$ ;  $p = 0.02$ , platelets –  $r_s = 0.41$ ;  $p < 0.001$ , ESR –  $r_s = -0.55$ ;  $p < 0.001$ ) and body weight –  $r_s = 0.31$  ( $p = 0.003$ ), as well as more T-helpers (nadir) –  $r_s = 0.49$  ( $p < 0.001$ ).

A comprehensive assessment of these factors will allow, without conducting special studies, to identify risk groups that require vaccination against diphtheria.

**Key words:** HIV infection; diphtheria; immunity; adults.

### Відомості про автора:

Ревенко Георгій Олександрович – асистент кафедри інфекційних хвороб, Дніпровський державний медичний університет; e-mail: [georev@ukr.net](mailto:georev@ukr.net)

### Information about the author:

Revenko H.O. – assistant of the Department of Infectious Diseases, Dnipro State Medical University; e-mail: [georev@ukr.net](mailto:georev@ukr.net)

Конфлікт інтересів: немає.

Author has no conflict of interest to declare.

Отримано 2.04.2021 р.

К.В. Юрко<sup>1</sup>, І.В. Лантух<sup>2</sup>, Н.Ф. Меркулова<sup>1</sup>, А.С. Лєсна<sup>1</sup>

## ЗНАЧЕННЯ ПСИХОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ ДЛЯ СОЦІАЛЬНОЇ АДАПТАЦІЇ ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ХВОРИХ

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет,  
<sup>2</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

**Мета роботи** – проаналізувати значення психологічної допомоги для соціальної адаптації ВІЛ-інфікованих хворих.

**Матеріали і методи.** Емпіричною базою дослідження став аналіз 30 медичних карт стаціонарних пацієнтів, госпіталізованих в інфекційне відділення № 3 Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова впродовж 2019 р. Більшість склали хворі працездатного віку, а саме 25 осіб (83,3 %), при цьому середній вік пацієнтів становив (28,5±5,5) років. Хворі під час дослідження були поділені на групи залежно від отримання психологічної допомоги, психоемоційних розладів, ознак соціальної дезадаптації.

**Результати дослідження.** Першу групу пацієнтів склали 10 (33,3 %) хворих, які відмовилися від психологічної допомоги. Другу групу, а саме 20 (66,7 %) пацієнтів, склали хворі, які одразу після встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції отримували психологічну допомогу та мали слабші розлади.

Під час дослідження використовувався набір методик: клініко-анамнестичний метод; для оцінки наявності у пацієнтів депресії застосовували шкалу її оцінки Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS); для визначення рівня тривожності у хворих використовували опитувальник тривожності Спілбергера-Ханіна; визначали прихильність пацієнтів до лікування за шкалою оцінки комплаєнтності Мориски-Грін.

**Висновки.** Питання адаптації ВІЛ-інфікованих пацієнтів у суспільстві є значною проблемою, що обумовлюється низьким рівнем обізнаності про ВІЛ-інфекцію, шляхи її передачі. Отримані результати свідчать про необхідність психологічної допомоги ВІЛ-інфікованим на кожному етапі, як в момент оголошення діагнозу (запобігання розвитку депресії, суїцидальних намірів), так і під час медикаментозного лікування (дебрифінг методики, створення груп підтримки «рівний – рівному»), завдяки чому прискорюється соціальна адаптація хворих та ефективність медикаментозного лікування.

**Ключові слова:** СНІД, соціальна адаптація, дебрифінг, комплаєнтність, психологічна допомога.

Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) є однією із значущих проблем медицини у світі. Він впродовж майже сорока років має катастрофічні наслідки впливу на організм інфікованих осіб, так і на соціальний стан хворого [1].

З початку епідемії на ВІЛ-інфекцію, а саме з 1981 р., у світі захворіли понад 78 млн людей, тобто 2 млн щорічно, та померло близько 39 млн хворих [2]. Станом на 2019 р. загальна кількість хворих на ВІЛ-інфекцію у світі становить понад 38 млн, з них 36,2 млн дорослого населення та 1,8 млн дітей віком від 0 до 14 років [3].

Щодо України, то на теперішній час у ній налічується понад 250 тис. ВІЛ-інфікованих осіб. Епідемічна ситуація з ВІЛ-інфекції залишається напруженою – продовжується поширення ВІЛ серед населення, зростає кумулятивна кількість ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД. За даними Центру громадського здоров'я, станом на серпень 2020 р. в Україні було зареєстровано 1 331 нових випадків ВІЛ-інфекцій, у 346 пацієнтів діагностували четверту стадію синдрому набутого імунодефіциту людини (СНІД) та зафіксовано 191 летальний випадок.

ВІЛ-ретровірус, з роду лентівіруси, який вражає та поступово знищує клітини імунної системи людини, призводить до розвитку тяжкої імуносупресії. Є два різновиди вірусу – ВІЛ-1 та ВІЛ-2, які відрізняються антигенною структурою. Якщо ВІЛ-1 розповсюджений по всьому світу, то ВІЛ-2, що вважається більш «помірним», виявляється тільки на території Західної Африки [4].

Групу ризику захворюваності на ВІЛ-інфекцію становлять особи, які мають залежність від ін'єкційних наркотичних речовин (56 %); безладні статеві контакти (22 %), в умовах пенітенціарної системи (7 %), в анамнезі гемотрансфузії (9 %), наявність пірсингу або татуювань (6 %). Також до групи ризику захворюваності на ВІЛ-інфекцію відносять медичних працівників хірургічної та стоматологічної спеціальності, які мають прямий

контакт із кров'ю пацієнтів. Найбільш розповсюдженими клінічними проявами у ВІЛ-інфікованих хворих є хронічна діарея – 85 %; гарячка постійного характеру, впродовж місяця – 66,2 %; втрата маси тіла більше 10 % за півроку – 95 %; кандидоз ротової порожнини або езофагеальний кандидоз – 70 %; лімфаденопатія – 91,5 % [5].

Мета дослідження – проаналізувати значення психологічної допомоги для соціальної адаптації ВІЛ-інфікованих хворих.

### Матеріали і методи

Емпіричною базою дослідження став аналіз 30 медичних карт стаціонарних пацієнтів, госпіталізованих в інфекційне відділення № 3 Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова впродовж 2019 р. Більшість склали хворі працездатного віку, а саме 25 осіб (83,3 %), при цьому середній вік пацієнтів становив  $(28,5 \pm 5,5)$  років.

Більшість хворих за сімейним станом були неодружені – 43,3 % або розлучені – 26,6 %. За гендерним складом переважали чоловіки – 18 (60 %), а жінок було лише 12 (40 %).

3 (10 %) пацієнти мали залежність від наркотичних речовин, 9 (30 %) зловживали спиртними напоями та 18 (60 %) заперечували наявність будь-якої шкідливої звички. Більшість хворих віднесена до малозабезпечених груп населення 18 (60 %).

Під час дослідження використовувався набір методик: клініко-анамнестичний метод; для оцінки наявності у пацієнтів депресії застосовували шкалу її оцінки Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS); для визначення рівня тривожності у хворих використовували опитувальник тривожності Спілбергера-Ханіна; визначали прихильність пацієнтів до лікування за шкалою оцінки комплаєнтності Мориски-Грін.

Хворі під час дослідження були поділені на групи залежно від отримання психологічної допомоги, психоемоційних розладів, ознак соціальної дезадаптації.

### Результати досліджень та їх обговорення

Першу групу пацієнтів становили 10 (33,3 %) хворих, які відмовилися від психологічної допомоги. Вони мали психоемоційні розлади та ознаки соціальної дезадаптації, а саме: відмову у спілкуванні – 3 (30 %); реакцію «заперечування діагнозу» – 10 (100 %), дратливість – 3 (30 %), ознаки депресії – 5 (50 %), підвищену агресивність – 2 (20 %), звільнилися з роботи одразу після встановлення діагнозу – 4 (40 %), розрив дружніх стосунків із колегами, родичами після встановлення діагнозу – 7 (70 %).

Другу групу, а саме 20 (66,7 %) пацієнтів, склали хворі, які одразу після встановлення діагнозу ВІЛ-

інфекції отримували психологічну допомогу та мали слабші розлади: приховування відомості про стан свого здоров'я – 3 (15 %), ознаки депресії – 2 (10 %), відмову у спілкуванні – 1 (5 %). Під час дебрифінгу хворі другої групи активніше цікавилися пошуком шляхів вирішення як складних побутових моментів, так і проблем, пов'язаних з втратою здоров'я.

Під час оцінки наявності депресії хворих за шкалою оцінки MADRS отримані наступні результати: у 6 пацієнтів першої групи мав місце великий депресивний епізод та у 4 – середній. У хворих другої групи ознаки депресії були лише у 4 хворих у вигляді середнього депресивного епізоду.

При дослідженні рівня тривожності за допомогою опитувальника Спілбергера-Ханіна пацієнти першої групи, а саме 6 хворих, отримали менше 45 балів, які відповідали помірному рівню тривожності та 4 – більше 45 балів, що становило високий рівень тривожності. Результати опитування пацієнтів другої групи показали, що майже всі хворі набрали менше 30 балів, а це відповідало низькому рівню тривожності.

При оцінюванні комплаєнтності хворих, за допомогою шкали Мориски-Грін, були отримані наступні результати: 6 хворих першої групи отримали 2 бали, що відповідало низькому рівню комплаєнтності, та у 4 хворих комплаєнтності не було протягом всього періоду спостереження.

При оцінці комплаєнтності хворих другої групи після дебрифінгу, відвідування ВІЛ-центру, групової психологічної підтримки протягом від одного до трьох місяців комплаєнтність була оцінена як задовільна та становила 3 бали.

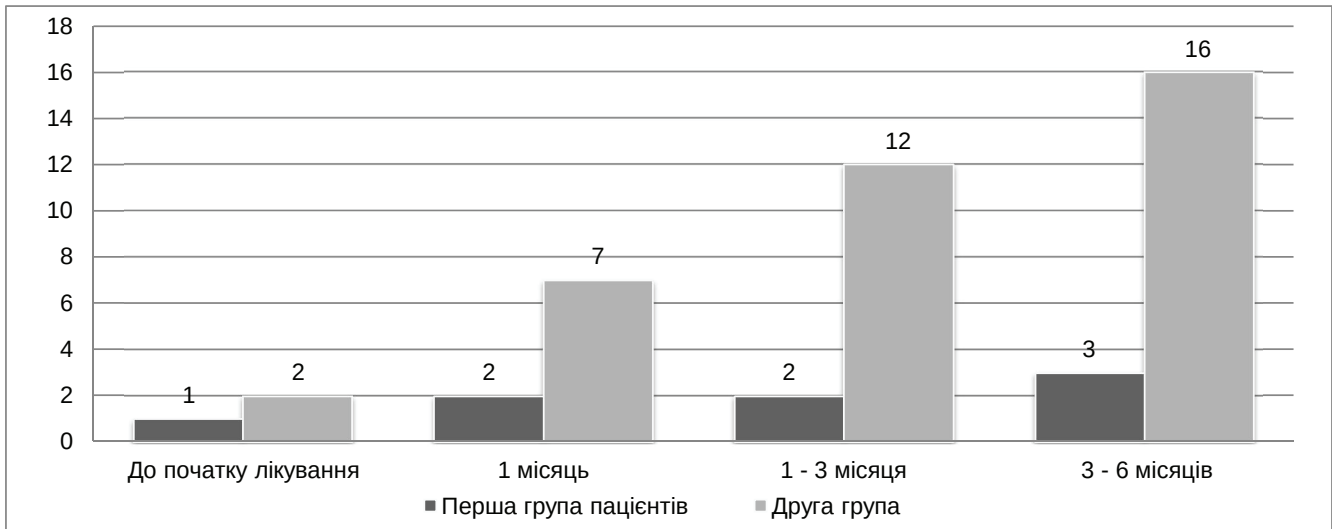
Після трьох місяців спостерігалася позитивна динаміка як у психологічному стані хворих, так і в соціальній адаптації (хворі були зацікавлені в пошуку шляхів вирішення складних побутових моментів і проблем, пов'язаних з втратою здоров'я).

У подальшому комплаєнтність хворих була максимальна та становила 4 бали (мал. 1).

Як свідчить дослідження і підтверджує практика сьогодення, реакцією на СНІД в масовій свідомості є «снідофобія». Вона обумовлена тим, що летальність при СНІДі вища, ніж при холері та чорній віспі. Це не випадково, бо неминучою реакцією у суспільстві на термін «СНІД» є «тваринний» жах перед тяжкими стражданнями, вмиранням, смертю, безсиллям медицини. І це на фоні того, що лікування хворих, пов'язаних із СНІДом, ефективне лише частково.

Прогноз для таких хворих невтішний – смерть упродовж 2 років. Цей суб'єктивний жах, який багаторазово підсилюється наростаючим жахом перед СНІДом, накладається на негативне ставлення суспільства до всіх





Мал. 1. Оцінка комплаєнтності хворих на ВІЛ-інфекцію.

ВІЛ-інфікованих, яких за інерцією відносять до так званих маргінальних груп. У цій ситуації діагноз психічного захворювання нерідко стигматизує людину (вилучення особистості з широкого соціального визнання), тому у хворих на СНІД панує свідомість невиліковності, приреченості на смерть, а це посилюється емоційною ізоляцією, ворожим ставленням до них з боку суспільства. В таких умовах можуть провокуватися в інфікованого або хворого негативні відчуття, а саме відчуття помсти, яке здатне перетворити його у свідомого розповсюджувача збудника, у людину, де помста домінує над здоровим глуздом. Така ситуація вимагає з боку медичних працівників дотримуватися збереження лікарської таємниці щодо ВІЛ-інфікованих. Це призводить до того, що людська спільнота перебуває в ситуації «еквілібриуму», де, з одного боку, вона стикається із клінічною реальністю та міфами, що пов'язані з цією хворобою, а з другого – із заборонами на будь-яку дискримінацію (обмеження прав і обов'язків) хворих на СНІД, що декларується нормою міжнародного права. Все це в сукупності негативно впливає на епідемічну ситуацію та на темпи поширення інфекції.

Дослідження свідчать, що ВІЛ-інфекція як прямо, так і опосередковано провокує розвиток психічних відхилень, що є наслідком реагування на хворобу; необхідність дотримуватися тривалого лікування, що пролонгує захворювання, розвиток органічних уражень головного мозку. Аксиомою є те, що психічні захворювання у ВІЛ-інфікованих проявляються набагато частіше, ніж серед населення у цілому. При цьому серед психічних порушень при ВІЛ-інфікуванні виділяють розлади, які безпосередньо пов'язані з реакцією особистості на факт захворювання на ВІЛ/СНІД [6].

Тяжкою психологічною травмою є інфікування хворого ВІЛом. Це вважають багато дослідників і вони мають на таке усі підстави, адже цей феномен супроводжується, у першу чергу, страхом стигматизації і подальшої дискримінації, що призводить до дезадаптації, а це, своєю чергою, може супроводжуватись девіантною поведінкою. Ряд вчених вважає, що ці стигми є значною перешкодою для боротьби з поширенням захворювання. Сутність цих стигм, які виокремлено в Україні, – це соціальна ізоляція; обмеження у правах і доступі до допомоги; вторинні стигми (стигматизація оточуючих). У свою чергу, це призводить до розладів адаптації та проявляється у вигляді: афективних (депресивний синдром; маніакальний синдром); невротичних (конверсійні розлади; іпохондричний синдром; сенестопатичний синдром; астеноневротичний синдром; тривожні розлади).

Для ВІЛ-інфікованих притаманна і самостигматизація. Для неї характерне відчуття власної гідності окремої особистості. Тому дискримінація та стигматизація ВІЛ-інфікованих чинять сильний психологічний вплив на самосвідомість, викликаючи в особистості депресію, а це призводить до девальвації власної гідності, заниженої самооцінки і, звичайно, відчаю. Наслідком цього є психічний стан людини, коли їй притаманне відчуття власної провини; занижена самооцінка, сором; звинувачення інших, відчуття необхідності покарання; бажання вчинити самогубство. Для ВІЛ-інфікованих характерний і такий психологічний стан, як саморуйнування. Були проведені наукові роботи, що підтвердили мультифакторну природу антивітальних тенденцій у поведінці ВІЛ-інфікованих, указуючи на те, що не тільки депресія є важливим фактором, що веде

до суїцидальної поведінки, але й порушення сну (а саме термінальна інсомнія); ступінь особистісної ворожнечі (негативні відчуття і негативні оцінки людей і подій); тривожні розлади [7].

У цих складних умовах суспільство повинно створити систему громадської солідарності, що має гуманістичний характер. Вона повинна полягати в наступному:

1) солідарність здорових людей, яка виключає презирливо-дискримінаційне відношення до ВІЛ-інфікованих; навпаки, цим групам слід надавати всіляку допомогу. Мова йде не тільки про кошти, але і про інтенсивне медичне дослідження, про освіту та моральну й психологічну підтримку уражених, про самокритичне ставлення до власної сексуальної моралі;

2) солідарність потенційно інфікованих, які не можуть виключати для себе можливість захворіти на СНІД. Вони повинні добровільно пройти тест на СНІД, тим самим внести прозорість у власні життєві плани;

3) солідарність інфікованих, що передбачає їх відповідальні дії, перш за все, у сексуальній поведінці, що виключає можливість передачі хвороби (в тому числі шляхом використання голки для ін'єкцій, донорства тощо);

4) хворим пропонується не лише солідарність, але й співчуття та морально-психологічна підтримка.

Вимога солідарності – моральна вимога. Вона не завжди супроводжується відповідними діями. Це стосується політики на державному рівні. Політика – це практичні дії, мета яких – благо певних груп людей. У випадку із СНІДом ця мета – захист здорових людей та допомога інфікованим і хворим. Для цього необхідно вдаватися до низки організаційно-психологічних заходів, враховуючи те, що СНІД – епідемія пандемічного масштабу, а ліків проти нього ще не знайдено. До цих заходів належить:

– просвіта з приводу СНІДу без моралізаторства та презирства до інфікованих;

– застосування легко доступного анонімного тестування;

– тестування усіх груп ризику і, за можливості, усього населення;

– у випадку позитивної реакції на СНІД – заборона, що має форму державної постанови, на певні види поведінки (наприклад, наркоманію);

– у випадку її порушення або при свідомій передачі вірусу – покарання у вигляді ізоляції;

– тестування на СНІД осіб, які приїждять на роботу з інших країн.

Проте слід пам'ятати, що немає і не може бути таких законодавчих заходів, які б захищали від СНІДу на 100 %.

Лікування хворих на ВІЛ/СНІД залишається складною медико-психологічною проблемою. Кваліфікована психологічна допомога потрібна на кожному етапі:

1) в момент оголошення діагнозу (запобігання розвитку депресії, суїцидних намірів);

2) спонукання до активного медикаментозного лікування;

3) психотерапевтична робота з ВІЛ-інфікованими споживачами наркотиків.

Дуже часто розкриття пацієнтами свого діагнозу веде до розриву відносин із родичами, друзями, з'являються проблеми у професійній сфері та при отриманні медичної допомоги. Пацієнти, яким діагноз встановили недавно, мають низькі показники нормальної реакції на діагноз та високі показники дезадаптації у суспільстві.

### Висновки

Питання адаптації ВІЛ-інфікованих пацієнтів у суспільстві є значною проблемою, що обумовлюється низьким рівнем обізнаності про ВІЛ-інфекцію, шляхи її передачі. Хворі, яким діагноз встановили недавно, мають високі показники дезадаптації у суспільстві. Отримані у нашому дослідженні результати свідчать про необхідність психологічної допомоги ВІЛ-інфікованим на кожному етапі, як в момент оголошення діагнозу (запобігання розвитку депресії, суїцидних намірів), так і під час медикаментозного лікування (дебріфінг методики, створення груп підтримки «рівний – рівному»), завдяки чому прискорюється соціальна адаптація хворих та ефективність медикаментозного лікування.

## Література

1. Quality of HIV care and mortality rates in HIV-infected patients / T. Philip, A. Kathleen, L. Kevin [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 62, N 2. – P. 233-239.
2. Marcin R. Social support, stress coping strategies, resilience and posttraumatic growth in a Polish sample of HIV-infected individuals: results of a 1 year longitudinal study / R. Marcin, O. Włodzimierz, E. Firląg-Burkacka // *J. Behav. Med.* – 2017. – Vol. 40, N 6. – P. 942-954.
3. Development of an "Impact of HIV" Instrument for HIV Survivors / L. Buscher, M. Kallen, M. Suarez-Almazor [et al.] // *J. Assoc. Nurses AIDS Care*. – 2015. – Vol. 26, N 6. – P. 720-731.
4. Niu L. Cross-culture validation of the HIV/AIDS stress scale: The development of a revised Chinese version / L. Niu, Y. Qiu, D. Luo // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, N 4. – P. 1-12.

## References

1. Korthuis, P.T., McGinnis, K.A., Kraemer, K.L., Gordon, A.J., Skanderson, M., Justice, A. C., ... & Fiellin, D.A. (2016). Quality of HIV care and mortality rates in HIV-infected patients. *Clinical Infectious Diseases*, 62 (2), 233-239.
2. Rzeszutek, M., Oniszczenko, W., & Firląg-Burkacka, E. (2017). Social support, stress coping strategies, resilience and posttraumatic growth in a Polish sample of HIV-infected individuals: results of a 1 year longitudinal study. *Journal of Behavioral Medicine*, 40 (6), 942-954.
3. Buscher, A.L., Kallen, M.A., Suarez-Almazor, M.E., & Giordano, T.P. (2015). Development of an "Impact of HIV" Instrument for HIV Survivors. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*, 26 (6), 720-731.
4. Niu, L., Qiu, Y., Luo, D., Chen, X., Wang, M., Pakenham, K. I., ... & Xiao, S. (2016). Cross-culture validation of the HIV/AIDS stress

5. Nicastro E. Family group psychotherapy to support the disclosure of HIV status to children and adolescents / E. Nicastro, G.I. Continisio, C. Storace // *AIDS Patient Care STDS*. – 2015. – Vol. 27, N 6. – P. 363-369.
6. Webel A. The relationship between social roles and self-management behavior in women living with HIV/AIDS / A. Webel, P. Higgins // *Women's Health Issues*. – 2016. – Vol. 22, N 1. – P. 27-33.
7. Bengtson A. Depressive Symptoms and Engagement in Human Immunodeficiency Virus Care Following Antiretroviral Therapy Initiation / A. Bengtson, B. Pence, M. Mimiaga // *Clin. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 18, N 3. – P. 475-481.

scale: the development of a revised Chinese version. *PLoS One*, 11 (4), e0152990.

5. Nicastro, E., Continisio, G.I., Storace, C., Bruzzese, E., Mango, C., Liguoro, I., ... & Officioso, A. (2013). Family group psychotherapy to support the disclosure of HIV status to children and adolescents. *AIDS Patient Care and STDs*, 27 (6), 363-369.
6. Webel, A.R., & Higgins, P.A. (2012). The relationship between social roles and self-management behavior in women living with HIV/AIDS. *Women's Health Issues*, 22 (1), e27-e33.
7. Bengtson, A.M., Pence, B.W., Mimiaga, M.J., Gaynes, B.N., Moore, R., Christopoulos, K., ... & Mugavero, M. (2019). Depressive symptoms and engagement in human immunodeficiency virus care following antiretroviral therapy initiation. *Clinical Infectious Diseases*, 68 (3), 475-481.

## THE IMPORTANCE OF PSYCHOLOGICAL ASSISTANCE FOR SOCIAL ADAPTATION OF HIV-INFECTED PATIENTS

K.V. Yurko<sup>1</sup>, I.V. Lantukh<sup>2</sup>, N.F. Merkulova<sup>1</sup>, A.S. Liesna<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University

**SUMMARY.** *Aim.* Analyze the importance of psychological care for the social adaptation of HIV-infected patients.

**Materials and methods.** The empirical basis of the study was the analysis of 30 medical records of inpatients hospitalized in the Infectious Department No. 3 of Regional Clinical Infectious Diseases Hospital in Kharkiv during 2019. The majority were patients of

working age, namely 25 people (83.3 %), with the average age of patients was (28.5±5.5) years. Patients during the study were divided into groups depending on the receipt of psychological assistance, psycho-emotional disorders, signs of social maladaptation.

**Results of the research.** Group 1 of patients consisted of 10 (33.3 %) patients who refused psychological care. Group 2, namely 20 (66.7 %) patients, consisted of patients who received psychological help immediately after the diagnosis of HIV infection and had less pronounced disorders.

A set of methods was used during the study: clinical and anamnestic method; the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) was used to assess the presence of depression in patients; to determine the level of

*anxiety in patients used the Spielberger-Khanin anxiety questionnaire; determined the adherence of patients to treatment on the scale of assessment of Morisco-Green compliance.*

**Conclusion.** *The issue of adaptation of HIV-infected patients in society is a significant problem due to the low level of awareness about HIV infection, the ways of its transmission. The results indicate the need for psychological assistance to HIV-infected people at each stage, both at the time of diagnosis (prevention of depression, suicidal ideation) and during medical treatment (debriefing methods, creating support groups "peer to peer"), so accelerates the social adaptation of patients and the effectiveness of drug treatment.*

**Key words:** *AIDS; social adaptation; debriefing; compliance; psychological help.*

#### Відомості про авторів:

Юрко Катерина Володимирівна – д. мед. н., професорка, завідувачка кафедри інфекційних хвороб ХНМУ; e-mail: kateryna\_2008@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1226-5431>

Лантух Ігор Валерійович – д. псих. н., доцент кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна; e-mail: ihor.lantukh@karazin.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0891-2704>

Меркулова Ніна Федорівна – к. мед. н., доцентка кафедри інфекційних хвороб ХНМУ; e-mail: nfmerkulova@ukr.net  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7009-7272>

Лесна Аліна Станіславівна – інтернка кафедри інфекційних хвороб ХНМУ; e-mail: lesnaalina@ukr.net  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6045-1650>

#### Information about the authors:

Yurko K.V. – MD, Professor, Chief of the Department of Infectious Diseases of KhNMU; e-mail: kateryna\_2008@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1226-5431>

Lantukh I.V. – DSs (Psychology), Associate Professor of Hygiene and Social Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University, e-mail: ihor.lantukh@karazin.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0891-2704>

Merkulova N.F. – PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases of KhNMU; e-mail: nfmerkulova@ukr.net;

Liesna A.S. – intern of the Department of Infectious Diseases of KhNMU; e-mail: lesnaalina@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6045-1650>

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 26.01.2021 р.

В.О. Паничев<sup>1</sup>, М.А. Андрейчин<sup>2</sup>, Ю.А. Кравчук<sup>1</sup>, А.Г. Даутов<sup>1</sup>, А.М. Дубровська<sup>1</sup>

## ЗАРАЖЕНІСТЬ КЛІЩІВ У ЛІСОВИХ БІОТОПАХ ТЕРНОПІЛЬСЬКОЇ ОБЛАСТІ

<sup>1</sup>Тернопільський обласний лабораторний центр МОЗ України,

<sup>2</sup>Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Зараженість кліщів патогенними мікроорганізмами впливає на епідемічне благополуччя території, адже ці членистоногі є резервуаром і вектором передачі збудників багатьох зоонозних хвороб. Кліщі забезпечують циркуляцію низки бактерій у природних осередках як важлива складова паразитарних систем.

**Мета роботи.** З'ясувати зараженість кліщів окремими патогенними мікроорганізмами у трьох погодно-географічних зонах Тернопільської області: малому Поліссі, холодному та теплому Поділлі. Порівняти ступені їх зараженості, спектри патогенів. Дослідити структуру угруповань мишуватих гризунів як складової паразитарних систем.

**Матеріали і методи.** Ентомологічні: збір кліщів та їх ідентифікація за допомогою визначника. Облік чисельності кліщів з обрахунком індексу рясності. Вивчення видового складу та чисельності угруповань мишуватих гризунів, їх відловлення стандартними живоловками, встановленими в одну лінію. Перевірку здійснювали через добу, облік вели у пастко-добах і відсотках потрапляння.

**Лабораторні:** дослідження суспензії кліщів у полімеразно-ланцюговій реакції (ПЛР) в режимі реального часу. Використовували тест-системи виробництва Vector-Best для визначення фрагментів ДНК *B. burgdorferi* s. l., *B. miyamotoi*, *Babesia* sp., *A. phagocytophilum*, *E. muris* та *E. chaffeensis*.

**Результати.** Встановлено середні значення індексів рясності кліщів у погодно-географічних зонах за трирічний період. Отримано дані щодо чисельності та складу популяцій мишуватих гризунів в обраних біотопах. Виявлено фрагменти ДНК *B. burgdorferi* s. l., *B. miyamotoi*, *Babesia* sp., *A. phagocytophilum*. Не виявлено – *E. muris* та *E. chaffeensis*.

**Висновки.** Кліщі у лісових біотопах трьох погодно-географічних зон Тернопільської області заражені *B. burgdorferi* s. l., *B. miyamotoi*, *Babesia* sp., *A. phagocytophilum*. Домінуючим паразитом є *I. ricinus*, роль хазяїна забезпечують вісім видів мишуватих гризунів.

**Ключові слова:** кліщі, патогенні мікроорганізми, зараженість, зони, мишуваті гризуни.

Систематичне вивчення Лайм-бореліозу розпочалося з 80-х років минулого століття [1]. Дослідження були спрямовані переважно на з'ясування властивостей збудника та його розповсюдження у природі, ролі кліщів як переносників [1, 2]. Було доведено роль кліщів як вектора не тільки при хворобі Лайма, а й гранулоцитарному анаплазмозі, моноцитарному ерліхіозі, бабезіозі [1, 3]. Встановлено ймовірне зараження кліщів двома патогенами й більше в поєднанні [2, 3]. Виявлено інфікованість кліщів збудниками хвороб, які на багатьох територіях до цього не реєструвались [4, 5].

Завдяки багаторічним дослідженням у Львівській області були виявлені стійкі природні осередки кліщових інфекцій з полігостальними та полівекторними паразитарними системами. Функцію основних переносників у них виконують *I. ricinus* та *D. reticulatus* зі значною перевагою першого виду [6].

В Тернопільській області, з метою оцінки природного зараження, досліджували кліщів, відібраних від людей [7]. При цьому не враховували територіального походження членистоногих. У більш ранніх дослідженнях методом темнопольної мікроскопії нами було підтверджено зараженість кліщів бактеріями з родини Spirochaetaceae, а також встановлено ступені інфікованості [8].

Відсутність конкретної інформації про патогени, що циркулюють на конкретній території, є одною з причин низької реєстрації ряду зоонозних захворювань або її відсутності [1, 6, 9, 10]. Водночас інформація щодо зараженості кліщів бореліями, зокрема у США, є підставою для встановлення ступеня епідемічного ризику, що визначає тактику термінової антибактерійної профілактики хвороби Лайма після нападу кліща без його лабораторного дослідження.

На окремих територіях функціонують стійкі природні осередки хвороб, що передаються кліщами, але їх епідемічний потенціал з'ясований недостатньо [6].

Тернопільська область знаходиться у зоні лісостепу. Площа лісів становить близько 199,3 тис. гектарів. Ліси переважно змішані широколисті. Наявність певних погодно-географічних особливостей дозволяє виділити три зони, а саме: мале Полісся – на півночі області; холодне Поділля, включаючи Опілля – в центральній частині; тепле Поділля, у тому числі Дністровський каньйон – на південному заході та півдні області. Зони різняться висотою над рівнем моря, середньо-річними температурами повітря, кількістю опадів, тривалістю теплої та холодної періодів року, числом сонячних і похмурих днів, ґрунтами та їх складом, належать до різних водних басейнів. У зоні Малого Полісся переважають хвойні ліси. Біотоп у ній являє собою піщану рівнину, вкриту сосновим лісом, що межує з долиною р. Іква. На півдні, у Дністровському каньйоні, клімат наближений до середньоземноморського. Біотопи у каньйоні розташовані в меандрі Дністра, частково обмежені скульптурно-ерозійними рельєфами. Біотопи Поділля сформовані листяними лісами та чагарниками.

Перелік тварин-резервуарів на вказаних територіях доволі широкий і включає земноводних, дрібних гризунів, зайців, лисів, диких парнокопитних, птахів, у т. ч. перелітних.

Всього було виділено вісім лісових біотопів, що найбільш повно відображають особливості, притаманні кожній зоні. Відстань між крайніми біотопами на півночі (с. В. Бережці) та півдні – (с. Мушкатівка) складає близько 200 км.

На адміністративних територіях, на яких розташовані вибрані біотопи, як і в Тернопільській області загалом, в останні роки значно зросли захворюваність на Лайм-бореліоз та число населених пунктів, де реєструються випадки. Територію Тернопільської області в цілому визнано ендемічною щодо Лайм-бореліозу [11].

Мета роботи – з'ясувати зараженість кліщів окремими патогенними мікроорганізмами у різних погодно-географічних зонах Тернопільської області (малому Поліссю, холодному та теплому Поділлі); порівняти ступені зараженості кліщів, спектри їх патогенів; дослідити структуру угруповань мишуватих гризунів як складової паразитарних систем.

### Матеріали і методи

У польові сезони 2017-2019 років проводився збір кліщів у вісьмох лісових біотопах, зокрема поблизу сіл В. Бережці (зона малого Полісся), Нараїв, Рай, Вертелка (зона холодного Поділля), Берем'яни, Хмелева, Біла, Мушкатівка (зона теплої Поділля). При цьому Берем'яни та Хмелева знаходяться у Дністровському каньйоні, Рай та Нараїв – в Опіллі.

Окрім збору кліщів з рослинності традиційним прапором та удосконаленим пристроєм, здійснювали їх вичисуння з виловлених гризунів у тих же біотопах. Загальна протяжність маршрутів склала 81,7 км.

Всього було зібрано 1089 кліщів, з них 864 – з рослинності, 225 – вичисано з упійманих гризунів. 503 кліщі були досліджені методом ПЛР для виявлення фрагментів ДНК патогенних бактерій, 386 – методом темнопольної мікроскопії на присутність борелій. 200 кліщів було передано для дослідження в Люблінський інститут медицини села (Республіка Польща) в рамках договору про співпрацю з Тернопільським національним медичним університетом імені І.Я. Горбачевського.

Кліщів розділили на 62 пули за такими ознаками: місце збору, спосіб збору (відлов, вичисуння), вид, стать, стадія розвитку. Три пули склали *D. reticulatus*, 59 – *I. ricinus*. З особин, об'єднаних у пул, готували пробу біоматеріалу (суспензія у спеціальному розчині з наборів тест-систем). Для кожного біотопу та погодно-географічної зони були обраховані індекси рясності, що характеризують заселеність території кліщами.

З метою вичисуння кліщів з гризунів та обліку чисельності останніх застосовували метод пастко-ліній. Перевірку пасток проводили через добу після їх установа. Загалом відпрацювали 4500 пастко-діб і відловили 390 мишуватих гризунів восьми видів.

### Результати досліджень та їх обговорення

Узагальнені дані ПЛР-дослідження кліщів, відібраних у лісових біотопах різних погодно-географічних зон Тернопільської області, наведено в таблиці 1.

За весь період спостереження найнижчий середній рівень індексу рясності кліщів встановлено у зоні малого Полісся (7,3). У зоні холодного Поділля він становив 11,1 з коливанням від 3,7 у біотопі Вертелка до 19,1 у біотопі Нараїв. У зоні теплої Поділля індекс склав 11,2 з коливанням у біотопах від 8,0 (Хмелева) до 13,1 (Берем'яни). Тобто спостерігається підвищення індексу з півночі на південь із зони хвойних лісів (мале Полісся) до змішаних (лісостеп) та у напрямку зростання середньорічних температур повітря (мал. 1).

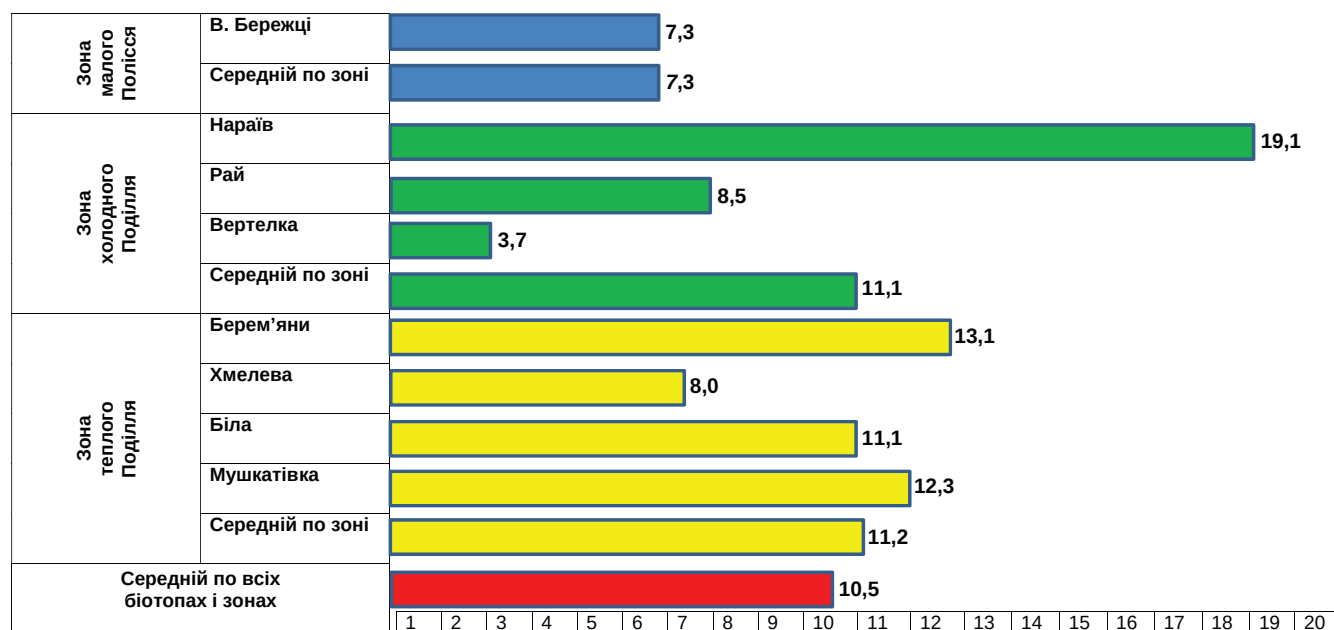
Серед зібраних кліщів 96,2 % склали особини *I. ricinus*, з них 33,2 % – самки, 30,4 % – самці, 36,4 % – німфи. Частка *D. reticulatus* становила 3,7 % від усіх зібраних кліщів, 65,6 % з них склали самки, 34,4 % – самці. Кліщі роду *D. reticulatus* були зібрані тільки у двох біотопах (В. Бережці та Нараїв). Їх географічні координати – північна широта 50°5' і 49°31', східна довжина – 25°36' і 24°46' відповідно.

Відсоток попадання гризунів у пастки теж зростав у південному напрямку і в зоні теплої Поділля переви-

Таблиця 1

Результати збору та дослідження в ПЛР кліщів з лісових біотопів різних погодно-географічних зон Тернопільської області

Показник	Зони, біотопи											
	Разом	Мале Полісся		Холодне Поділля				Тепле Поділля				
		Великі Бережці	Всього	Нараїв	Рай	Вертелка	Всього	Берем'яни	Хмелева	Біла	Мушкатівка	Всього
Індекс рясності	10,5	7,3	7,3	19,1	8,5	3,7	11,1	13,1	8,0	11,1	12,3	11,2
Число кліщів	503	40	40	96	8	46	150	113	89	43	68	313
Число пулів	62	8	8	14	2	5	21	11	8	6	8	33
Число пулів з патогенами	40	4	4	12	2	5	19	7	2	4	4	17
Число виявлених патогенів	56	6	6	15	2	6	23	9	2	7	9	27
% від загального числа	100,0	10,7	10,7	26,7	3,6	10,7	41,1	10,7	3,6	12,5	16,1	48,2
У тому числі: <i>B. burgdorferi s. l.</i>	30	4	4	10	1	3	14	4	1	4	3	12
<i>B. miyamotoi</i>	3	-	-	1	-	1	2	-	-	-	1	1
<i>Babesia sp.</i>	8	-	-	1	1	1	3	-	1	2	2	5
<i>A. phagocytophilum</i>	15	2	2	3	-	1	4	5	-	1	3	9
<i>E. muris</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E. chaffeensis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-



Мал. 1. Індеси рясності кліщів у лісових біотопах Тернопільської області.

Таблиця 2

Відсотки попадання мишуватих гризунів у пастки в різних погодно-географічних зонах Тернопільської області

Погодно-географічна зона	Відпрацьовано пастко-діб	Відловлено гризунів	% попадання
Мале Полісся	700	31	4,4
Холодне Поділля	1350	70	5,2
Тепле Поділля	2450	289	11,8
Всього	4500	390	8,7

Видовий склад відловлених мишуватих гризунів в різних погодно-географічних зонах Тернопільщини наведено в таблиці 3 і на малюнку 2.

Таблиця 3

Частота основних видів мишуватих гризунів, відловлених у різних погодно-географічних зонах Тернопільської області

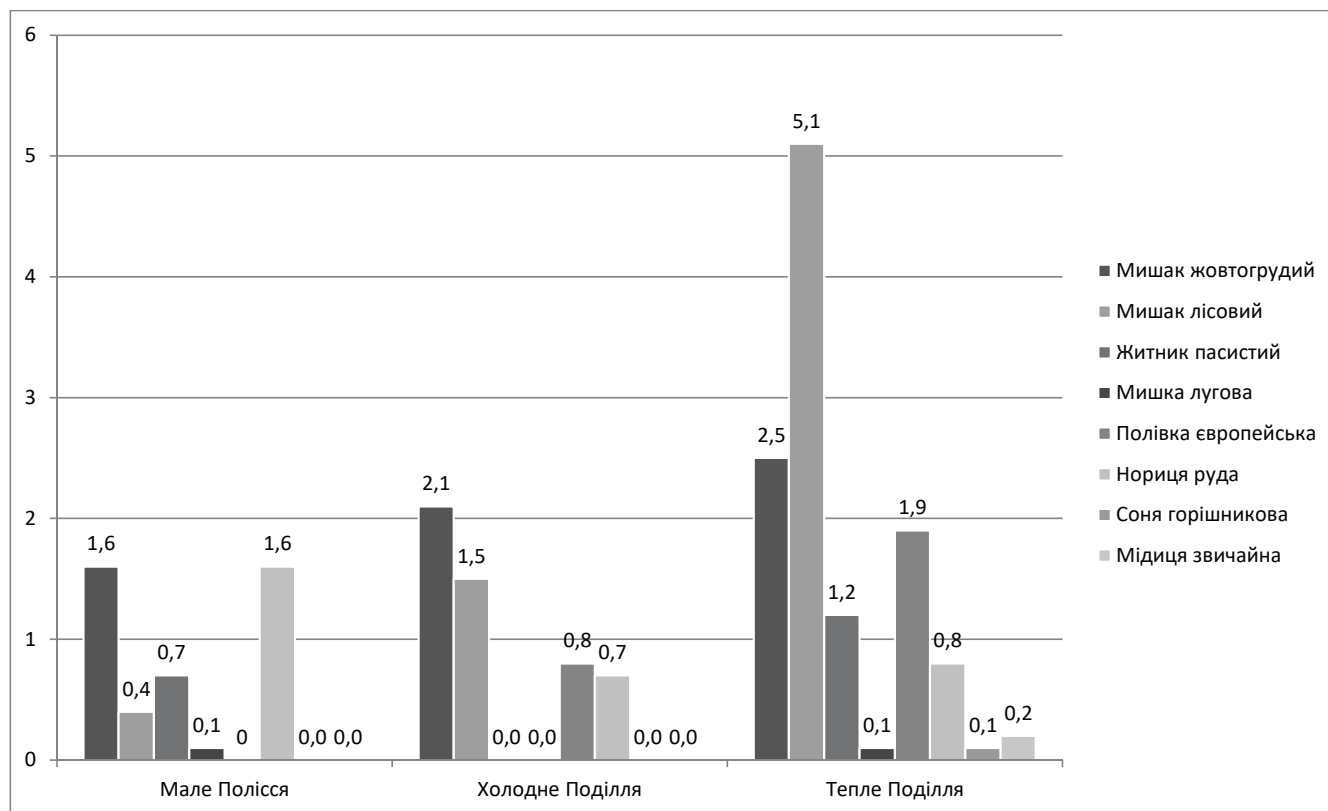
Вид гризуна	Всього відловлених	в т. ч. в зонах					
		мале Полісся		холодне Поділля		тепле Поділля	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мишак жовтогрудий <i>Sylvaemus flavicollis</i>	102	11	10,8	29	28,4	62	60,8
Мишак лісовий <i>Sylvaemus sylvaticus</i>	149	3	2,0	20	13,4	126	84,6
Житник пасистий <i>Apodemus agrarius</i>	34	5	13,4	7	20,6	22	64,7
Мишка лугова <i>Micromys minutus</i>	2	1	50,0	-	-	1	50,0
Полівка європейська <i>Microtus arvalis sensu stricto</i>	58	-	-	11	19,0	47	81,0
Нориця руда <i>Myodes glareolus</i>	41	11	26,8	10	24,4	20	48,8
Соня горішнікова <i>Muscardinus avellanarius</i>	1	-	-	-	-	1	100,0
Мідиця звичайна <i>Sorex araneus</i>	3	-	-	-	-	3	100,0

Результати дослідження угруповань мишуватих гризунів засвідчили, що біотопи та природно-географічні зони відрізняються за чисельністю та видовим складом цих гризунів. Найбільш поширеними є мишак лісовий і мишак жовтогрудий. Вони присутні у всіх зонах. Їх чисельність зростає у напрямку північ-південь. Чисельність нориці рудої є найвищою у малому Поліссі. Зона теплого Поділля і особливо найпівденніший біотоп з дубово-грабовим лісом та підліском, представленим

переважно ліщиною, має найвищу чисельність гризунів та найбільший видовий склад. Тільки в цій зоні відловлені соня горішнікова та мідиця звичайна.

За даними досліджень кліщів за допомогою ПЛР, у лісових біотопах Тернопільської області виявлені *B. burgdorferi s. l.*, *B. miyamotoi*, *Babesia sp.*, *A. phagocytophilum* (табл. 4). Водночас не знайдено збудників моноцитарного ерліхіозу *E. muris* та *E. chaffeensis*.





Мал. 2. Частота потрапляння у пастки окремих видів гризунів у погодно-географічних зонах Тернопільської області, %.

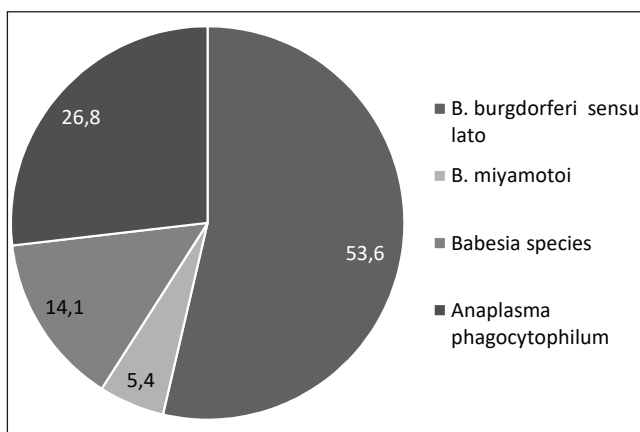
Таблиця 4

Частота виявлення патогенів у кліщах з окремих погодно-географічних зон, %

Патоген	Мале Полісся	Холодне Поділля	Тепле Поділля
<i>B. burgdorferi s. l.</i>	66,7	60,9	44,5
<i>B. miyamotoi</i>	0	8,7	3,7
<i>Babesia sp.</i>	0	13,0	18,5
<i>A. phagocytophilum</i>	33,3	17,4	33,3
Всього	100,0	100,0	100,0

Частка *B. burgdorferi s. l.* склала 53,6 % від всіх знахідок патогенів (мал. 3). При цьому в зоні малого Полісся їх відсоток становить 66,7, холодного Поділля – 60,9, теплого Поділля – 44,5. Тобто питома вага цих борелій в сумі позитивних знахідок знижувалась у напрямку з півночі на південь. Водночас відсоток позитивних результатів загалом і знахідок *Babesia sp.*, *B. miyamotoi* має зворотну тенденцію.

Подібні тенденції в зоні теплого Поділля головним чином формують два типових лісових біотопи, а саме: Біла та Мушкатівка. Натомість два біотопи з цієї зони,



Мал. 3. Частки окремих видів патогенів, виявлених у пулах кліщів з лісових біотопів, %.

що належать до Дністровського каньйону (Берем'яни та Хмелева), за відсотками позитивних результатів і спектром патогенів поступаються першим. Можливо, це є проявом автономності цих біотопів, меншою доступністю їх для диких тварин, переважанням серед прокормлювачів дрібних гризунів, міграція яких різко обмежена

через геологічні та географічні особливості біотопів каньйону. За межами каньйону ці біотопи оточені полями з інтенсивним землеробством, близько розташовані населені пункти, має місце значне антропогенне навантаження.

Особливістю зони малого Полісся є хвойні, в основному соснові багаторічні ліси та піщані ґрунти, що впливає на трав'янистий покрив та зумовлює відсутність підліску, значну інсоляцію та нищу відносну вологість. Знахідки кліщів у цій зоні наближені до заплави р. Ікви за появи листяних дерев, відповідного трав'яного покриву, близького до лугового. В цій зоні було зібрано 56,3 % особин *D. reticulatus*. З них були сформовані три пули (один з них позитивний на *B. burgdorferi s. l.*), п'ять пулів – з *I. ricinus* (три з них позитивні на *B. burgdorferi s. l.* та *A. phagocytophilum*, в одному пулі ці патогени виявлені поєднано).

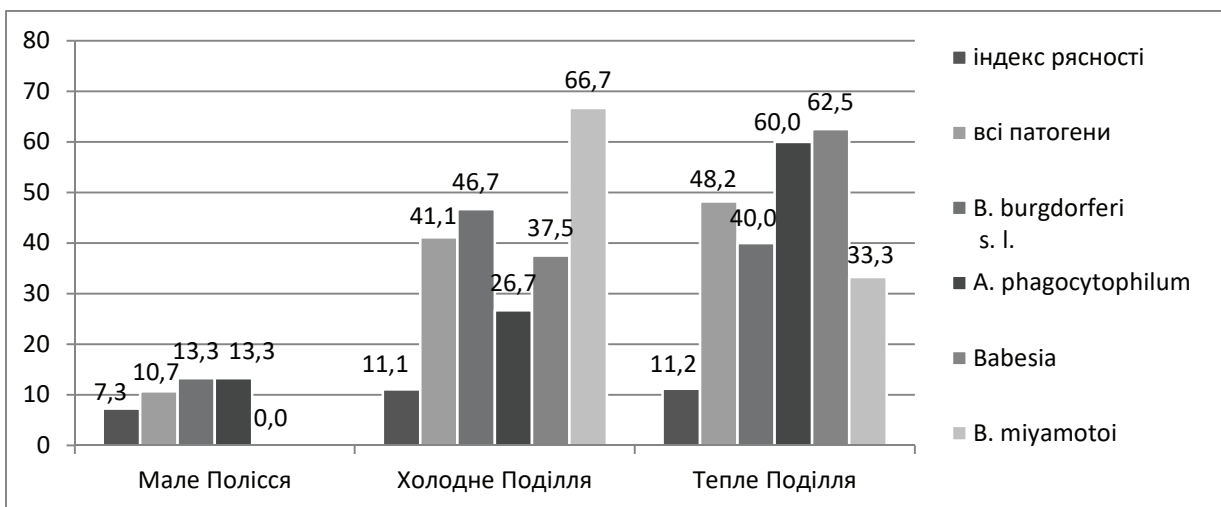
Очевидно, що особливості флори та фауни, географічна віддаленість, погодні умови сприяли формуванню на території Тернопільської області різних природних осередків кліщових інфекцій, що різняться чисельністю та складом векторів передачі, видовим складом і чисельністю мишуватих гризунів, спектром патогенів, які перебувають у паразитарних системах. На подібні відмінності на різних територіях країни вказують також інші дослідники [14, 15].

Варто зазначити, що за відносно близьких індексів рясності кліщів біотопи Поділля відрізнялися від малого Полісся більшими спектром видів і відсотками виявлених патогенів (мал. 4).

Структура позитивних результатів досліджень пулів кліщів засвідчує найбільшу поширеність *B. burgdorferi s. l.* (мал. 5, 6). Вона переважає як у варіантах поєднання патогенів, так і без їх комбінацій. *B. burgdorferi s. l.* присутня у всіх встановлених варіантах поєднання збудників. Частка *A. phagocytophilum* є в 1,4 разу меншою, а *Babesia sp.* – в 2,5. Найменш поширеним патогеном є *B. miyamotoi*, виявлена лише в трьох пулах з 40 позитивних.

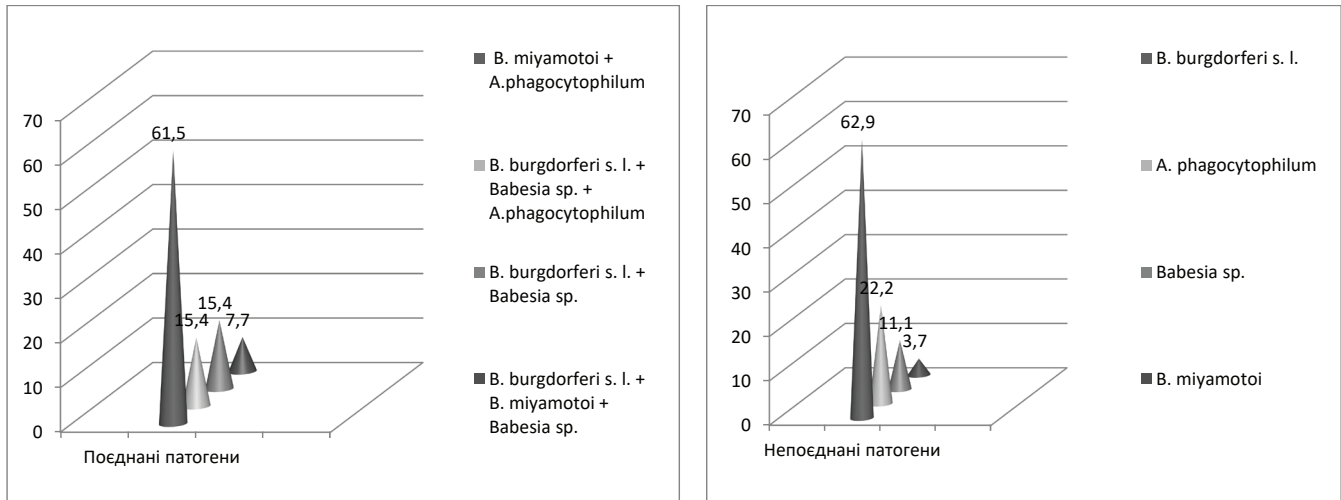
Співвідношення числа патогенів і пулів з позитивним результатом у зоні малого Полісся становить 1,5 (6/4), у холодному Поділлі – 1,2 (23/19), у теплому Поділлі – 1,6 (27/17). Тобто поєднання патогенів в одному пулі дещо частіше зустрічається на півдні області в зоні теплового Поділля. В цій зоні коефіцієнт вищий в типових лісових біотопах – 2,0 (16/8) та нижчий в біотопах Дністровського каньйону – 1,2 (11/9).

Серед кліщів на самців і самок припадало 72,5 % всіх виявлених патогенів, 80 % – позитивних на *A. phagocytophilum*, 70 % – на *B. burgdorferi s. l.*, 66,6 % – на *B. miyamotoi*. Найпростіші *Babesia sp.* частіше знаходили в пулах з личинок й німф (62,5 %). Вища зараженість імаго патогенними бактеріями очевидно обумовлена змінами більшого числа хазяїв, адже *I. ricinus* і *D. reticulatus* належать до кліщів з трирічним циклом розвитку. У літературі також повідомлялося про рідше інфікування німф, зокрема анаплазмами, порівняно з дорослими особинами кліщів [15]. Ймовірно, це обумовлено неспроможністю трансфазової передачі окремих патогенів.

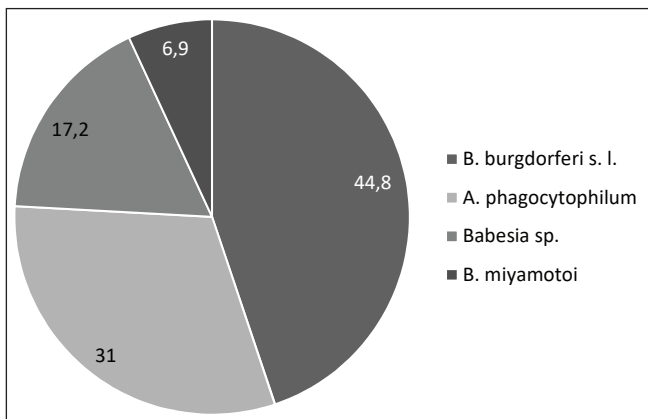


Мал. 4. Порівняння індексів рясності кліщів і відсотків патогенів серед виявлених у різних погодно-географічних зонах Тернопільської області.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 5. Відсотки зараженості кліщів патогенами та їх поєднаннями у пулах.



Мал. 6. Відсотки патогенів при поєднаній зараженості ними пулів кліщів.

### Висновки

1. У лісових біотопах трьох погодно-географічних зон Тернопільської області наявні умови та складові для стійкого функціонування паразитарних систем природ-

них осередків кліщових інфекцій. Стійкість систем забезпечується наявністю борелій та інших патогенів, достатньою чисельністю кліщів, вісьмома видами мишуватих гризунів і сприятливими факторами довкілля.

2. У лісових біотопах домінує *I. ricinus*. *D. reticulatus* зустрічається лише в двох біотопах. Індекси рясності кліщів у зонах Поділля вищі, ніж у малому Поліссі.

3. Вперше встановлено, що кліщі у лісових біотопах Тернопільської області заражені *B. burgdorferi* s. l., *B. miyamotoi*, *Babesia* sp., *A. phagocytophilum*. Переважають *B. burgdorferi* s. l. та *A. phagocytophilum*. *B. miyamotoi* та *Babesia* sp. виявлені тільки в подільських зонах, частіше в теплому Поділлі.

4. Чисельність кліщів, спектр патогенів, видовий склад та чисельність мишуватих гризунів зростають з півночі (мале Полісся) до півдня (тепле Поділля). Спостерігається залежність між індексом рясності кліщів, кількістю хазяїв і спектром патогенів, що циркулюють у популяціях гризунів.

5. Зараженість імаго дослідженими збудниками вища, ніж личинок і німф кліщів.

### Література

1. Иксодовые клещевые боррелиозы (клиника, диагностика, лечение) / В.Н. Козько, А.В. Бондаренко, М.И. Краснов, С.Н. Граматюк. – Харьков: Издательство ХГМУ, 2005. – 99 с.  
 2. Коренберг Э.М. Основные черты природной очаговости иксодовых клещевых боррелиозов в России / Э.М. Коренберг, Н.Б. Горелова, Ю.В. Ковалевский // Паразитология. – 2002. – Т. 36, № 3. – С. 177-191.

3. Инфекции, передаваемые клещами в сибирском регионе / Отв. редакторы В.В. Власов, В.Е. Кенин. – Новосибирск: Изд-во Сибирского отдела Российской Академии наук, 2011. – 397 с.

4. Природная очаговость иксодового клещевого боррелиоза, гранулоцитарного анаплазмоза и моноцитарного анаплазмоза и моноцитарного ерлихиоза человека / А.Ф. Шамсутдинов, Ю.А. Тю-

рин, М.А. Пятяшина и др. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2016. – № 4. – С. 47-50.

5. Коренберг Э.М. Взаимоотношения возбудителей трансмиссивных болезней в микст-инфицированных иксодовых клещах (Ixodidae) / Э.М. Коренберг // Паразитология. – 1999. – Т. 33, № 4. – С. 273-289.

6. Сучасні паразитарні системи кліщових інфекцій у Львівській області / Г.В. Білецька, О.В. Семенишин, І.І. Бень та ін. // Стратегія і тактика боротьби з інфекційними захворюваннями. – Харків: ДУ НАМН, 2012. – С. 126-132.

7. Зараженість кліщів, відібраних від людей в Україні, збудниками деяких бактеріозів / М.І. Шкільна, М.А. Андрейчин, С.С. Подобівський та ін. // Буковинський медичний вісник. – 2020. – Т. 24, № 1 (93). – С. 195-201.

8. Some results of assessing the number and borrelia affection of mites in various natural sites of the Ternopil Region. Epidemiological risk assessment / V. Panychev, A. Dautov, M. Pavelieva, N. Hodovana // Trind Annual BTRP Ukraine Regional One Health Research Symposium. – Kyiv, 2018. – P. 72.

9. Лайм-боррелиоз: питання діагностики і терапії / Л.Р. Шостакович-Корецька, І.В. Будаєва, А.В. Черлінець та ін. // Актуальна інфектологія. – 2014. – № 3. – С.34-38.

## References

1. Kozko, V.M., Bondarenko, A.V., Krasnov, M.I., & Gramatiuk, S.N. (2005). Ixodic tick-borne borreliosis (clinical picture, diagnosis, treatment). Kharkiv: KhDMU [in Ukrainian].

2. Korenberg, E.I., Gorelova, N.B., & Kovalevskiy, Yu.V. (2002). The main features of the natural foci of ixodic tick-borne borreliosis in Russia. *Parazitologiya – Parasitology*, 36 (3), 177-191 [in Russian].

3. Vlasov, V., & Repin, V. (Eds.). (2017). *Tick-borne infections in the Siberian region*. Novosibirsk: Izd-vo Sibirskogo otdela Rossiyskoy Akademii nauk [in Russian].

4. Shamsutdinov, A.F., Tyurin, Yu.A., Patyashina, M.A., Borisova, L.O., Trifonov, V.A., Boyko, V.A., ... & Vasilieva, E.G. (2016). Natural foci of ixodic tick-borne borreliosis, granulocytic anaplasmosis and human monocytic ehrlichiosis in the Republic of Tatarstan. *Problemy osobo opasnykh infektsiy – Problems of Especially Dangerous Infections*, 4, 47-50 [in Russian].

5. Korenberg, E.M. (1999). Interaction between transmissible disease agents in ixodid ticks (Ixodidae) with a mixed infection. *Parazitologiya – Parasitology*, (4) 33, 273-289 [in Russian].

6. Biletska, H.V., Semenyshyn, O.B., Ben, I.I., Shulhan, A.M., Drul, O.S., Fedoruk, V.I., & Lozynskiy, I.M. (2012). *Proceedings from «Strategiya i taktyka borotby z infektsiynymi zakhvoriuvanniamy» – “The strategy and tactics to combat infectious diseases”* (126-132) [in Ukrainian].

7. Shkilna, M.I., Andreychyn, M.A., Podobivsky, S.S., Fedoniuk, L.Y., Panychev, V.A., Ivakhiv, O.L., ... & Klishch, I.M. (2020). Infection of ticks selected from people in Ukraine with the causative agents of some bacterioses. *Bukovynskiy medychnyi visnyk – Bukovynian Medical Journal*, 24, 1 (93), 195-201 [in Ukrainian].

8. Panychev, V., Dautov, A., Pavelieva, M., Hodovana, N. (2018). Some results of assessing the number and borrelia affection of mites in various natural sites of the Ternopil region. *Epidemiological risk as-*

10. Климык С.І. Сучасні уявлення про гранулоцитарний анаплазмоз людини / С.І. Климык, Л.Б. Романюк, М.І. Шкільна // Інфекційні хвороби. – 2017. – № 3. – С. 4-9.

11. Хвороба Лайма на Тернопільщині / Н.А. Васильєва, О.Л. Івахів, В.О. Качор та ін. // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 2. – С. 50-53.

12. Красовська А. Угрупування мишуватих гризунів (Muridae) Національного природного парку Кременецькі гори / Анжела Красовська // Праці Теріологічної школи. – 2017. – Т. 15. – С. 28-34.

13. Мельникова О.В. Выявление спектра патогенов в иксодовых клещах из сочетанных природных очагов Прибайкалья / О.В. Мельникова, Р.В. Адельшин, Ю.Н. Грушина и др. // Паразитология. – 2018. – Т. 52, № 6. – С. 485-501.

14. Григорьева Л.А. Многолетний мониторинг численности опасных для человека иксодовых клещей Ixodes persulcatus и I. ricinus (Acari: Ixodidae) на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области / Л.А. Григорьева, Е. П. Самойлова, А.О. Шапарь // Паразитология. – 2020. – Т. 54, № 1. – С. 13-24.

15. Методичні рекомендації з епідеміології, клініки, лабораторної діагностики та профілактики гранулоцитарного анаплазмозу людини / Г.В. Білецька, І.М. Лозинський, І.І. Бень та ін. // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2012. – № 10 (59). – С. 5-15.

sessment. *Proceedings from Trind Annual BTRP Ukraine Regional One Health Research Symposium*, 72 [in Ukrainian].

9. Shostakovych-Koretska, L.R., Budayeva, I.V., Cherginets, A.V., Mavrutenkov, V.V., & Marchenko, N.Y. (2014). Lyme borreliosis: issues of diagnosis and therapy. *Aktualna infektolohiya – Current Infectiology*, 2 (03), 34-38 [in Ukrainian].

10. Klymniuk, S.I., Romaniuk, L.B., & Shkilna, M.I. (2017). Modern ideas about human anaplasmosis. *Infektsiyni khvoroby – Infectious Diseases*, (3), 4-9 [in Ukrainian].

11. Vasyliieva, N.A., Ivakhiv, O.L., Kachor, V.O., Avsiukevych, O.Ye., Voloshyn, S.B., Prodan, A.M., ... & Semenyshyn, O.B. (2011). Lyme disease in Ternopil region. *Infektsiyni khvoroby – Infectious Diseases*, 2, 50-53 [in Ukrainian].

12. Krasovska, A. (2017). Group of murine rodents (Muridae) of the Kremenets Mountains National Nature Park. *Pratsi Teriologichnoyi shkoly – Proceedings of the Theriological School*, 15, 28-34 [in Ukrainian].

13. Melnikova, O.V., Adelshin, R.V., Trushina, Yu.N., Yakovchik, N.V., & Andaev, E.I. (2018). Identification of the spectrum of pathogens in ixodid ticks from combined natural foci of the Baikal region. *Parazitologiya – Parasitology*, 52 (6), 485-501 [in Russian].

14. Grigoreva, L.A., Samoylova, E.P., Shapar, A.O. (2020). Long-term monitoring of the number of ixodid ticks Ixodes persulcatus and I. Ricinus (Acari: ixodinae) dangerous to humans in St. Petersburg and the Leningrad Region. *Parazitologiya – Parasitology*, 54 (1), 13-24 [in Russian].

15. Biletska, H.V., Lozynskiy, I.M., Ben, I.I. (2012). Methodical recommendations on epidemiology, clinic, laboratory diagnostics and prevention of human granulocytic anaplasmosis. *Klinichna imunologiya. Alerholohiya. Infektolohiya – Clinical immunology. Allergology. Infectology*, 10 (59), 5-15 [in Ukrainian].

## INFESTATION OF TICKS IN FOREST BIOTOPES OF TERNOPIL REGION

V.O. Panychev<sup>1</sup>, M.A. Andreychyn<sup>2</sup>, Y.A. Kravchuk<sup>1</sup>, A.H. Dautov<sup>1</sup>, A.M. Dubrovskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ternopil Regional Laboratory Center of the Ministry of Health of Ukraine

<sup>2</sup>I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

**SUMMARY.** *Infestation of ticks with pathogenic microorganisms affects the epidemic well-being of the territories, because these arthropods are a reservoir and vector of pathogens' transmission of many zoonotic diseases. Ticks circulate a number of bacteria in natural foci as an important component of parasitic systems.*

**The aim of the work.** *To find out the infestation of ticks with certain pathogenic bacteria in three weather-geographical zones of Ternopil region: small Polissia, cold and warm Podillia. Compare levels (degrees) of infestation, spectra of pathogens, identify possible features in each zone. Investigate the structure of groups of murine rodents as part of parasitic systems.*

**Materials and methods.** *Entomological: collection of ticks and their identification using a determinant. Accounting of ticks' number with the calculation of the abundance index. Study of the species composition and number of murine rodents groups, their capture by standard live traps installed in one line. The check was carried out in a day, the account was conducted in trap-days and percent of hit.*

*Laboratory: study of the suspension of ticks in polymerase chain reaction (PCR) in real time. A test system produced by Vector-Best was used to identify DNA fragments of B. burgdorferi s. l., B. miyamotoi, Babesia sp., A. phagocytophilum, E. muris and E. chaffeensis.*

**Results.** *The average values of ticks' abundance indices in weather-geographical zones for a three-year period have been established. Data on the number and composition of murine rodents' populations in selected biotopes were obtained. DNA fragments of B. burgdorferi s. l., B. miyamotoi, Babesia sp., A. Phagocytophilum were found; not found – E. muris and E. chaffeensis.*

**Conclusions.** *Ticks in the forest biotopes of three weather-geographical zones of Ternopil region are infected with B. burgdorferi s. l., B. miyamotoi, Babesia sp., A. phagocytophilum. The dominant parasite is I. ricinus, the host role is provided by eight species of murine rodents.*

**Key words:** *ticks; pathogenic microorganisms; infestation; zones; murine rodents.*

### Відомості про авторів:

Паничев Володимир Олександрович – лікар-епідеміолог вищої категорії, заступник директора ДУ «Тернопільський обласний лабораторний центр МОЗ України»; e-mail: vpanychev9@gmail.com

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

Кравчук Юлія Анатоліївна – к. мед. н., лікарка-бактеріолог вищої категорії, заступниця директора ДУ «Тернопільський обласний лабораторний центр МОЗ України»; e-mail: julia1983@ukr.net

Даутов Анатолій Григорович – лікар-бактеріолог вищої категорії ДУ «Тернопільський обласний лабораторний центр МОЗ України»; e-mail: anatoliydautov1952@gmail.com

Дубровська Аліна Миколаївна – лікарка-бактеріолог вищої категорії ДУ «Тернопільський обласний лабораторний центр МОЗ України»; e-mail: alinadubrovskaya64@gmail.com

### Information about the authors:

Panychev V.O. – epidemiologist of the highest category, Deputy Director of the Ternopil Regional Laboratory Center of the Ministry of Health of Ukraine; e-mail: vpanychev9@gmail.com

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

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

Kravchuk Y.A. – PhD, doctor-bacteriologist of the highest category, Deputy Director of the Ternopil Regional Laboratory Center of the Ministry of Health of Ukraine; e-mail: julia1983@ukr.net

Dautov A.H. – doctor-bacteriologist of the highest category of the Ternopil Regional Laboratory Center of the Ministry of Health of Ukraine; e-mail: anatoliydautov1952@gmail.com

Dubrovskaya A.M. – doctor-bacteriologist of the highest category of the Ternopil Regional Laboratory Center of the Ministry of Health of Ukraine; e-mail: alinadubrovskaya64@gmail.com

Конфлікт інтересів: немає.

The authors have no conflicts of interests to declare.

Отримано 3.05.2021 р.

© Kotsar O.V., Kochnieva O.V., 2021  
УДК 579.842.11:615.015.8:616.381-002.3  
DOI 10.11603/1681-2727.2021.2.12165

O.V. Kotsar, O.V. Kochnieva

## ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF ESCHERICHIA COLI STRAINS ISOLATED FROM PATIENTS WITH PURULENT PERITONITIS

Kharkiv National Medical University

*Escherichia coli* remains one of the most frequent causes of several common bacterial infections in humans. Surgery on the abdominal cavity is usually complicated by peritonitis caused by *E. coli* strains. Recently, there are data confirming the high degree of resistance of this strain. The prevalence of multidrug-resistant *E. coli* strains is increasing worldwide principally due to the spread of mobile genetic elements, such as plasmids. The rise of multidrug-resistant strains of *E. coli* also occurs in Ukraine. Therefore, the spread of resistance *E. coli* is an increasing public health concern in our country. This paper summarizes the antibiotic resistance of clinical *E. coli* strains, isolated from patients with peritonitis. Furthermore, therapeutic interventions and strategies to prevent and control infections are presented and discussed. The article also provides an overview of the current knowledge concerning promising alternative therapies against *E. coli* diseases.

**Key words:** antibiotic resistance; *E. coli* strains; purulent peritonitis.

“... I and my contemporaries were brought up in fear of God and inflammation of the abdominal cavity ...” – these are words of the famous German surgeon of the last century Wegner (1876). He studied the scientific problem of purulent peritonitis, which made it possible to fully reflect the complexity of the clinical situation that arose when a surgeon had collided with peritonitis [1].

Peritonitis is an infectious and inflammatory process of the abdominal cavity with damage to the visceral and parietal peritoneum and bordering tissues. Despite the fact that today many issues of pathogenesis, diagnosis, surgical treatment and intensive postoperative therapy of the infectious process in the abdominal cavity have been largely studied, the mortality rate among this category of patients remains high and reaches 40–90 %. The causes of acute purulent peritonitis (PP) are extremely diverse. Most often it is a consequence of gangrenous perforated appendicitis (40 %), perforation of the intestine affected by the tumor, nonspecific ulcerative process (25 %). According to V. V.

Moskalenko et al., peritonitis is an autoinfectious polymicrobial disease [2]. Along with adequate surgical intervention, antibiotic therapy occupies one of the leading places in the treatment of peritonitis. At the same time, the stereotyped choice of drugs, without taking into account the antibiotic resistance of the isolated strains only worsens the course of the disease and increases the lethality. It is known that sanitation of the abdominal cavity is one of the key components of its surgical treatment. However, the effectiveness of washing the peritoneum is due to a purely mechanical washout of microorganisms with using of various antibiotics and antiseptics can lead to increase in the number of strains resistant to them. At the same time, the qualitative and quantitative composition of the microflora has an important prognostic value. Until recently, the infectious process of the abdominal cavity was mistakenly presented as a mono-infection, mainly caused by *Escherichia coli* or *Staphylococci*, less often by their associations. Bacteriological studies of recent years have shown the polymicrobial nature of the developing infection with the participation of a variety of aerobic and anaerobic microorganisms. Also in the mechanism of general pathophysiological reactions in purulent peritonitis, the main role is assigned to intoxication. The leading factor of the development of toxicosis belongs to Escherichiosis toxin. It enters the general bloodstream from the infected abdominal cavity. In turn, the developing intestinal paresis leads to indigestion, fermentation, rotting of intestinal contents and the absorption of toxic products of protein hydrolysis. The formation of a significantly exceeding physiological amount of biologically active substances not only has a toxic effect, but also it affects the microcirculation system, tissue metabolism. It should be noted that the effectiveness of antibiotic therapy depends, on the one hand, on the sensitivity of the pathogens of the infectious process to the antimicrobial drugs used, and on the other, on the permeability of the drugs to the inflammation focus and the place of vegetation of microorganisms. The solution of the second problem presents well-known difficulties. The

presence of a heavily permeable highly contaminated fibrinous-purulent film and infected blood clots for antibiotics and antiseptics. Meanwhile, protein substrates serve as an optimal nutrient medium for growing microorganisms. The mechanical removal of fibrin layers leads to significant trauma to the deep structures of the visceral peritoneum and creates a prerequisite for the formation of adhesions, intestinal fistulas, and also promotes the penetration of microorganisms into the underlying tissues with the development of an inflammatory process in them [3]. It requires developing new methods of sanitation of the abdominal cavity and using of new groups of antibiotics. Before receiving a microbiological analysis of the antibiotic sensitivity of microflora. As a rule, there are antibiotics of a wide spectrum of action (starting, empiric ABT) are prescribed, such as meropenems, fluoroquinolones of the III–IV generation, semisynthetic penicillins, cephalosporins of the III–IV generation, aminoglycosides and an anti-anaerobic agent [4]. One of the most actual problem in medicine is increasing of the resistance of microorganisms to antibacterial drugs. It should be noted that in recent years more than 1000 antibiotics have been discovered, but about 45 are used in clinical practice, which complicates the work of clinical doctors. The goal of modern scientists is to find ways which prevent the growth of antibiotic resistant strains. All of the above was the basic for this investigation.

Based on this, the goal of our experiment was to determine the antibiotic resistance of *Escherichia coli* strains isolated from surgical patients with purulent peritonitis.

### Materials and methods

Microbiological data were obtained from patients of the surgical department of the Kharkiv City Emergency Hospital. (This work is part of the dissertation work). To achieve this goal, 136 patients with purulent peritonitis were examined. The material for the investigation was clinical strains of *Escherichia coli* isolated from the abdominal cavity. The work used microbiological methods for the isolation and identification of microorganisms, according with the current regulatory documents of the Ministry of Health of Ukraine. Clinical strains of *Escherichia coli* were identified going with the recommendations "Determination of Burgey bacteria" by cultural and biochemical properties (ENTERO test 16, Lachema, Czech Republic).

The sensitivity of strains *Escherichia coli* strains to chemotherapeutic drugs was studied on Mueller-Hinton agar (HiMedia) to the following antibiotics: ampicillin, doxycycline, lincomycin, amikacin, gentamicin, ciprofloxacin, norfloxacin, ceftriaxone, cefepim and meropenem (St. Petersburg, Russia).

For statistical processing of the results, the standard package of applied programs Biostat-4 and Microsoft Excel 2000 were used [5].

### Results and discussion

As a result of the conducted microbiological studies, 141 different strains were isolated and identified. Microorganisms that belong to the family Enterobacteriaceae and Microcococaccae were isolated in almost equal amounts (49.2 % and 50.8 %, respectively). It was found that *Escherichia coli* was the etiological factor of purulent peritonitis in 29.5 % of cases. The sensitivity of *Escherichia coli* strains was determined using the disk diffusion method (DDM). We used antibiotics of various groups, which have of the greatest practical importance for the treatment of purulent peritonitis. Data on antibiotic resistance of *Escherichia coli* are presented in Table 1.

Table 1

Antimicrobial resistance of strains *Escherichia coli*

Antibiotic	<i>Escherichia coli</i> , (n=36)	
	abs.	(M±m) %
ampicillin	14	38.9±8.1
doxycycline	12	33.3±7.8
lincomycin	4	11.1±5.2
amikacin	8	22.2±6.9
gentamicin	6	16.7±6.2
ciprofloxacin	4	11.1±5.2
norfloxacin	5	13.9±5.8
ceftriaxone	4	11.1±5.2
cefepim	4	11.1±5.2
meropenem	12	33.3±7.8

As can be seen from the data in Table 1 the most resistant strains of *Escherichia coli* were to ampicillin and doxycycline (38.9±8.1 – 33.3±7.8 %, accordingly). Similar results were obtained when determining the antibiotic sensitivity of *E. coli* to meropenem (33.3±7.8) %. It should be noted that resistance of this microorganism to aminoglycosides was approximately at the same level (to gentamicin – 16.7±6.2 and amikacin – 22.2±6.9 %). Analysis of the obtained results showed the most active antibiotics against *E. coli* were ciprofloxacin, norfloxacin, ceftriaxone, cefepime, and lincomycin. The number of resistant strains to them ranged from (11.1±5.2) to (13.9±5.8) %.

It was found that among the isolated strains of *E. coli* 19.4 % of the strains were multidrug resistant. This process is going to the natural biological response of the microorganism as a result of the using of antibiotics. Antibacterial drugs have a selective effect that promotes the selection, survival and reproduction of resistant bacteria.

Today  $\beta$ -lactam antibiotics are the basis of therapy for most infections. Unfortunately, resistance to this group of antibiotics is growing every day. Such a rapid spread of such strains is due to the transmission of genetic determinants of resistance. On the other hand, the resistance of strains to this group of antibiotics is due to the production of  $\beta$ -lactamases. These enzymes are capable of hydrolyzing natural, semi-synthetic and synthetic penicillins [6].

Antibiotic resistance to carbapenems is explained by the breaking of the structure of the porin channels of microorganisms, the active elimination of antibiotics from the microorganism, as well as inactivation by the enzyme – carbapenemase [7].

The mechanism of action aminoglycosides is associated with irreversible inhibition of protein synthesis at the level of ribosomes in microorganisms sensitive to them. Aminoglycosides of the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> generations have a wide spectrum of antimicrobial activity. They are primarily used against most gram-negative microorganisms of the Enterobacteriaceae family. Resistance to aminoglycosides in microorganisms is due to their ability to produce specific enzymes (aminoglycoside acetyltransferase, N-phosphate transferase, O-nucleotidyltransferase) that inactivate these antibiotics. The gentamicin-resistant strains in most cases are also resistant to 1<sup>st</sup> generation drugs (streptomycin, neomycin, kanamycin, and monomycin). The using of these drugs is limited due to their high toxicity. Representatives of the 3<sup>rd</sup> generation are active against gentamicin-resistant microorganisms. They include amikacin. It have to remember that aminoglycosides have a selective neuro- and nephrotoxic effect, which requires a clear justification of the indications for their appointment and careful monitoring of their concentration in the blood, renal function and taking an audiogram at least once a week. Aminoglycosides are rarely used as monotherapy and are usually given along with broad-spectrum  $\beta$ -lactams for severe infections with strains of gram-negative bacteria. However, with resistance to aminoglycosides, fluoroquinolones are prescribed at the initial stages of empirical treatment [8].

Nowadays fluoroquinolones (FQ), due to their significant role in the therapy of infectious processes, are rightfully in the forefront of the “fighters against microbes”. The mechanism of action of FQ is the inhibition of DNA gyrase, leading to blocking of DNA replication and the synthesis of their own proteins by microorganisms, which provides a rapid bactericidal effect. Resistance to FQ is very rare, only

due to chromosomal mutations in bacteria. Enzymatic inactivation of these drugs by bacteria and resistance caused by plasmids are also often observed. For FQs, cross-reactions with other classes of antibacterial agents are not typical. Quinolone resistance may result from gene expression of the efflux system. This is one of the main mechanisms of quinolone resistance. For the time being this group of antibiotics has no analogues in the natural environment, which provides them with high activity in relation to multi-resistant strains of microorganisms [9].

### Conclusions

1. The antibiotic susceptibility of the isolated *E. coli* strains from patients with PP showed that they were resistant to ampicillin and doxycycline ( $38.9 \pm 8.1 - 33.3 \pm 7.8$  %). Similar data were obtained when the antibiotic sensitivity of *E. coli* was determined to meropenem ( $33.3 \pm 7.8$  %).

2. The results of microbiological examination showed that *E. coli* strains retained their resistance to aminoglycosides at the same level (to gentamicin –  $16.7 \pm 6.2$  and amikacin –  $22.2 \pm 6.9$  %).

3. The most effective antibiotic against *E. coli* were ciprofloxacin, norfloxacin, ceftriaxone, cefepime, and lincomycin. The number of resistant strains to them was more less 11.1–13.9 %.

4. It was found that 19.4 % of *E. coli* strains had multidrug resistance to antibacterial drugs.

Thus, antibiotics of the fluoroquinolone series and cephalosporins of the 2–3 generation had the highest activity relative to *E. coli* strains isolated from patients with purulent peritonitis. The obtained data correspond with the results of the work of other scientific researchers who studied the antibiotic resistance of *E. coli* strains [10, 11].

### Perspective of researching

The spread of resistant *E. coli* strains indicates a significant decrease in the effectiveness of antibacterial drugs of various groups. Particular attention is drawn to the specific gravity of multiresistant microorganisms. The antibiotics such as ciprofloxacin, ceftriaxone, cefepime and lincomycin were most active against *E. coli*. These medicines may be considered the drugs of choice for empiric treatment until the antibiotic susceptibility of microorganisms will be determined. The variability of resistant strains to antibacterial drugs and the appearance of dangerous genes for antibiotic resistance confirm the need to monitor antibiotic resistance of *E. coli* strains that cause the development of purulent peritonitis.



## List of literature

1. Возможности эндовидеохирургических вмешательств в лечении перитонита (обзор литературы) / Е.А. Ярцева, А.И. Шугаев, А.Л. Луговой и др. // Вестник СПбГУ. – 2014. – № 11(2). – С. 93-102.
2. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных перитонитом, вызванным заболеваниями и травмами верхних мочевыводящих путей / В.А. Мусаилов, О.Э. Луцевич, П.Е. Крайнюков и др. // Московский хирургический журнал. – 2018. – №4(62) – С. 39-44.
3. Воронков Д.Е. Диагностика и лечение распространенного перитонита. – Дисс. ... канд. мед. наук. – Краснодар, 2018.
4. Wiest R. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond / R. Wiest, A. Krag, A. Gerbes // Gut. – 2012. – N 61. – P. 297-310.
5. Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.07. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». – К., 2007. – 52 с.
6. Yoneyama H. Antibiotic Resistance in Bacteria and Its Future for Novel Antibiotic Development / H. Yoneyama, R. Katsumata //

Bioscience, biotechnology and biochemistry. – Online ISSN: 1347-6947.

7. Andrew F. Read Antibiotic resistance management / F. Andrew, A. Read, R. Woods // Evol. Med. Public Health. – 2014. – Vol. 1. – P. 147.

8. Degradation and transformation of fluoroquinolones by microorganisms with special emphasis on ciprofloxacin / M. Rusch, A. Spielmeyer., H. Zorn, G. Hamscher // Applied Microbiology and Biotechnology. – 2019. – Vol. 103. – P. 6933-6948.

9. Escherichia coli: an old friend with new tidings / J. Vila, E. Sáez-López, J. R. Johnson [et al.] // FEMS Microbiology Reviews. – 2016. – Vol. 40, Issue 4. – P. 437-463.

10. Закиров Д.Б. Распространенный перитонит: проблемы и пути решения. – Дисс. ... доктора мед. наук. – Москва, 2007.

11. Мазурова О.И. Особенности диагностики и лечения послеоперационного перитонита. – Дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 2011.

## References

1. Yartseva, E.A., Shugaev, A.I., Lugovoy, A.L., Zemlianoy, V.P., & Grebcov, Yu.V. (2014). Possibilities of endovideosurgical interventions in the treatment of peritonitis (literature review). *Bulletin of St. Petersburg State University*, 11(2), 93-102 [in Russian].
2. Musailov, V.A., Lucevich, O.Ye., Krayniukov, P.E., Esipov, A.V., & Shishlo, V.K. (2018). Parameters of cellular and humoral immunity in patients with peritonitis caused by diseases and injuries of the upper urinary tract. *Moscow Surgical Journal*, 4 (62), 39-44.
3. Voronkov, D.E. (2018). Diagnostic and treatment of advanced peritonitis. Extended abstract of candidate's thesis. Krasnodar [in Russian].
4. Wiest, R., Krag A., & Gerbes, A. (2012). Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut*, 61, 297-310.
5. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 167 dated April 05, 2007. (2007). *About the statement of methodical instructions "Determination of sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs"*. Kyiv [in Ukrainian].

6. Yoneyama, H., & Katsumata R. (2013). Antibiotic resistance in bacteria and its future for novel antibiotic development. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, Online ISSN: 1347-694.

7. Read, A., & Woods, R. (2014). Antibiotic resistance management. *Evol. Med. Public Health*, 1, 147.

8. Rusch, M., Spielmeyer, A., Zorn, H., & Hamscher, G. (2019). Degradation and transformation of fluoroquinolones by microorganisms with special emphasis on ciprofloxacin. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103, P. 6933-6948.

9. Vila, J., Sáez-López, E., Johnson, J.R., Römling, U., Dobrindt, U., Cantón, R., Giske, C.G., Naas, T., Carattoli, A., & Martínez-Medina, M. (2016). Escherichia coli: an old friend with new tidings. *FEMS Microbiology Reviews*, 40, 437-463.

10. Zakirov, D.B. (2007). *Common peritonitis: problems of its solution. Extended abstract of Doctor's thesis* [in Russian].

11. Mazurova, O.I. (2011). *Features of diagnosis and treatment of postoperative peritonitis. Extended abstract of candidate's thesis*. Moscow [in Russian].

## АНТИМІКРОБНА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ШТАМІВ *ESCHERICHIA COLI*, ВИДІЛЕНИХ ВІД ХВОРИХ НА ГНІЙНИЙ ПЕРИТОНІТ

О.В. Коцар, О.В. Кочнєва

Харківський національний медичний університет

**РЕЗЮМЕ.** *Escherichia coli* залишається однією з найпоширеніших причин декількох бактерійних інфекцій у людей. Операція, проведена на черевній порожнині, як правило, ускладнюється перитонітом, спричиненим штамами *E. coli*. Останнім часом з'являються дані, що підтверджують високий ступінь стійкості цього мікроорганізму до антибіотиків. Поширеність мультирезистентних штамів *E. coli* зростає у всьому світі, головним чином через поширення мобільних генетичних елементів, таких як плазміди. Також в Україні зростає кількість стійких до медикаментів штамів кишкової палички. Отже, поширення резистентності кишкової палички в нашій країні є актуальною проблемою охорони здоров'я. У цій роботі узагальнено антибіотикорезистентність клінічних штамів *E. coli*, виділених від хворих на гнійний перитоніт. Крім того, представлені та обговорені терапевтичні втручання і стратегії запобігання й контролю інфекцій. Наведено огляд сучасних знань про перспективні альтернативні методи лікування хвороб, зумовлених кишковою паличкою.

**Ключові слова:** антибіотикорезистентність, штами *Escherichia coli*, гнійний перитоніт.

### Відомості про авторів:

Коцар Олена Василівна – к. мед. н., доцентка кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. Д.П. Гриньова Харківського медичного національного університету; e-mail: kotsar\_76@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3797-1068>

Кочнєва Олена Володимирівна – к. мед. н., старша викладачка кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. Д.П. Гриньова Харківського медичного національного університету; e-mail: elenakochneva@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1039-9913>

### Information about the authors:

Kotsar O.V. – PhD, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology named after D. P. Hrynirov, Kharkiv National Medical University; e-mail: kotsar\_76@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3797-1068>

Kochneva O.V. – PhD, senior teacher of the Department of Microbiology, Virology and Immunology named after D.P. Hrynirov, Kharkiv National Medical University; e-mail: elenakochneva@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1039-9913>.

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 2.03.2021 р.

М.Ю. Слепченко, С.В. Кузнєцов

## ВПЛИВ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ НА ПОКАЗНИКИ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА РОТАВІРУСНИЙ ГАСТРОЕНТЕРИТ

Харківський національний медичний університет

*Мета роботи – встановити особливості структури кореляційних зв'язків між показниками імунної відповіді дітей, хворих на ротавірусну інфекцію (РВІ), на тлі інфікування їх герпесвірусами (ГВ) у різні періоди захворювання.*

**Матеріали і методи:** *Обстежено 104 дитини віком від одного до трьох років, які хворіли на ротавірусний гастроентерит середнього і тяжкого ступеня. Пацієнтів було розподілено на 2 групи: 1-а – 33 дитини, які не мали фонового інфікування герпесвірусами, 2-а – 71 дитина, яка переносила РВІ на тлі латентної герпесвірусної інфекції (ГВІ). Проведено порівняльний аналіз кореляції між показниками імунної відповіді хворих обох груп (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+, IgA, IgM, IgG, ІЛ 1β, 4, ФНП-α) у гострий період захворювання та в період ранньої реконвалесценції.*

**Результати.** *У гострий період РВІ в обох групах системоутворювальним показником, що має найбільшу кількість зв'язків з іншими ознаками, був відносний вміст CD4+ Т-лімфоцитів, але характер та сила кореляції між показниками дітей порівнюваних груп різні. У період реконвалесценції відмінними є не тільки характер зв'язків та їх сила, а й сама матриця кореляції та системоутворювальні показники. Так, у 1 групі дітей таким показником був відносний вміст CD8+ Т-лімфоцитів, 2 групи – ФНП-α.*

**Висновки.** *Отримані дані свідчать, що латентна герпесвірусна інфекція змінює матрицю кореляції між показниками імунної відповіді дітей, хворих на ротавірусний гастроентерит, протягом всього захворювання. Зазначене є підставою для подальшого поглибленого вивчення цього питання з метою пошуку шляхів відновлення більш фізіологічної структури зв'язків імунної відповіді на етапі реабілітації цих хворих.*

**Ключові слова:** *ротавірусна та герпетична інфекції, кореляція між показниками імунної відповіді.*

Мета – встановити особливості структури кореляційних зв'язків між показниками імунної відповіді дітей,

хворих на РВІ, на тлі інфікування їх герпесвірусами у різні періоди захворювання.

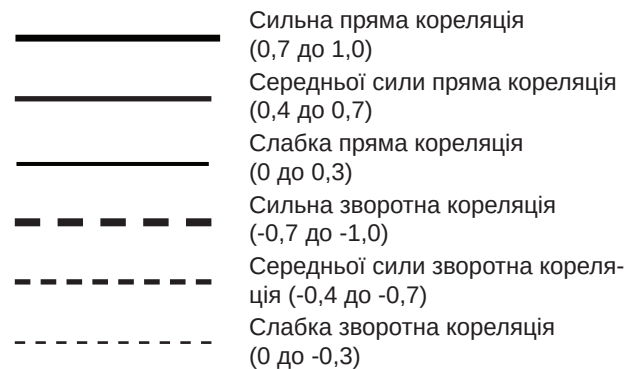
За даними ВООЗ, ротавірусна інфекція залишається найчастішою причиною діареї у дітей раннього віку [1]. Клінічна картина, перебіг і вислід будь-якого інфекційного захворювання, у тому числі й ротавірусного гастроентериту, залежать не тільки від дії самого інфекційного агента на організм хазяїна, а й від відповіді його імунної системи [2, 3]. При цьому багато вчених вважає, що персистентні інфекції, у тому числі й герпесвірусні, здатні змінювати відповідь імунної системи, що у свою чергу впливає на тяжкість й перебіг інфекційного процесу [5, 6]. Однак висновки дослідників відносно впливу герпесвірусної інфекції на імунну відповідь далеко не однозначні. На думку одних авторів, в інфікованих герпесвірусами осіб гальмується реакція імунної системи [6, 7], натомість ряд інших дослідників схиляється до думки, що герпесвіруси навпаки мають імуномодельований ефект [4, 8, 9]. Суперечливість даних простежується в доступній літературі і стосовно реакції інтерлейкінів крові дітей, інфікованих і неінфікованих герпесвірусами [10, 11]. Викладене, мабуть, пояснюється недостатньою вивченістю цих питань. У той же час залишаються практично нез'ясованими аспекти взаємозв'язків складових ланцюга імунної відповіді. А на думку деяких авторів, саме матриця зв'язків між імунними показниками, їх характер і сила відображають адекватність імунної відповіді на різних етапах захворювання, а тому зумовлюють терміни біологічного одужання пацієнтів [12, 13]. Аналіз літературних джерел показав, що цьому питанню приділено недостатньо уваги. Це додатково актуалізує це дослідження. Визначення структури кореляції у пацієнтів порівнюваних груп дозволить поглибити знання про особливості формування імунної відповіді дітей, інфікованих герпесвірусами, при розвитку в них кишкової інфекції ротавірусної етіології.

### Пацієнти і методи

Для реалізації поставленої мети було обстежено 104 дитини віком від одного до трьох років, які хворіли на ротавірусний гастроентерит середнього і тяжкого ступеня, з приводу якого вони отримували лікування в умовах КНП ХОР «Обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня» м. Харкова. Пацієнтів було розподілено на 2 групи: 1-а (моно-РВІ) – 33 дитини, які не мали фонового інфікування герпесвірусами, 2-а (мікст-РВІ) – 71 дитина, яка переносила РВІ на тлі латентної ГВІ, з них 17 були інфіковані цитомегаловірусом (ЦМВ), 23 – вірусом Епштейна-Барр (ЕБВ) та 31 – вірусом герпесу 6-го типу (ВГЛ-6). Діти зазначених груп були зіставні за статтю, віком, ступенем тяжкості недуги та іншими параметрами.

Діагноз РВІ верифікували за допомогою виділення ротавірусного антигену з калових мас хворих методом імуноферментного аналізу (ІФА) і відповідних антитіл класу IgM з крові. Наявність інфікування вірусами групи герпес встановлювали за наявності у сироватці дітей відповідних антитіл класу IgG та відсутності IgM (ІФА) і нуклеїнової кислоти (ПЛР) герпесвірусів 1-го, 2-го, 4-го, 5-го, 6-го типів. До когорти дослідження було включено дітей лише з латентною ЦМВ, ЕБВ, ВГЛ-6 типу інфекціями. Поряд із загальноприйнятими клініко-лабораторними обстеженнями, в динаміці хвороби (1-3-я і 8-10-а доба), у сироватці крові хворих визначали вміст CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+ лімфоцитів методом імунофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл («GRANUM», Ukraine). Вміст імуноглобулінів класу А, М, G (IgA, IgM, IgG) (г/л) визначали за допомогою двосайтового імуноферментного аналізу («GRANUM», Ukraine). Рівні інтерлейкінів (ІЛ 1 $\beta$ , 4, ФНП $\alpha$ ) сироватки крові визначали твердофазним імуноферментним методом («Novamedline», Німеччина) згідно з інструкцією.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою пакету прикладних програм IBM SPSS 25.0® для Windows® (Trial version). Оскільки розподіл показників суттєво відрізнявся від нормального за даними тесту Шапіро-Уїлка, для статистичних розрахунків застосовували непараметричні статистичні методи. Так, для оцінки наявності та сили зв'язку був розрахований Rho-коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (Spearman rank correlation R). У випадку, якщо коефіцієнт мав значення від 0 до 1,0, кореляція вважалася прямою, від 0 до -1,0 – зворотною. Коефіцієнти кореляції від 0 до 0,3 (0 до -0,3) трактувалися як показники слабого зв'язку; від 0,4 до 0,7 (відповідно від -0,4 до -0,7) – як помірної сили; та від 0,7 до 1,0 (відповідно від -0,7 до -1,0) – як високої сили зв'язку між ознаками. Результат надавали у вигляді значення коефіцієнта Rho та відповідного рівня достовірності p. Силу кореляції на малюнках позначено наступним чином:



Статистично значущими відмінностями вважали за  $p < 0,05$ .

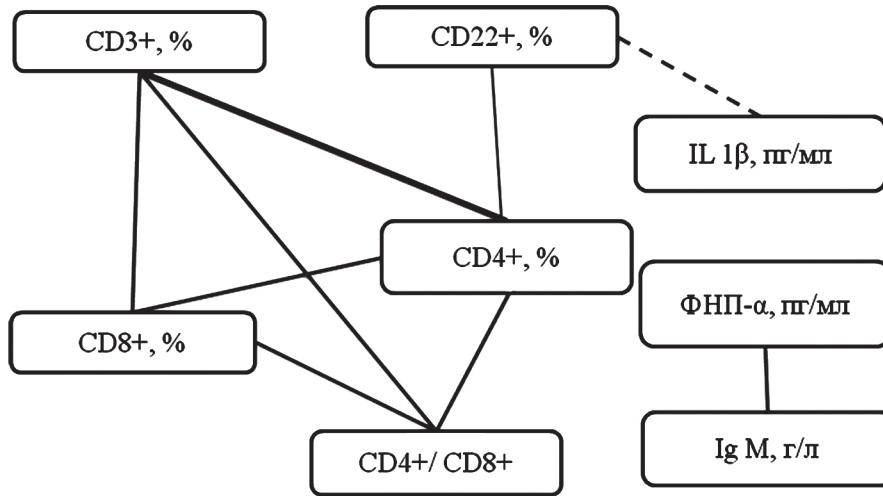
### Результати досліджень та їх обговорення

З метою виявлення впливу латентної герпесвірусної інфекції на імунну відповідь дітей, хворих на РВІ, було проведено кореляційний аналіз імунних показників обстежених у гострий період недуги та у період ранньої реконвалесценції.

При порівняльному аналізі кореляційних структур було виділено системоутворювальний показник, тобто той, що утворює найбільшу кількість зв'язків з іншими ознаками. У гострий період захворювання в обох групах таким показником став відносний вміст CD4+ Т-лімфоцитів, але характер і сила зв'язків між показниками, з якими утворено кореляції, дещо різняться.

У кореляційній структурі хворих з моно-РВІ (мал. 1) відносний вміст CD4+ клітин прямо сильно корелював із відносним рівнем CD3+ Т-лімфоцитів ( $Rho=0,772$ ,  $p < 0,001$ ), також були виявлені прямі зв'язки середньої сили із CD8+, CD22+клітинами та імунним індексом (CD4+/CD8+) відповідно:  $Rho=0,575$  ( $p < 0,001$ ),  $Rho=0,380$  ( $p=0,029$ ) та  $Rho=0,560$  ( $p=0,001$ ). Крім цього, було виявлено пряму кореляцію середньої сили між відносною кількістю CD3+ Т-лімфоцитів, відносним вмістом CD8+ (Rho=0,371,  $p=0,033$ ) та імунним індексом (Rho=0,512,  $p=0,002$ ). Пряма кореляція середньої сили була отримана із відносною кількістю CD8+ (Rho=0,371,  $p=0,033$ ) та імунним індексом (Rho=0,512,  $p=0,002$ ). Зворотно із середньою силою корелювали відносна кількість CD22+ Т-лімфоцитів та концентрація ІЛ-1 $\beta$ :  $Rho=-0,466$ , ( $p=0,007$ ). Показники ФНП- $\alpha$  достовірно прямо корелювали із вмістом Іg M:  $Rho=0,386$ , ( $p=0,029$ ).

У хворих, в яких РВІ перебігала на тлі інфікування вірусами групи герпесу (мал. 2), відносний вміст CD4+ Т-лімфоцитів, позитивно із середньою силою корелював із кількістю CD3+ та CD8+ Т-лімфоцитів, відповідно:  $Rho=0,409$  ( $p < 0,001$ ),  $Rho=0,413$ , ( $p < 0,001$ ); пряма кореляція слабкої сили визначалася між показником імунного індексу та рівнем CD22+ клітин відповідно

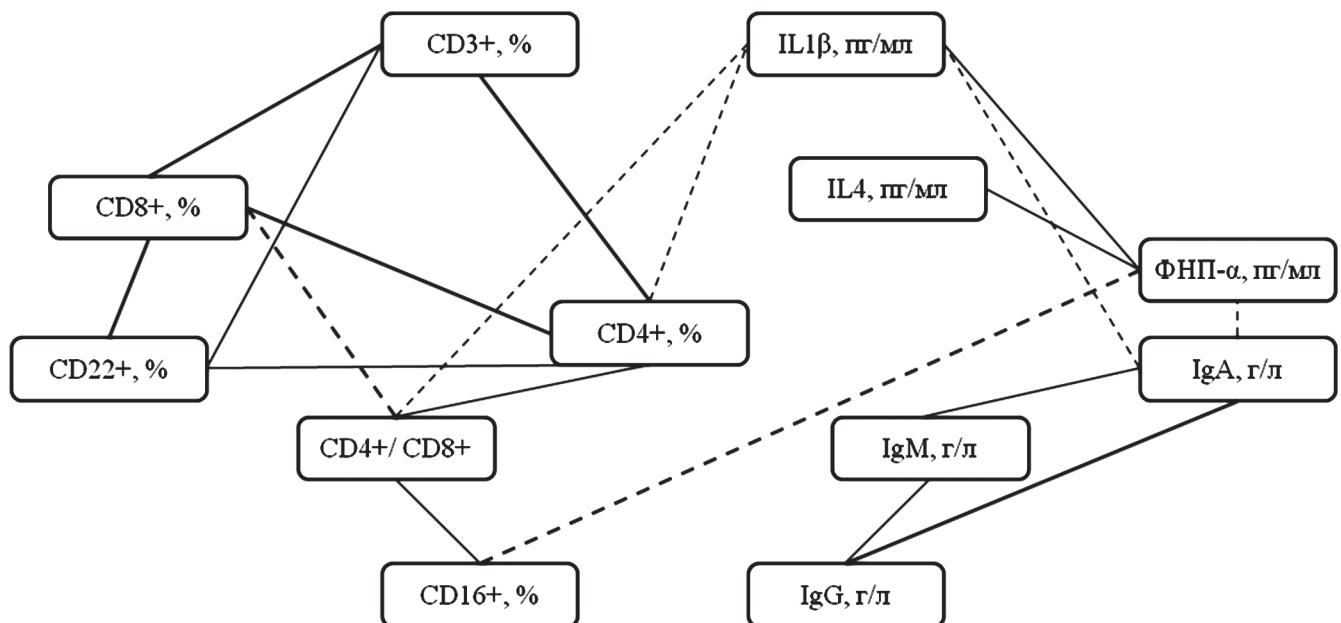


Мал. 1. Матриця кореляцій між показниками імунної відповіді дітей, які не були інфіковані ГВ у гострий період РВІ (n=33).

$Rho=0,280$  ( $p=0,020$ ) та  $Rho=0,245$  ( $p=0,042$ ); зворотний слабкий зв'язок був отриманий між вмістом ІЛ-1 $\beta$  ( $Rho=-0,252$ ,  $p=0,038$ ). Крім цього, прямий слабкої сили зв'язок було виділено між відносною кількістю CD3+ лімфоцитів та відносним вмістом CD22+ клітин ( $Rho=0,283$ ,  $p=0,018$ ). Сильну зворотну кореляцію було виявлено між відносною кількістю CD8+ клітин та імунним індексом ( $Rho=-0,634$ ,  $p<0,001$ ). При цьому CD8+ лімфоцити перебували у прямому зв'язку середньої сили із відносною кількістю CD22+ клітин:  $Rho=0,334$  ( $p=0,005$ ). Відносна кількість CD16+ клітин зворотно

корелювала із концентрацією ФНП- $\alpha$  ( $Rho=-0,412$ ,  $p<0,001$ ). Інші прямі та зворотні зв'язки, які вказані на малюнку були слабкими та їх  $Rho$  перебували у межах від 0 до 0,3 (0 до -0,3). Той факт, що системоутворювальним показником в обох випадках став вміст CD4+ Т-лімфоцитів, вірогідно, обумовлений активацією клітинної ланки імунної відповіді у гострий період захворювання.

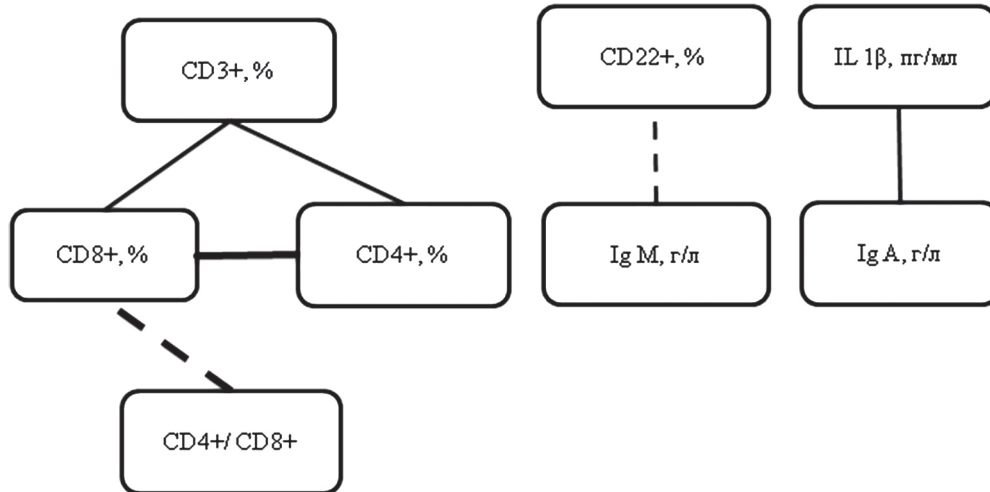
У період ранньої реконвалесценції в пацієнтів із моно-РВІ (мал. 3) системоутворювальним показником став відносний вміст CD8+ Т-лімфоцитів, який утворює



Мал. 2. Матриця кореляцій показників імунної відповіді дітей, інфікованих ГВ у гострий період РВІ (n=71).

прямі середньої сили зв'язки між відносною кількістю CD3+ клітинами та тісний прямий зв'язок з показником CD4+ Т-лімфоцитів відповідно:  $Rho=0,377$  ( $p=0,044$ ),  $Rho=0,707$ , ( $p<0,001$ ). Зворотна кореляція середньої сили була отримана між відносною кількістю CD8+

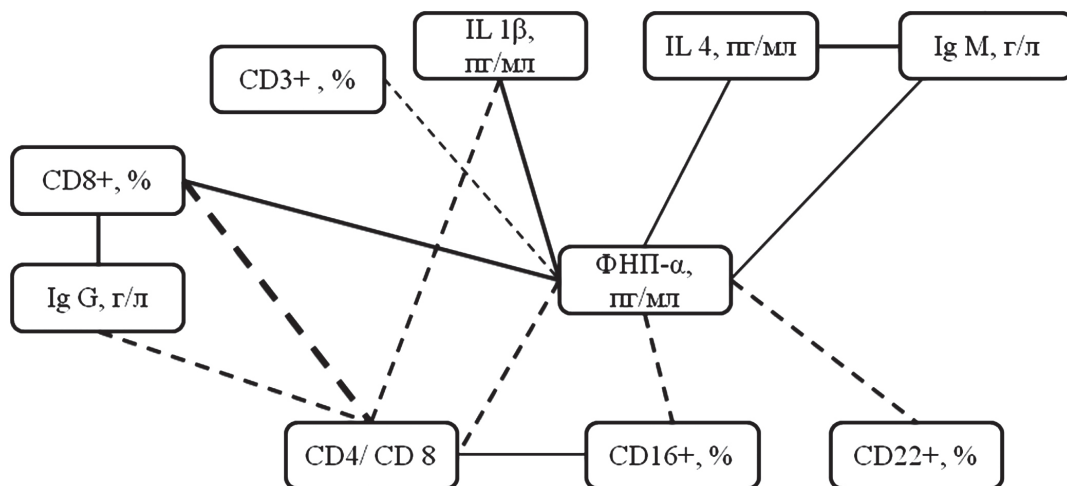
Т-лімфоцитів та імунним індексом (CD4+/CD8+):  $Rho=-0,687$  ( $p<0,001$ ). Крім цього, прямі кореляції середньої сили було виявлено між показником CD3+ та CD4+ Т-клітинами:  $Rho=0,613$  ( $p<0,001$ ) та концентрацією ІЛ-1 $\beta$  і вмістом ІgА:  $Rho=0,443$  ( $p=0,014$ ).



Мал. 3. Матриця кореляцій показників імунної відповіді дітей, не інфікованих ГВ в період реконвалесценції РВІ (n=33).

У кореляційній структурі пацієнтів другої групи в період реконвалесценції системоутворювальним показником виділено концентрацію ФНП- $\alpha$  (мал. 4). При аналізі зв'язків показника концентрації ФНП- $\alpha$  було отримано прямий зв'язок середньої сили із відносною кількістю CD8+ Т-лімфоцитів та вмістом ІЛ-1 $\beta$ , відповідно:  $Rho=0,328$ , ( $p=0,007$ ),  $Rho=0,392$ , ( $p=0,001$ ). Також

ФНП- $\alpha$  перебував у прямому слабкому зв'язку із Іg М та ІЛ-4 відповідно:  $Rho=0,250$  ( $p=0,039$ ), та  $Rho=0,279$ , ( $p=0,021$ ). Встановлено зворотні зв'язки середньої та слабкої сили між концентрацією ФНП- $\alpha$  та відносним вмістом CD3+, CD16+, CD22+ Т-лімфоцитів і показником імунорегуляторного індексу відповідно:  $Rho=-0,247$  ( $p=0,044$ ),  $Rho=-0,354$  ( $p=0,003$ ),  $Rho=-0,291$  ( $p=0,017$ ),



Мал. 4. Матриця кореляцій показників імунної відповіді дітей, інфікованих ГВ у період ранньої реконвалесценції РВІ (n=71).

$Rho = -0,445$  ( $p < 0,001$ ). Особливої уваги заслуговують кореляції показника CD8+. Незважаючи на їх невелику кількість, вони характеризуються достатньо тісними зв'язками. Так, показник відносної кількості CD8+ клітин сильно зворотно корелював з імунним індексом  $Rho = -0,763$ , ( $p < 0,001$ ); прямий зв'язок середньої сили було отримано із вмістом Ig G  $Rho = 0,420$  ( $p < 0,001$ ). У той же час імунний індекс достовірно прямо корелював із відотною кількістю CD16+ клітин  $Rho = 0,286$ , ( $p = 0,019$ ); зворотний середньої сили зв'язок було визначено із ІЛ-1 $\beta$  та Ig G, відповідно:  $Rho = -0,320$  ( $p = 0,008$ ), та  $Rho = -0,458$  ( $p < 0,001$ ). Концентрація ІЛ-4 достовірно прямо корелювала з Ig M:  $Rho = 0,389$  ( $p = 0,001$ ).

Як відомо, ФНП- $\alpha$  є не тільки прозапальним цитокіном, а й фактором, який сприяє апоптозу клітин, інфікованих вірусами. У доступній літературі є повідомлення про ухилення клітин, інфікованих герпесвірусами, від апоптозу шляхом індукування проапоптичного сигнального комплексу ФНП- $\alpha$  [10]. Вірогідно, становлення показника ФНП- $\alpha$  як системоутворювального, та підвищення кореляційних зв'язків саме з ним обумовлені наявністю певної активації вірусів групи герпесу в пері-

од реконвалесценції, що необхідно враховувати на етапі реабілітації цих хворих.

У період ранньої реконвалесценції у групах порівняння були виявлені значні відмінності кореляцій та виділено різні системоутворювальні показники.

### Висновки

В інфікованих та неінфікованих герпесвірусами дітей у гострий період РВІ матриці кореляцій між показниками імунної відповіді мають однаковий системоутворювальний показник і багато в чому схожі у порівнюваних групах. Але наявність розбіжностей зв'язків, які все ж є, означає, що вже в дебюті захворювання залежно від наявності або відсутності герпесвірусного інфікування, формуються різні за своєю архітектонікою кореляційні патогенетичні матриці імунної відповіді, які до періоду реконвалесценції набувають значних відмінностей.

Латентна герпесвірусна інфекція змінює характер імунної відповіді дітей, хворих на ротавірусну інфекцію, що, вірогідно, впливатиме і на клінічну картину недуги, її тяжкість і тривалість, та є підставою для подальшого вивчення цього питання з метою пошуку шляхів корекції імунної відповіді цих хворих, особливо на етапі їх медичної реабілітації.

### Література

1. Systematic review of the rotavirus infection burden in the WHO-EMRO regio / Selim Badur, Serdar Öztürk, Priya Pereira [et al.] // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. – 2019. – Vol. 11 (15). – P. 2754-2768.
2. Braciale T. J. Immunity to viruses / T. J. Braciale, Y. S. Hahn // *Immunol. Rev.* – 2013. – Vol. 255 (1). – P. 5-12.
3. Майданник В.Г. Особенности клеточного звена иммунитета у детей, больных моно- и микст-вариантами ротавирусной инфекции / В.Г. Майданник, К.О. Смян-Горбунова // *Здоровье ребенка*. – 2015. – №2 (61). – С. 15-18.
4. HHV-6 specific T-cell immunity in healthy children and adolescents // C. M. Schwarz, V. Strenger, H. Strohmaier [et al.] // *Front. Pediatr.* – 2018. – Vol. 6. – P. 191.
5. Клініко-імунологічні особливості перебігу гострих респіраторних інфекцій у дітей раннього віку, інфікованих цитомегаловірусом / Л.М. Боярська, О.В. Усачова, Т.С. Герасімчук [та ін.] // *Современная педиатрия*. – 2014. – 1(57). – С. 87-91.
6. Impaired NK cell responses to pertussis and H1N1 influenza vaccine antigens in human cytomegalovirus-infected individuals / Carolyn M. Nielsen, Matthew J. White, Christian Bottomley [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2015. – Vol. 194. – P. 4657-4667.
7. Herpesvirus evasion of natural killer cells / Steffi De Pelsmaeker, Nicolas Romero, Massimo Vitale [et al.] // *Journal of Virology*. – 2018. – Vol. 92 (11). – P. e02105-17.
8. Human immunodeficiency virus exposure but not early cytomegalovirus infection is associated with increased hospitalization and decreased memory T-cell responses to tetanus vaccine / Christiana Smith, Natasha O. Moraka, Maryanne Ibrahim [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2019. – Vol. 221(7). – P. 1167-1175.
9. Cytomegalovirus infection enhances the immune response to influenza / D. Furman, V. Jovic, S. Sharma [et al.] // *Sci. Transl. Med.* – 2015. – Vol. 7 (281). – P. 682-690.
10. U20 is responsible for human herpesvirus 6B inhibition of tumor necrosis factor receptor-dependent signaling and apoptosis / Emil Kofod-Olsen, Katrine Ross-Hansen, Mariane Høgsbjerg Schleimann [et al.] // *Journal of Virology*. – 2012. – Vol. 86 (21). – P. 11483-11492.
11. Development of virus-specific CD4+ and CD8+ regulatory T cells induced by human herpesvirus 6 infection / F. Wang, J. Chi, G. Peng [et al.] // *Journal of Virology*. – 2014. – Vol. 88 (2). – P. 1011-1024.
12. Correlations between MHC scores and indicators of immune response in Egyptian women with breast cancer / E. M. El-Baiomy, M. L. Salem, A. El-Amir [et al.] // *The Gulf Journal of Oncology*. – 2020. – Vol. 1 (32). – P. 7-11.
13. Investigation of the correlation between some immune system and biochemical indicators in patients with type 2 diabetes / M. M. J. Karimi, M. Safe, A. Sadeghian [et al.] // *Hum. Antibodies*. – 2016. – Vol. 8 (24). – P. 25-31.

## References

1. Badur, S., Öztürk, S., Pereira, P., AbdelGhany, M., Khalaf, M., Lagoubi, Y., ... & Saha, D. (2019). Systematic review of the rotavirus infection burden in the WHO-EMRO region. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. DOI: 10.1080/21645515.2019.1603984.
2. Braciale, T.J., & Hahn, Y.S. (2013). Immunity to viruses. *Immunological Reviews*, 255 (1), 5. DOI: 10.1111/imr.12109. PMID: 23947343; PMCID: PMC3810961.
3. Maydannik, V.G., Smeyan-Gorbusova, K.O. (2015). Features of the cellular link of immunity in children with mono- and mixed variants of rotavirus infection. *Zdorovye rebenka – Child's Health*, 2 (61), 15-18 [in Ukrainian].
4. Schwarz, C.M., Strenger, V., Strohmaier, H., Singer, G., Kaiser, M., Raicht, A., Schwinger, W. and Urban, C. (2018). HHV-6 specific T-cell immunity in healthy children and adolescents. *Front. Pediatr*, 6, 191. DOI: 10.3389/fped.2018.00191.
5. Boyarska, L.M., Usachova, O.V., & Gerasimchuk, T.S. (2014). Clinical and immunological specialties overcame the state of respiratory infections in children of early age, infected with cytomegalovirus. *Sovremennaya pediatriya – Modern Pediatrics*, 1 (57), 87-91 [in Ukrainian].
6. Nielsen, C.M., White, M.J., Bottomley, C., Lusa, C., Rodríguez-Galán, A., Turner, S. E., Goodier, M.R., & Riley, E.M. (2015). Impaired NK cell responses to pertussis and H1N1 influenza vaccine antigens in human cytomegalovirus-infected individuals. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 194 (10), 4657-4667. Retrieved from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1403080>.
7. De Pelsmaeker, S., Romero, N., Vitale, M., & Favoreel, H. W. (2018). Herpesvirus evasion of natural killer cells. *Journal of Virology*, 92 (11). DOI: 10.1128/JVI.02105-17. PMID: 29540598; PMCID: PMC5952149.
8. Smith, C., Moraka, N.O., Ibrahim, M., Moyo, S., Mayondi, G., Kammerer, B., ... & Weinberg, A. (2020). Human immunodeficiency virus exposure but not early cytomegalovirus infection is associated with increased hospitalization and decreased memory T-cell responses to tetanus vaccine. *The Journal of Infectious Diseases*, 221 (7), 1167-1175. Retrieved from: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz590>.
9. Furman, D., Jojic, V., Sharma, S., Shen-Orr, S. S., Angel, C. J., Onengut-Gumuscu, S., ... & Davis, M. M. (2015). Cytomegalovirus infection enhances the immune response to influenza. *Science Translational Medicine*, 7 (281), 281ra43-281ra43. Retrieved from: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa2293>.
10. Kofod-Olsen, E., Ross-Hansen, K., Schleimann, M. H., Jensen, D. K., Møller, J. M. L., Bundgaard, B., ... & Höllsberg, P. (2012). U20 is responsible for human herpesvirus 6B inhibition of tumor necrosis factor receptor-dependent signaling and apoptosis. *Journal of Virology*, 86 (21), 11483-11492. DOI: 10.1128/JVI.00847-12.
11. Wang, F., Chi, J., Peng, G., Zhou, F., Wang, J., Li, L., ... & Yao, K. (2014). Development of virus-specific CD4+ and CD8+ regulatory T cells induced by human herpesvirus 6 infection. *Journal of Virology*, 88 (2), 1011-1024. Retrieved from: <https://doi.org/10.1128/JVI.02586-13>.
12. El-Baiomy, E.M., Salem, M.L., El-Amir, A., Sabry, N.A., Wallston, K.A., & El-Mashad, N. (2020). Correlations between MHLc scores and Indicators of Immune Response in Egyptian Women with Breast Cancer. *The Gulf Journal of Oncology*, 1 (32), 7-11. PMID: 32342912.
13. Eftekharian, M.M., Karimi, J., Safe, M., Sadeghian, A., Borzooei, S., & Siahpoushi, E. (2016). Investigation of the correlation between some immune system and biochemical indicators in patients with type 2 diabetes. *Human antibodies*, 24 (1-2), 25-31. Retrieved from: <https://doi.org/10.3233/HAB-150290>.

## THE EFFECT OF HERPESVIRUS INFECTION ON THE IMMUNE RESPONSE OF CHILDREN WITH ROTAVIRUS GASTROENTERITIS

M.Yu. Slipechenko, S.V. Kuznetsov  
Kharkiv National Medical University

**SUMMARY.** *The aim* – to establish features of structure of correlations of indicators of immune response in children with a rotavirus infection (RVI), against their infection with herpesviruses (GV) in different periods of a disease.

**Materials and methods.** 104 children aged one to three years, patients with moderate and severe intestinal infections of rotavirus etiology were examined. Patients were divided into 2 groups: group 1 – 33 children who did not have a background infection with herpesviruses, group 2 – 71 children who suffered from RVI on the background of latent herpesvirus infection (GVI). A

*comparative analysis of the correlations between the immune response of patients in both groups (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+, IgA, IgM, IgG, IL 1 $\beta$ , 4, TNF $\alpha$ ) in the acute period of the disease and in the period of early convalescence was conducted.*

**Results.** *In the acute period of rotavirus infection in both groups, the system-forming indicator with the highest number of connections with other traits was the relative content of CD4 + T-lymphocytes, but the nature and strength of correlations between children of the compared groups are different. In the period of convalescence, not only the nature of the connections and their strength are different, but also the matrix of correlations and system-forming indicators. Thus, in group 1 of children this indicator was the relative content of CD8+ T-lymphocytes, 2 groups – TNF $\alpha$ .*

**Conclusions.** *The findings suggest that latent herpesvirus infection alters the correlation matrix of immune response rates in children with rotavirus*



*gastroenteritis throughout the disease. This is the basis for further in-depth study of this issue, in order to find ways to restore a more physiological structure of the correlations of the immune response of these patients at the stage of rehabilitation of these patients.*

**Key words:** rotavirus and herpes infections; correlations of immune response indicators.

### **Відомості про авторів:**

Слепченко Маргарита Юріївна – асистентка кафедри дитячих інфекційних хвороб ХНМУ; e-mail: Dr.margaritaSl@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5539-2177

Кузнєцов Сергій Володимирович – д. мед. н., професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб ХНМУ; e-mail: sv.kuznietsov@knmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-9145-3915

### **Information about the authors:**

Sliepchenko M.Yu. – assistant of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Kharkiv National Medical University, Ukraine; e-mail: Dr.margaritaSl@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5539-2177;

Kuznetsov S.V. – MD, Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Kharkiv National Medical University, Ukraine; e-mail: sv.kuznietsov@knmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-9145-3915

Конфлікту інтересів немає.

The authors have no conflicts of interest to declare.

Отримано 27.04.2021 р.

© Колектив авторів, 2021  
 УДК 616.995.132-07-08  
 DOI 10.11603/1681-2727.2021.2.11796

**І.В. Будаєва, О.В. Шевельова, В.В. Маврутенков, З.О. Чикаренко, О.М. Якуніна**  
**ПИТАННЯ СУЧАСНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ**  
**СТРОНГІЛОЇДОЗУ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

*Strongyloidiasis – паразитарна інвазія (шифр за МКБ – Х-В78) переважно субтропічних і тропічних регіонів земної кулі, на пострадянському просторі реєструється в Грузії, Азербайджані, Молдові, Україні. Сприйнятливі до паразитозу люди будь-якого віку. Життєвий цикл Strongyloides має дві незалежні стадії розвитку: стадія вільного перебування у зовнішньому середовищі і паразитичний цикл в організмі людини з феноменом автоінвазії.*

**Ключові слова:** стронгілоїдоз, паразитарна інвазія, сальмонельоз, антипаразитарна терапія.

*Strongyloidiasis – паразитарна інвазія (шифр за МКБ – Х-В78) переважно субтропічних і тропічних регіонів земної кулі, на просторі країн Східної Європи реєструється в Грузії, Азербайджані, Молдові, Україні. Стронгілоїдоз людини спричиняється найчастіше *S. stercoralis* (вугриця кишкова), спорадично в Африці і Новій Гвінеї виявляється *S. fuelleborni* [1]. Є приблизно 50 видів інших стронгілятів, але більшість черв'яків безпечні для людини і можуть спричинити тільки зооносні інвазії. Сприйнятливі до паразитозу люди будь-якого віку. Питання імунітету вивчені мало. Проміжні форми збудника (*Filariformlarva*) вільно живуть в оточуючому середовищі. Дорослий черв'як чоловічої статі виявляється тільки в ґрунті, він не інфікує людину. Інфікує людину шляхом penetрації через шкіру (частіше) або фекально-оральним шляхом (рідко) тільки доросла самка, яка має дуже малі розміри (довжина 2,2-2,5 мм, діаметр 50 μm). Джерелом збудника є людина, із фекаліями якої виділяються рабдитоподібні личинки гельмінтів [2].*

Цей паразитоз – дуже тяжка і серйозна інвазія, але, на жаль, світова сучасна медицина не може запропонувати єдиної ефективної стратегії діагностики, лікування та контролю захворювання. Сучасна медицина не має повної характеристики розповсюдження і клінічного перебігу стронгілоїдозу. Вважається, що в ендемічних районах цей паразитоз виявляється у 40 % населення. Така розповсюдженість має становити серйозний ризик

гіперінвазії [3-7]. Найбільшим фактором ризику для цього паразитозу є несприятливі соціоекономічні умови: бідність, антисанітарія, відкрита дефекація, кочовий спосіб життя, тісний контакт з ґрунтом в ендемічних районах.

За даними ВООЗ, сучасна реєстрація хворих на стронгілоїдоз становить 300-400 млн пацієнтів щорічно [3]. Глобальне розповсюдження стронгілоїдозу недооцінене. За останні роки завдяки появі сучасних імунобіологічних і серологічних методів діагностики гельмінтозу все частіше з'являються дані про реєстрацію нових осередків паразитозу в неендемічних раніше районах. Так, стосовно України, осередки стронгілоїдозу серед людей раніше реєструвалися лише в Західній Україні, але в останні роки були вперше зафіксовані і в інших областях – Одеській, Донецькій, Дніпропетровській та Полтавській [1]. Подальше розповсюдження стронгілоїдозу обумовлено, з одного боку, потеплінням клімату за останні 40-50 років (санация ґрунту відбувається при зовнішній температурі повітря взимку -12 °C і нижче) і, з другого, – збільшенням людських міграційних потоків і туризму. Таким чином, стронгілоїдоз становить реальну загрозу для системи громадського здоров'я України, але ця інвазія для більшості лікарів України майже не знайома.

*S. stercoralis* є геогельмінтом, антропонозом, якому властивий унікальний життєвий цикл розвитку з феноменом автоінвазії. Життєвий цикл *Strongyloides* має дві незалежні стадії розвитку: стадія вільного перебування у доквіллі та паразитичний цикл в організмі людини з феноменом автоінвазії (табл. 1).

ВООЗ (2018) рекомендує виділяти три термінологічних варіанти стронгілоїдозу людини залежно від шляхів інфікування [1] (табл. 2).

Клініка стронгілоїдозу різноманітна і залежить від фази захворювання і шляхів інфікування. CDC [8] рекомендує виділяти неускладнений стронгілоїдоз (гостра або хронічна автоінвазія), стронгілоїдоз при гіперінвазії та дисемінований стронгілоїдоз (табл. 3).

Таблиця 1

Стадії життєвого циклу *Strongyloides*

Стадія вільного перебування личинок у зовнішньому середовищі	Рабдитоформні личинки, перебуваючи в фекаліях, можуть двічі минути льонку і перетворитися в інвазійну філяріформну личинку (прямий розвиток), або пройти льонку чотири рази і перетворитися у дорослі особини чоловічої та жіночої статі, які внаслідок спарювання відкладають яйця, з яких з'являються рабдитоформні личинки. Вони можуть розвиватися двома шляхами: або утворювати нове покоління дорослих особин, або перетворюватися в філяріформні личинки, які шляхом penetрації шкіри потрапляють до людини та ініціюють паразитичну стадію. Вільна стадія обмежена одним поколінням гельмінта [4]. Це унікальний феномен стронгілоїдозу, який має важливе значення як для лікування пацієнтів (потребує застосування ефективних препаратів, які спроможні діяти на всі форми гельмінта), так і для епідеміологічного контролю за гельмінтозом.
Паразитична стадія	Філярієподібні личинки після penetрації шкіри людини з плином крові транспортуються в легені, потім через бронхи потрапляють у глотку й заковтуються в кишечник. Там личинка двічі линяє і стає дорослим черв'яком чоловічої або жіночої стадії. Самки шляхом партогенезу продукують яйця, з яких з'являються рабдитоформні личинки. Рабдитоформні личинки можуть виділятися з фекаліями або спричиняти автоінвазію. Шляхи повторного інфікування при автоінфікуванні різні: або penetрація шкіри в періанальній ділянці (зовнішня автоінвазія), або penetрація через слизову оболонку кишечнику (внутрішня автоінвазія). Далі паразитарний цикл повторюється. Доведено, що феномен автоінвазії властивий тільки <i>Strongyloides stercoralis</i>

Таблиця 2

Варіанти стронгілоїдозу (ВООЗ-2018) залежно від шляхів інфікування та їх термінологічна характеристика

Варіанти стронгілоїдозу	Термінологічна характеристика варіантів стронгілоїдозу
Автоінвазія	Практично безсимптомний процес, під час якого паразит живе в організмі людини нескінченно довго.
Гіперінвазія	Процес інтенсивної автоінвазії. Фаза, при якій личинки третьої стадії розвитку можуть бути виявлені у свіжих фекаліях і будь-яких частинах тіла, що обумовлює високий ризик розвитку грам-негативної септицемії.
Дисемінована інвазія	Ця фаза – кінцевий період гіперінвазії: личинки можуть виявлятися в будь-якому біологічному матеріалі, зокрема, у слині, сечі та шлунковому соці

Таблиця 3

## Клінічні форми стронгілоїдозу [8]

Форма	Клінічна характеристика
Гостра інвазія	Внутрішньошкірна «мігруюча личинка» ( <i>Larvacurrens</i> ) – рідко, свербіж (як правило, на ступнях), кашель, субфебрильна температура тіла, діарея, нудота/блювання.
Хронічна інвазія (автоінвазія)	<i>Larva currens</i> – часто, спастичний абдомінальний біль, непостійні діарея/закреп, втрата ваги, плямисто-папульозна висипка, хронічна кропив'янка, або практично безсимптомний процес, який дозволяє паразиту виживати в організмі людини довічно.
Гіперінвазія та дисемінований стронгілоїдоз	У цю фазу личинки можуть бути виявлені в будь-якому біологічному матеріалі, в тому числі – у сечі, слині, шлунковому соці, свіжих фекаліях [9-12]. <b>Шлунково-кишкові прояви:</b> абдомінальний біль, блювання, діарея, кишкова непрохідність, виразки кишечнику, сепсис, перитоніт. <b>Легені:</b> ларингіт, пневмоніт, інтерстиційні інфільтрати на рентгенограмах. <b>Центральна нервова система:</b> асептичний або грам-негативний менінгіт, личинки можуть виявлятися в лікворі. <b>Прояви на шкірі:</b> рецидивна макулопапульозна висипка або кропив'янка, мігруючі личинки <i>Larva currens</i> у підшкірній клітковині зумовлюють появу патогномонічної серпігіозної або уртикарної висипки, яка розповсюджується зі швидкістю до 10 см на годину. <b>Системні прояви:</b> набряки та асцит, ентропатії з втратою протеїнів, рецидивна бактеріємія/сепсис, синдром недостатньої секреції антидіуретичного гормону (SIADH), еозінофілії немає

Сучасна медицина пропонує такі методи діагностики стронгілоїдозу:

1) ідентифікація ДНК *Strongyloides* в сечі або фекаліях (полімеразна ланцюгова реакція, полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі);

2) визначення IgG до *Strongyloides* методом імуноферментного аналізу (ІФА) – антитіла зберігаються довічно при відсутності терапії, або 6-12 міс. після ефективної терапії;

3) ідентифікація паразита у фекаліях мікроскопічними методами [9-12].

Найчутливішими і найспецифічнішими методами скринінгу стронгілоїдозу, безумовно, є імуногенетичні та серологічні [9-11]. Також важливо, що вказані методи зменшують ризик зараження дослідника, на відміну від мікроскопії нативних фекалій [12]. Але вказані методи мають деякі негативні аспекти. Визначення ДНК *Strongyloides* методом полімеразної ланцюгової реакції на сьогодні не є стандартизованим. Що стосується серологічних тестів (ІФА), то була доведена наявність перехресних імунологічних реакцій на інші філяріозні паразити, шистосоми і *Ascaris lumbricoides*, що знижує специфічність дослідження і діагностичну значимість. Крім того, визначення антитіл до стронгілоїдів дозволяє тільки проводити первинну діагностику гельмінтозу, проте не дозволяє контролювати ефективність протигельмінтної терапії через те, що антитіла здатні зберігатися в сироватці крові 6-12 міс. [12-14]. Для поліпшення специфічності серологічного методу було запропоновано ІФА з рекомбінантними антигенами [12].

Також треба враховувати, що економічні ресурси нашої країни, на жаль, не дозволяють застосовувати ці методи в рутинній практиці внаслідок їхньої дорожечі. Саме тому мікроскопічні методи визначення паразита у фекаліях на сьогодні є «золотим стандартом» діагностики й оцінки результатів терапії стронгілоїдозу в Україні. Діагноз може бути встановлений тільки при ідентифікації паразита в калі. Одноразовий аналіз калу на стронгілоїдоз в 70 % випадків є негативним. Достовірні результати потребують проведення повторних серійних досліджень, хоча б тричі з інтервалом у 3 доби внаслідок низького паразитарного навантаження личинок на одиницю маси фекалій [11].

Для ідентифікації личинок в калі за допомогою світлової мікроскопії використовують такі методи: 1) мікроскопія після збагачення: лунковий метод Бермана («золотий стандарт») та метод формалін-ефірного збагачення (ФЕСТ); 2) мікроскопія після культивування: метод Харада-Морі з фільтрувальним папером і чашковий метод на агарі за Кога; 3) пряма мікроскопія: використання сучасного бінокулярного мікроскопа для візуалі-

зації личинок в чашці Петрі з агаром і прямий мазок фекалій із забарвленням розчином Люголю [11]. Доведено, що одноразовий прийом альбендазолу значно збільшує виведення личинок з випорожненнями [13].

Ще одним фактором індексу підозри стронгілоїдозу є еозинофілія в гемограмі. Еозинофілія є неспецифічним критерієм стронгілоїдозу, частіше вона виявляється при гострих формах інвазії (до 50-70 % випадків), при хронічних формах – рідше. Ступінь еозинофілії частіше помірний.

Мета роботи – на прикладі представленої презентації клінічного випадку стронгілоїдозу у дитини довести актуальність проблеми цього небезпечного паразитозу й обґрунтувати необхідність розробки засобів епідеміологічного контролю в нашій країні.

У роботі представлена клінічна картина лабораторно підтвердженої мікст-інвазії стронгілоїдозу (*S. stercoralis*) та сальмонельозу (*S. enteritidis* гр. D) у 5-місячної дівчинки, яка ніколи не перебувала на субтропічних і тропічних територіях. Кінцевий клінічний діагноз: основний: стронгілоїдоз (*S. stercoralis*), кишкова форма, сальмонельоз (*S. enteritidis* гр. D), ентероколіт, середньої тяжкості. Ускладнення: зневоднення 2 ступеня. Супутній діагноз: гіпотрофія 2 ступеня.

Лабораторна верифікація стронгілоїдозу проводилася шляхом мікроскопії нативних фекалій дитини методом нативного мазка. Дослідження при ушпиталенні дитини проводили щоденно перші 3 доби. В кожному аналізі фекалій виявлялася значна кількість личинок – понад 10 екземплярів в одному полі зору вугриці кишкової на різних стадіях розвитку (фото 1). Результати аналізу були підтверджені при повторному дослідженні фекалій за методом Борисенко В.С. Для виключення лабораторної помилки фахівцями однієї лабораторії було проведено контрольне дослідження калу паразитологами референс-лабораторії – паразитологічного відділу ДЗ «Дніпропетровський обласний лабораторний центр МОЗ України». Результат виявлення личинок вугриці кишкової на різних стадіях розвитку в значному навантаженні був підтверджений і цією лабораторією.

Крім того, дитині проводилися рутинні дослідження: гемограма, протеїнограма, біохімічний аналіз крові, копроцитограма, загальний аналіз сечі.

Препаратом вибору для лікування стронгілоїдозу є івермектин, але в нашій країні цей засіб не зареєстровано, тому дитина була пролікована двома курсами альбендазолу (група бензоїмідазолу), відповідно 10 діб та 3 доби. Контроль ефективності лікування здійснювався повторними дослідженнями нативного калу шляхом світлової мікроскопії, контролем наявності еозинофілії в гемограмі.

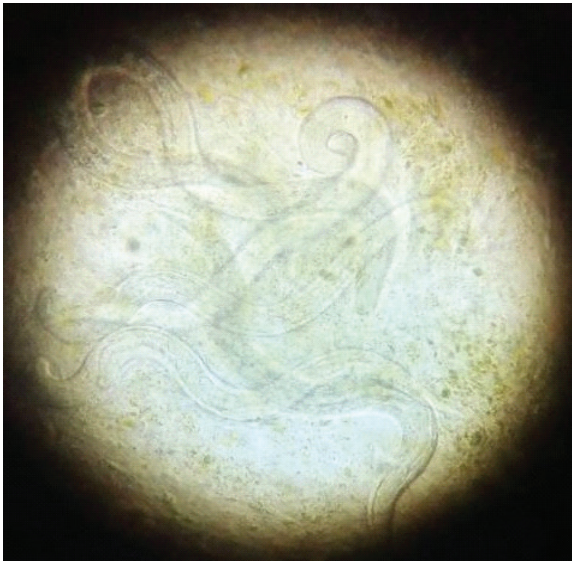


Фото 1. Вигляд вугриць кишкових під світловим мікроскопом.

**Презентація клінічного випадку.** Дівчинка М., 5 місяців, етнічна ромка. Дитина доставлена у серпні 2018 р. у дитячу лікарню м. Дніпра співробітниками поліції з матір'ю, яка є безпритульною і мешкала декілька тижнів на вокзалі м. Кам'янське (Дніпропетровська область). Зі слів матері, вона з дитиною влітку приїхала з м. Берегове (Закарпатська область) і за межами України ніколи не перебувала. Для годування дитини жінка застосовувала будь-яку їжу, яку знаходила на смітниках або яку надавали прості громадяни. Дівчинка потрапила в лікарню у тяжкому стані з гарячкою 39,5 °С з ознаками гіпотрофії другого ступеня. Спостерігалася адинамія, зниження харчової домінанти аж до анорексії. Гемоколіт з невеликою кількістю випорожнень, до 6-10 разів на добу.

При огляді – дитина бліда, із сірим відтінком шкіри, відзначалися складчастість, лущення шкіри, зниження м'язового тону, еластичності та тургору тканин, симптом шкірної складки – 5 с. На животі, кінцівках і тулубі підшкірна клітковина не визначалася, але на обличчі збережений жировий шар під щоками. Дефіцит маси тіла складав 26 %. На шкірі по всій поверхні відзначалася плямисто-папульозна висипка. Крім того, виявлялися дистрофічні зміни шкіри нижніх кінцівок та у пахвинній ділянці внаслідок поприлості.

Свідомість за модифікованою шкалою Глазго – 14 балів (мінус 1 бал – вербальна відповідь на подразнення), але неврологічного дефіциту органічного походження не було. Відзначалася затримка фізичного та нервово-психічного розвитку: загальна м'язова гі-

потонія, слабка реакція на вербальний контакт, відсутність мотивації до іграшки, дитина самотійно не сиділа, не тримала іграшку в руках, слабкий плач.

З боку легень і серця – компенсаторні тахіпное та тахікардія відповідно до температурної реакції, без ознак артеріальної гіпоксемії: показники сатурації були в межах норми. Кашлю не було. Рентгенограма органів грудної порожнини не виявила будь-яких патологічних симптомів з боку легень і серця, визначалася тимомегалія 2 ступеня.

Живіт здутий, болючий при пальпації, печінка +2 - 4,5 см нижче ребра від L. axillaris anterior dextra, селезінка +1,5 см. Активна перистальтики кишок. УЗД органів черевної порожнини та нирок підтвердило наявність гепатоспленомегалії, з боку нирок, сечового міхура патології не виявлено. Випорожнення рідкі до 6-10 разів на добу, з домішками крові та слизу, коричневого кольору. Копроцитограма показала наявність запальних ознак (60 лейкоцитів у полі зору) та ознак мальабсорбції – стеаторея з великою кількістю крапель нейтрального жиру.

У гемограмі помірний лейкоцитоз, нейтрофілоз із незначним зсувом вліво, еозинофіли 3 % (510 кл/мм<sup>3</sup>) прискорена ШОЕ (28 мм/год). Дослідження на гемограму проводилося кожен добу. Печінкові та ниркові тести були в межах норми, С-реактивний протеїн – 6 мг/мл. Визначення кислотно-лужного балансу виявило помірну гіпонатріємію (120 ммоль/л), гіпокаліємію (3,1 ммоль/л), гіпохлоремію (92 ммоль/л), рівень бікарбонатів – 20 ммоль/л.

При паразитологічному дослідженні калу виявлено личинки *S. stercoralis* – понад 10 рухомих екземплярів у полі зору, на різних етапах розвитку. Паразитологічне дослідження бронхоскопічного лаважа на *S. stercoralis* – негативне. Бактеріологічне дослідження калу виявило *S. enteritidis* гр. D. Результати дослідження крові на ВІЛ – негативні. Був встановлений клінічний діагноз: Стронгілоїдоз, кишкова форма у поєднанні із сальмонельозом, ентероколітна форма, середньої тяжкості, зневоднення 2 ступеня.

План лікування включав дієту (адаптована харчова суміш відповідно до потреби в калоріях), інфузію солевих кристалоїдів з урахуванням дегідратації 2 ступеня, а також білкових гідролізатів, глюкози. Антибактерійна терапія – цефтриаксон у дозі 50 мг/кг/добу в/в впродовж 7 діб.

Для лікування стронгілоїдозу призначали альбендазол у дозі 15 мг/кг/добу у два прийоми протягом 10 діб. Контроль антипаразитарної терапії проводили регулярними дослідженнями фекалій: на 5-у добу лікування личинки у калі стали нерухомими, на 7-у і 9-у доби личинки *S. stercoralis* не виявлялися. Випорожнення

нормалізувалися. Після закінчення прийому альбендазолу кожні три доби проводилися контрольні паразитологічні дослідження калу на наявність личинок *S. stercoralis*. Результат був негативний, що свідчило про ефективність проведеної антипаразитарної хіміотерапії. Через 2 тиж після системної антипаразитарної хіміотерапії з превентивною метою було призначено повторний тридобовий курс альбендазолу у дозі 15 мг/кг/добу у два прийоми. В період лікування здійснювали контроль ЗАК, ЗАС, біохімічних показників крові та копроцитограми. На 2-3-ю добу від початку застосування альбендазолу несподівано з'явилася еозинофілія, яка перевищувала початкові показники в 3 рази (табл. 4).

Таблиця 4

Динаміка рівнів еозинофілів у гемограмі дитини на фоні терапії альбендазолом

Показник	Призначення альбендазолу		
	До початку терапії (при ушпиталенні дитини)	Під час терапії	Після закінчення терапії
Еозинофіли в гемограмі, % (абс. кількість)	3 (510 кл/мм <sup>3</sup> )	16 (1520 кл/мм <sup>3</sup> )	6 (520 кл/мм <sup>3</sup> )

Зараз дитина клінічно здорова, набирає вагу, з'явилась харчова домінанта, контрольні серійні паразитологічні та мікробіологічні дослідження калу на *S. stercoralis* і *S. enteritidis* гр. D – негативні. Дитина була переведена в дитячий будинок через те, що матір не забрала дитину з лікарні.

Аналіз сучасного стану проблеми стронгілоїдозу і представленого клінічного випадку дозволяє визначити ряд особливостей стосовно епідеміології, клініко-лабораторної діагностики та лікування цієї інвазії. Передусім випадок стронгілоїдозу вказує на можливість виникнення та поширення паразитозу в неендемичних зонах, що повинно привертати увагу епідеміологів, паразитологів та інфекціоністів до цієї проблеми. Міграція населення, проживання тривалий час в умовах відсутності гігієнічного контролю, перебування на ендемічних територіях протягом мандрівок, або роботи за кордоном може бути фактором поширення цього паразитозу на інші території.

Особливістю наведеного клінічного випадку є поєднання стронгілоїдозу і сальмонельозу. Саме таке поєднання хвороб обумовлене здатністю стронгілоїдів активувати грамнегативну флору кишечника і бути причиною грамнегативного сепсису. Крім того, є літературні вказівки, що стронгілоїдам властиво бути резервуаром для деяких бактерій [15].

Парадоксальною особливістю наведеного випадку є надзвичайно малий вік дитини – 5 міс. Динаміка захворювання показала, що діарея, зневоднення та електролітні порушення були ліквідовані вже на 2-3-ю добу, у той же час дистрофічні зміни внаслідок гіпотрофії тривали довго і прогресивна позитивна динаміка намітилася тільки після закінчення першого повного курсу антипаразитарної терапії альбендазолом. Це дозволяє припустити, що причиною гіпотрофії були не тільки особливості харчування, але й тривалий стронгілоїдоз у дитини.

На нашу думку, згідно з клінічною класифікацією стронгілоїдозу CDC [8], у дитини можна було встановити хронічну інвазію (автоінвазію), якій притаманні спастичний абдомінальний біль, діарея (в нашому випадку – гемоколіт), анорексія, білково-енергетичне виснаження (гіпотрофія 2 ступеня), плямисто-папульозна висипка на тілі, виявлення значної кількості личинок в калі на різних стадіях розвитку, відсутність еозинофілії. Саме такі симптоми спостерігалися у дитини.

Тяжкість стану була обумовлена, з одного боку, дегідратацією 2-го ступеня з помірними електролітними порушеннями на фоні діареї, і з другого – симптомами гіпотрофії 2-го ступеня внаслідок білково-енергетичного виснаження.

Наступною особливістю хвороби у дитини була відсутність еозинофілії до початку антипаразитарної терапії та її поява під час лікування альбендазолом. Цей феномен розцінюємо як ятрогенний ефект активної протигельмінтної терапії. Відомо, що еозинофілія є не постійним і нехарактерним симптомом стронгілоїдозу у людей і частіше спостерігається на тлі гострих форм паразитозу і рідко – при хронічному перебігу. Доведено, що гельмінти спроможні виділяти власні хемотаксичні фактори, які мають безпосередній вплив на міграцію еозинофілів. Слабка специфічність імунної відповіді зумовлена гетерогенністю паразитарного антигенного комплексу. Натепер відомо декілька імунних механізмів розвитку гіпереозинофілії при гельмінтозах: антитілозалежний хемотаксис за участю IgE або IgG та імунна IgE, IgG4-цитотоксичність у комплексі з різними фракціями комплексу. Еозинофільні фагоцити можуть знищувати гельмінти тільки за допомогою позаклітинного механізму, під час зв'язування з гельмінтами своїми Fc-γ-рецепторами і одночасним зв'язуванням із специфічними IgE, IgG4-антитілами. Тільки в такому комплексі еозинофіли спроможні активуватися і виділяти протеолітичні ферменти, які пошкоджують кутикулу паразита. Кінцевим результатом кілерної дії еозинофілів на вкритий антитілами гельмінт є пошкодження кутикули агресивними протеолітичними ферментами. Морфологічною основою таких процесів є еозинофільне гранульоматоз-

не запалення, насамперед на ендотелії судин (васкуліти – в нашому випадку – плямисто-папульозна висипка на тілі). Рівень еозинофілії залежить від антигенного навантаження. Гельмінтози взагалі характеризуються слабкою імуногенністю завдяки ряду механізмів: індукція імуносупресії, гетерогенність антигенів. Антигенне навантаження при гельмінтозах значно зростає при масовій загибелі гельмінтів (ятрогенний ефект при застосуванні антипаразитарної терапії), зміні біологічного циклу гельмінта (поява молодих личинок) або при активній міграції паразита по організму людини, що супроводжується появою аутоантигенів внаслідок пошкодження власних тканин хазяїна [16]. У нашому випадку спостерігали появу значної еозинофілії саме при застосуванні альбендазолу, що, на наш погляд, було зумовлено масовою загибеллю гельмінтів.

Питання протигельмінтної терапії вирішувалися в індивідуальному порядку. Рекомендований інструкцією 3-добовий курс альбендазолу (вормілу) був подовжений до 10 діб. Вибір такого курсу був зумовлений масивністю кишкової інвазії личинками стронгілоїдів і тривалістю виявлення личинок у калі при мікроскопії (перший негативний результат був отриманий тільки на 7-у добу лікування). Повторний 3-добовий курс терапії альбендазолом був превентивним. Керівництвом щодо такої тактики були рекомендації ВООЗ стосовно стратегії протигельмінтного захисту населення від стронгілоїдозу, яка передбачає застосування індивідуальної тактики протипаразитарної терапії [1].

Власний досвід спостереження стронгілоїдозу дозволяє виявити і деякі недоліки, на які ми хотіли звернути увагу. Насамперед це епідеміологічні питання обстеження контактних з дитиною. На жаль, не було обстеження матері дитини (втекла з лікарні) та членів сім'ї,

поліцейських, які супроводжували дитину до лікарні, та медичного персоналу, який здійснював догляд за дитиною. Досвід колег [17] показує, що є певна можливість інфікування медичного персоналу навіть при дотриманні правил особистої безпеки. Другим недоліком вважаємо неповне обстеження дитини на наявність стронгілоїдів у різних біологічних рідинах, а саме: в сечі, лікворі, респіраторному лаважі, слині. Думка про такі дослідження, на жаль, прийшла після початку протипаразитарної терапії, що зменшувало шанси на позитивний результат цих досліджень.

### Висновки

1. Пряма мікроскопія калу на стронгілоїдоз залишається «золотим стандартом» і повинна бути обов'язковим дослідженням при усіх клінічних випадках паразитозу та профілактичному огляді дітей і дорослих.

2. Альбендазол є препаратом першого вибору в терапії стронгілоїдозу за відсутності івермектину. Тривалість антипаразитарної терапії може бути індивідуальною і визначатися масивністю інвазії та результатами контролю.

3. Особливістю описаного випадку є факт ятрогенного впливу альбендазолу на стимуляцію еозинофілії. У той же час рівень еозинофілів у крові є непостійним і ненадійним лабораторним тестом щодо превентивної діагностики і контролю ефективності антипаразитарної хіміотерапії стронгілоїдозу.

4. Сучасна епідеміологічна ситуація стосовно стронгілоїдозу в Україні з тенденцією до розповсюдження цього гельмінтозу в неендемичних областях потребує розробки на державному рівні засобів епідеміологічної реєстрації та контролю за цим небезпечним паразитозом.

### Література

1. Глобальные практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации. Ведение стронгилоидоза. Февраль 2018. <http://www.worldgastroenterology.org>

2. Источник: [http://www.who.int/intestinal\\_worms/epidemiology/strongyloidiasis/e/](http://www.who.int/intestinal_worms/epidemiology/strongyloidiasis/e/)

3. Changing patterns of soil-transmitted helminthiasis in Zanzibar in the context of national helminth control programs / S. Knopp, K. A. Mohammed, D. Rollinson [et al.] // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2009. – Vol. 81 (6). – P. 1071–1078.

4. Mass administration of ivermectin for the elimination of onchocerciasis significantly reduced and maintained low the prevalence of Strongyloides stercoralis in Esmeraldas, Ecuador // PLoS Negl. Trop. Dis. – 2015. – Vol. 9 (11). – P. e0004150.

5. Side benefits of mass drug administration for lymphatic filariasis on Strongyloides stercoralis. Prevalence on Pemba Island / B. Tanzania Barda, M. Albonico, D. Buonfrate [et al.] // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2017. – Vol. 97 (3). – P. 681–683.

6. Bisoffi Z. Human strongyloidiasis: time to act? Paper presented at the 27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) / Z. Bisoffi. – Vienna, April 2017. Basel, Switzerland: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2017. (ESCMID eLibrary). – Access mode : [www.escmid.org/escmid\\_publications/escmid\\_eLibrary/material/?mid=44339](http://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_eLibrary/material/?mid=44339).

7. World Health Organization. What are intestinal worms (soil transmitted helminthiasis)? [Internet]. Geneva: World Health Organization; [accessed 2018 Mar 13]. Access mode : [http://www.who.int/intestinal\\_worms/disease/en/](http://www.who.int/intestinal_worms/disease/en/).

8. Centers for Disease Control and Prevention. Parasites – strongyloides. resources for health professionals [Internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2016 [accessed 2018 Mar 13]. Access mode : [https://www.cdc.gov/parasites/strongyloides/health\\_professionals/index.html](https://www.cdc.gov/parasites/strongyloides/health_professionals/index.html).
9. Novel approaches to the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection / D. Buonfrate, F. Formenti, F. Perandin, Z. Bisoffi // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2015. – Vol. 21 (6). P. 543–552.
10. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis*: detection of parasite-derived DNA in urine / N. Lodh, R. Caro, S. Sofer [et al.] // *Acta Trop.* – 2016. – Vol. 163. – P. 9–13.
11. Buonfrate // *Clinical Microbiology and Infection* 2015. – Vol. 21. – P. 543–552
12. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis*: detection of parasite-derived DNA in urine / N. Lodh, R. Caro, S. Sofer [et al.] // *Acta Trop.* – 2016. – Vol. 163. – P. 9–13.
13. Albendazole stimulates the excretion of *Strongyloides stercoralis* larvae in stool specimens and enhances sensitivity for diagnosis of strongyloidiasis / W. Anamnart, A. Pattanawongsa, P. M. Intapan, W. Maleewong // *J. Clin. Microbiol.* 2010. – Vol. 48 (11). – P. 4216–4220.

## References

1. World Gastroenterological Organization. (2018). Global Practice Guidelines of the World Gastroenterological Organization. *Strongyloidosis management*. Retrieved from: <http://www.worldgastroenterology.org>.
2. WHO (2015). Intestinal\_worms. *Epidemiology. Strongyloidiasis*. Retrieved from: [http://www.who.int/intestinal\\_worms/epidemiology/strongyloidiasis/el/](http://www.who.int/intestinal_worms/epidemiology/strongyloidiasis/el/).
3. Knopp, S., Mohammed, K.A., Rollinson, D., Stothard, J.R., Khamis, I.S., Utzinger, J., & Marti, H. (2009). Changing patterns of soil-transmitted helminthiasis in Zanzibar in the context of national helminth control programs. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 81 (6), 1071-1078.
4. Anselmi, M., Buonfrate, D., Espinoza, A.G., Prandi, R., Marquez, M., Gobbo, M., ... & Bisoffi, Z. (2015). Mass administration of ivermectin for the elimination of onchocerciasis significantly reduced and maintained low the prevalence of *Strongyloides stercoralis* in Esmeraldas, Ecuador. *PLoS Negl Trop Dis*, 9 (11), e0004150. Nov;9(11):e0004150.
5. Barda, B., Albonico, M., Buonfrate, D., Ame, S. M., Ali, S., Speich, B., & Keiser, J. (2017). Side benefits of mass drug administration for lymphatic filariasis on *Strongyloides stercoralis* prevalence on Pemba Island, Tanzania. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 97 (3), 681-683.
6. Bisoffi, Z. (2017). Human strongyloidiasis: time to act. In *27th European Congress of Clinical Microbiology And Infectious Diseases (ECCMID), Vienna*. Retrieved from: [www.escmid.org/escmid\\_publications/escmid\\_elibrary/material/?mid=44339](http://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/material/?mid=44339).
7. WHO (2018). *What are intestinal worms (soil transmitted helminthiasis)?* [accessed 2018 Mar 13]. Retrieved from: [http://www.who.int/intestinal\\_worms/disease/en/](http://www.who.int/intestinal_worms/disease/en/).
8. Centers for Disease Control and Prevention. (2016). Parasites – Strongyloides. Resources for health professionals. *Atlanta, GA*. [accessed 2018 Mar 13]. Retrieved from: [https://www.cdc.gov/parasites/strongyloides/health\\_professionals/index.html](https://www.cdc.gov/parasites/strongyloides/health_professionals/index.html).
9. Buonfrate, D., Formenti, F., Perandin, F., & Bisoffi, Z. (2015). Novel approaches to the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Clinical Microbiology and Infection*, 21 (6), 543-552.
10. Lodh, N., Caro, R., Sofer, S., Scott, A., Krolewiecki, A., & Shiff, C. (2016). Diagnosis of *Strongyloides stercoralis*: Detection of parasite-derived DNA in urine. *Acta Tropica*, 163, 9-13.
11. Bottieau, E. (2015). New diagnostic tools in clinical parasitology. *Clinical Microbiology and Infection*, 21 (6), 518-519.
12. Lodh, N., Caro, R., Sofer, S., Scott, A., Krolewiecki, A., & Shiff, C. (2016). Diagnosis of *Strongyloides stercoralis*: Detection of parasite-derived DNA in urine. *Acta Tropica*, 163, 9-13.
13. Anamnart, W., Pattanawongsa, A., Intapan, P. M., & Maleewong, W. (2010). Albendazole stimulates the excretion of *Strongyloides stercoralis* larvae in stool specimens and enhances sensitivity for diagnosis of strongyloidiasis. *Journal of Clinical Microbiology*, 48 (11), 4216-4220.
14. Ross, K.E., Bradbury, R.S., Garrard, T.A., O'Donahoo, F.J., Shield, J.M., Page, W., ... & Speare, R. (2017). The National Strongyloides Working Group in Australia 10 workshops on: commendations and recommendations. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 41 (3), 221-223.
15. Shendryk, I.M. (2015). Detection of the ability of mycobacteria to persist in the body of larvae of *Strongyloides papillosus* under conditions of their joint cultivation. *Modern tendencies of laboratory research in veterinary medicine: materials of the All-Ukrainian scientific seminar dedicated to the 20th anniversary of the department. veterinary and sanitary examination of the Poltava State Agrarian Academy*. Poltava: LLC SPE "Ukrpromtorgservice".
16. Mazmanyan, M.V., & Tumolskaya, N.I. (2014). Allergic reactions to parasitosis in children. *Russian medical journal. Mother and Child*, (14).
17. Olkhovikov, A.I., Borzunov, V.M., Verevshchikov, V.K., Dontsov, G.I., Zvereva, L.I., & Kuznetsov, P.L. (2004). *Protozoan Invasions and Human Helminthiasis*.



## ISSUES OF MODERN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF STRONGILOIDIASIS

I.V. Budayeva, O.V. Sheveliova, V.V. Mavrutenkov, Z.O. Chykarrenko, O.M. Yakunina

Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine

**SUMMARY.** *Strongyloidiasis – parasitic invasion (code ICD-X-B78) mainly subtropical and tropical regions of the globe, in the post-Soviet space is registered in Georgia, Azerbaijan, Moldova, Ukraine. People of any age are susceptible to parasitosis. The life cycle of Strongyloides has two independent stages of development: the stage of free stay in the environment and the parasitic cycle in the human body with the phenomenon of autoinvasion.*

**Key words:** *strongyloidiasis; parasitic infection; salmonellosis; antiparasitic treatment.*

### Інформація про авторів:

Будаєва Ірина Василівна – к. мед. н., асистентка кафедри інфекційних хвороб Дніпропетровської медичної академії; e-mail: irina.repushka@gmail.com

Шевельова Олена Володимирівна – асистентка кафедри інфекційних хвороб Дніпропетровської медичної академії; e-mail: shev3007@gmail.com

Маврутенков Віктор Володимирович – д. мед. н., професор кафедри інфекційних хвороб Дніпропетровської медичної академії; e-mail: vvmavr@gmail.com

Чикаренко Зоя Олександрівна – к. мед. н., доцентка кафедри інфекційних хвороб Дніпропетровської медичної академії; e-mail: zchykar@ukr.net

Якуніна Оксана Михайлівна – к. мед. н., асистентка кафедри інфекційних хвороб Дніпропетровської медичної академії; e-mail: oksyakun@gmail.com

### Information about the authors:

Budayeva I.V. – PhD, assistant of the Infectious Diseases Department, Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine; e-mail: irina.repushka@gmail.com

Sheveliova O.V. – assistant of the Infectious Diseases Department, Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine; e-mail: shev3007@gmail.com

Mavrutenkov V.V. – MD, Professor of the Infectious Diseases Department, Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine; e-mail: vvmavr@gmail.com

Chykarrenko Z.O. – PhD, Associate Professor of the Infectious Diseases Department, Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine; e-mail: zchykar@ukr.net

Yakunina O.M. – PhD, assistant of the Infectious Diseases Department, Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine; e-mail: oksyakun@gmail.com

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 16.02.2021 р.

© Литвин Г.О., Баса Н.Р., 2021  
 УДК 616.98:579.834.114]-053.2  
 DOI 10.11603/1681-2727.2021.2.11797

Г.О. Литвин, Н.Р. Баса

## ХВОРОБА ЛАЙМА У ДІТЕЙ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Мета роботи** – узагальнити нові дані про етіологію, епідеміологію, клінічні прояви та лабораторну діагностику хвороби Лайма (ХЛ) у дітей, навести сучасні рекомендації щодо її вчасної профілактики та лікування.

На підставі огляду літератури наведені найновіші дані про хворобу Лайма у дітей. Узагальнено інформацію про етіологію, епідеміологію, характерні клінічні симптоми та перебіг Лайм-бореліозу (ЛБ) в педіатричній практиці. Описано сучасні методи діагностики і лікування Лайм-бореліозу, вказані дози і препарати залежно від стадії і форми захворювання, які затверджені Центрами контролю та профілактики захворювань США (CDC) та товариством з інфекційних хвороб США (Infectious Diseases Society of America, IDSA) для лікування ХЛ в педіатрії. Наведені рекомендації стосовно профілактики хвороби Лайма.

Епідеміологічні дані з багатьох країн Європи та США свідчать про значне зростання діагностованих випадків Лайм-бореліозу завдяки використанню в лікарській практиці таких високоінформативних методів діагностики, як імуноферментний аналіз (ІФА) та імуноблот. На сьогодні є багато інформації та наукових досліджень Лайм-бореліозу в дорослих, на відміну від дітей. Саме тому наш літературний огляд присвячений хворобі Лайма в педіатричній практиці.

**Ключові слова:** хвороба Лайма, іксодові кліщі, імуноблот, Лайм-артрит, Лайм-кардит, діти.

Хвороба Лайма (кліщовий бореліоз, Лайм-бореліоз) – це інфекційне природно-осередкове трансмісивне захворювання, яке спричиняється бактеріями комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato* (Bbsl) і характеризується переважним ураженням шкіри, серцево-судинної системи, нервової системи та опорно-рухового апарату [1].

### Етіологія

Збудник хвороби Лайма – грамнегативна спірохета з родини *Spirochaetaceae*, роду *Borrelia*. За своєю структурою це рухливі спірохети, що нагадують штопороподібну звивисту спіраль. Борелії не утворюють токсинів, але мають три групи антигенів: поверхневі, джгутиковий

та цитоплазматичний. Поверхневі антигени – це білки зовнішньої оболонки (Osp-outer space protein, OspA, OspB, OspC, OspD, OspE, OspF й ін.), які є основними антигенами і єдиним фактором вірулентності борелій [2].

До складу комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato* входить близько 18 різних видів борелій. Дев'ять з них, а саме *B. americana*, *B. andersonii*, *B. californiensis*, *B. carolinensis*, *B. japonica*, *B. tanukii*, *B. turdi*, *B. sinica* та *B. yangtze*, ще не було виділено від людини, тоді як 9 інших видів (*B. afzelii*, *B. bavariensis*, *B. bissettii*, *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. kurtenbachii*, *B. lusitaniae*, *B. spielmanii* та *B. valaisiana*) володіють патогенним потенціалом для людини. На сьогодні лише 3 види борелій найчастіше спричиняють Лайм-бореліоз, а саме *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (Bbss), *Borrelia garinii* та *Borrelia afzelii*. *Borrelia burgdorferi sensu stricto* поширена в Північній Америці та Європі. *B. garinii*, яка асоціюється з ураженням нервової системи, та *B. afzelii*, яка пов'язана з ураженням шкіри, переважають в Європі та Азії, але відсутні в Північній Америці [3].

### Епідеміологія

Лайм-бореліоз – це зоонозна інфекція з трансмісивним механізмом передачі.

Для захворювання характерна весняно-осіння сезонність. Природними резервуарами для борелій є гризуни, птахи, олені та велика рогата худоба. Зараження людини настає при укусі кліща, інфікованого бореліями [4].

Основна частина України ендемічна за цим зоонозом. Найвищий рівень захворюваності на ЛБ реєструється в її західному регіоні. Офіційна реєстрація хвороби Лайма в Україні ведеться з 2000 року. Рівень епідеміологічної реєстрації щороку зростає: показник захворюваності на Лайм бореліоз в Україні з 2000 року за 10 років зріс у 29 разів [5].

В Україні циркулює 5 геновидів борелій комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato*: *B. burgdorferi sensu stricto* (Bbss), *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. valaisiana*, A14S [1].

Єдиними переносниками борелій від тварини до людини є іксодові кліщі. На території США переважають кліщі *Ixodes scapularis*, для території Північної Америки

та Азії характерні кліщі *I. pacificus*, для території Європи – *I. ricinus*.

Цикл розвитку іксодових кліщів триває два роки. За цей час кліщ проходить 4 стадії розвитку: яйце, личинка, німфа та доросла особина. Тільки личинки, німфи та дорослі самки кліщів потребують кров для життєдіяльності і лише кліщі на стадіях німф і дорослих особин можуть передавати *B. burgdorferi*. Самки кліщів відкладають яйця навесні, влітку з них з'являються личинки. Наступної весни з личинки утворюється німфа, з якої восени розвивається доросла особина кліща – імаго. Кліщі заражаються бореліями, харчуючись на інфікованих тваринах. Личинки і німфи харчуються на дрібних тваринах (полівки, миші). Доросла особина – на більших тваринах, найчастіше це олені. Єдиним резервуаром *B. burgdorferi* є дрібні гризуни, а олені відіграють важливу роль для виживання збудника взимку. Іксодові кліщі також є переносниками кліщового енцефаліту, моноцитарного ерліхіозу, гранулоцитарного анаплазмозу людини та бабезіозу.

Борелії містяться в кишківнику кліщів і зі слиною переносяться в місце укусу, спричиняючи інфікування [6]. Передаватися збудник від кліща до людини може також лімфогенним та периневральним шляхом, залежно від місця укусу. Борелії можуть набувати неактивних форм, які за несприятливих умов не мають антигенного впливу. Однак при створенні сприятливих для збудника умов він завдає антигенний вплив [7].

#### Клінічна картина

У перебігу хвороби Лайма виділяють 3 стадії: рання локалізована, рання дисемінована та пізня дисемінована.

Зазвичай клінічні прояви недуги у дітей і дорослих схожі, крім менінгополірадикулоневриту (синдром Банн-варта) й хронічного атрофічного акродерматиту, які є нетиповими проявами для дітей [8].

#### Рання локалізована стадія

Первинна мігруюча еритема (МЕ) є основною клінічною ознакою для ранньої локалізованої стадії хвороби Лайма. Може виникати через 3-30 діб (в середньому 7-14) після укусу кліща [9]. У дітей найчастіше виявляють кліщів на волосистій частині голови, в ділянці вушних складок, навколо пупка. Мігруюча еритема не підвищується над рівнем шкіри (можуть підніматися незначною мірою лише краї МЕ), не болюча, лущення не характерне. Але МЕ може супроводжуватися свербіжем та відчуттям печіння [10]. Діаметр МЕ не менше 5 см є її діагностичною ознакою. Сама еритема може бути у вигляді мішені або гомогенно забарвлена. У центрі еритеми може виникати некроз, що свідчить про силу імунної відповіді. З кожним днем МЕ збільшується у розмірі і може досягати 70 см в діаметрі [11].

У більшості випадків хвороба Лайма супроводжується наявністю МЕ. Проте є дані, що у 20-40 % випадків Лайм-бореліоз перебігає в безеритемній формі, що значно утруднює діагностику захворювання [12].

Крім шкірних проявів рання локалізована стадія характеризується інтоксикаційним синдромом (підвищення температури тіла, остуда, міалгії, артралгії, біль голови).

Офтальмологічні симптоми виникають зазвичай рідко і найчастіше проявляються кон'юктивітом в ранній локалізованій стадії Лайм-бореліозу. Інколи можуть виникати увеїт, кератит та епісклерит.

Мігруюча еритема – це клінічний діагноз. Серологічні дослідження у пацієнтів з ранніми проявами захворювання можуть бути негативні, але позитивні результати не підтверджують діагноз МЕ, так як фонові серопозитивність висока в ендемічних регіонах. Також раннє призначення антибіотикотерапії може послабити вироблення антитіл, що призведе до негативних результатів серологічних досліджень. Якщо клінічно є підозра на атипичний прояв МЕ, виявлення спірохет в біоптатах з підозрілих ділянок за допомогою культурального дослідження і/або ПЛР є важливим в підтвердженні інфекції, спричиненої *B. burgdorferi* s.l. [13].

Якщо на ранній локалізованій стадії пацієнт не отримує лікування – еритема зникає, і в третини хворих захворювання не розвивається, а в 2/3 хворих переходить у наступну стадію.

На цій стадії МЕ слід диференціювати з дерматомікозами, запаленням підшкірно-жирової тканини, реакцією гіперчутливості на укуси кліща, яка зазвичай менша 5 см в діаметрі з характерним свербіжем, контактним дерматитом, кропив'яркою [14].

**Рання дисемінована стадія (друга стадія)** розвивається, якщо пацієнт не отримує необхідне лікування під час ранньої локалізованої стадії. Рання дисемінована стадія починається через 3-5 тиж після укусу кліща і супроводжується появою множинної мігруючої еритеми внаслідок гематогенної дисемінації збудника. Елементи множинної мігруючої еритеми менші, ніж первинна МЕ, вони не збільшуються в розмірі з часом і швидко зникають.

Параліч черпних нервів, особливо лицевого, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, менінгіт і кардит можуть спостерігатися у дітей під час ранньої дисемінованої стадії.

Лімфоцитарний менінгіт, нейропатія черепних нервів і радикулоневрит є класичною тріадою гострого раннього неврологічного Лайм-бореліозу [15].

Рідкісним шкірним проявом ранньої дисемінованої стадії Лайм-бореліозу у дітей є бореліозна лімфоцитомна (БЛ) – одиничний синювато-червоний утвір, який най-

частіше локалізується в ділянці мочки вуха, сосків або калитки і частіше трапляється у дітей, ніж у дорослих. За відсутності відповідного лікування лімфоцитомою може зберігатися місяцями і поєднуватися з іншими проявами Лайм-бореліозу. Як правило, на момент звернення, пацієнти з бореліозною лімфоцитомою є серопозитивними. Гістологічне дослідження необхідне у випадку діагностичної невизначеності для виключення діагнозу лімфоми шкіри або інших злоякісних утворень. БЛ має типовий гістологічний вигляд щільного, дифузного лімфоцитарного інфільтрату з плазматичними клітинами по всій дермі, який рідко поширюється в епідерміс. Часто помітні лімфоїдні фолікули із зародковими центрами, які, на відміну від інших В-клітинних псевдолімфом, як правило, не мають мантийної зони. Бореліозна лімфоцитомою дуже рідко реєструється в США, але добре znana в Європі [16].

**Нейробореліоз** може проявлятися залученням у процес: **черепно-мозкових нервів** (параліч), **периферичної нервової системи** (радикулонейропатія, яка може проявлятися онімінням, поколюванням, «стріляючим» болем або слабкістю в руках чи ногах), **центральної нервової системи** (Лайм-менінгіт) [17].

Клінічні прояви ураження нервової системи при Лайм-бореліозі зазвичай починаються через 2-18 тиж після укусу кліща. Мігруюча еритема не завжди їм передує. Менінгорадикуліт і радикулоневрит, класичні форми нейробореліозу в дорослих, зазвичай не діагностуються у дітей. Діагноз нейробореліозу може базуватися на симптомах менінгізму з болем голови чи без нього, дратливістю, млявістю і може бути асоційований з паралічем черепно-мозкових нервів. Ураження черепних нервів найчастіше проявляється паралічем лицевого нерва (VII пара). Двобічний параліч лицевого нерва є важливим діагностичним критерієм хвороби Лайма.

Для діагностики Лайм-менінгіту проводять спинно-мозкову пункцію. При аналізі ліквору виявляють лімфоцитарний плеоцитоз, нормальний рівень глюкози, незначно підвищений рівень білка, що потребує діагностичного пошуку для виключення менінгіту вірусної етіології. Для остаточного підтвердження нейробореліозу необхідне виявлення інтратекального синтезу антитіл до борелій. Паралельно з дослідженням ліквору слід визначати антитіла до борелій у сироватці крові та блот-аналіз. У типових випадках гострого нейробореліозу виявляється лише позитивний IgM до борелій, позитивні IgG з'являються пізніше [18].

Лайм-менінгіт у дітей за ознаками і симптомами подібний до перебігу вірусного менінгіту. У клінічній практиці є правило семи, яке застосовують для прогнозування Лайм-менінгіту: діти з болем голови, який триває менше 7 днів, наявністю мононуклеарів у спинномозковій

рідині менше 70 % і з відсутністю паралічу 7-ї пари (або іншої) черепних нервів класифікуються як такі, що мають низький ризик розвитку Лайм-менінгіту [19].

Рідкісні прояви нейробореліозу у дітей включають: міоклонію, атаксію, запаморочення, поліневрит черепно-мозкових нервів, за винятком паралічу лицевого нерва, гострого поперечного мієліту та доброякісної, ізольованої внутрішньочерепної гіпертензії. Також повідомлялися рідкісні випадки гострого дисемінованого енцефаломієліту та цереброваскулярних ускладнень, зокрема інсульту [20].

Зазвичай клінічний перебіг нейробореліозу у дітей легший і коротший порівняно з дорослими. На МРТ головного мозку у дітей з нейробореліозом можуть виявляти розширені простори Вірхова-Робіна та T2-гіперінтенсивні вогнища [21].

#### **Лайм-кардит**

У 1980 р. Steere et al. вперше описали симптоми Лайм-кардиту [22]. Прояви ураження серцево-судинної системи починаються через 2-5 тиж від появи МЕ, хоча діапазон може бути від менше 1 тиж до 7 міс. Лише третина пацієнтів, в яких розвинувся Лайм-кардит, пригадує про укуса кліща [23].

Кардит у дітей з хворобою Лайма може супроводжуватися відчуттям серцебиття, головокружіння, синкопальними станами, болем у грудній клітці [24].

Атріовентрикулярна блокада – найпоширеніший прояв Лайм-кардиту як у дорослих, так і у дітей. Ступені АВ-блокади можуть швидко змінюватися і прогресувати аж до 3-го ступеня і раптової смерті.

Рідше Лайм-кардит може проявлятися гострим міокардитом, перикардитом, міоперикардитом, ендокардитом і панкардитом. Лайм-кардит може спричинити клапанні ураження серця і призвести до гострої серцевої недостатності та кардіогенного шоку [25].

Haddad et al. [26] описали клінічний випадок ураження мітрального клапана у жінки 65 років внаслідок хвороби Лайма. Пацієнтці було замінено клапан і призначено антибіотикотерапію цефтріаксоном. Впродовж 6 міс. спостереження за станом здоров'я пацієнтки відновлення симптомів чи повторного ураження клапанів не було.

Клінічні прояви міокардиту можуть відрізнитися залежно від віку і ступеня тяжкості недуги. У дітей та підлітків можуть спостерігатися симптоми з боку органів дихання, ШКТ та серцево-судинної системи у вигляді колапсу. На відміну від дітей, дорослих в 65 % випадків турбує біль у грудях.

На ЕКГ може реєструватися брадикардія, АВ-блокади різного ступеня, блокади ніжок пучка Гіса [27].

Основою лікування Лайм-кардиту є моніторинг функцій серця, підтримувальна та антибіотикотерапія.

У деяких випадках може знадобитися встановлення кардіостимулятора. Кортикостероїди не скорочують тривалість захворювання і зазвичай не рекомендуються для лікування Лайм-кардиту.

Лайм-кардит, включаючи випадки АВ-блокади високого ступеня, як правило, повністю лікується за допомогою антибіотиків. Маркер високого ризику прогресування АВ-блокади аж до повної – це початковий PR інтервал >300 мс під час первинного звернення пацієнта [28].

#### **Пізня дисемінована стадія**

Пізня стадія хвороби Лайма у дітей найчастіше супроводжується артритом. У дорослих, крім артриту, вона може супроводжуватися хронічним атрофічним акродерматитом і пізнім ураженням нервової системи.

Пізній нейробореліоз (НБ) виникає приблизно в 50 разів рідше, ніж ранній НБ. Найтипівішими проявами пізнього нейробореліозу є ураження головного мозку у вигляді прогресуючого енцефаломієліту, енцефалопатії та периферичної нейропатії. Типовими симптомами є спастично-атактична хода, розлади сечового міхура та прямої кишки, нервово-психічні синдроми. Характерний повільний прогресуючий перебіг без больового синдрому [29]. При підозрі на пізній НБ потрібно провести диференційну діагностику з дисемінованим енцефаломієлітом (*Encephalomyelitis disseminata*) й нейросифілісом. Для підтвердження діагнозу обов'язкова спинномозкова пункція. Ще одним проявом пізнього НБ є полінейропатія, поєднана з хронічним атрофічним акродерматитом. Полінейропатія при пізньому НБ спричинена дегенерацією аксонів, характеризується асиметричним розподілом і виникає після ураженням шкіри [30]. За словами Wormser GP et al. [31], Лайм-бореліоз рідко є справжньою причиною полінейропатії у дорослих, на відміну від дітей. Інші причини (наприклад, цукровий діабет або вживання алкоголю) значно частіші. Виявлення позитивних антитіл до борелій у пацієнтів з полінейропатією буває випадковою знахідкою в більшості випадків.

Лайм-артрит, як правило, починається через декілька місяців після контакту з інфікованим кліщем. Він часто маніфестує як періодичний або стійкий моноартикулярний або олігоартикулярний артрит, який зазвичай уражає 1 або 2 суглоби одночасно. При моноартикулярному типі найчастіше уражається колінний суглоб. Як правило, спостерігається значний його набряк, шкіра над суглобом гіперемована, характерне обмеження рухів у ньому. Інтенсивність болю відрізняється, хоча Лайм-артрит, як правило, не є надто болючим, як це спостерігається при септичних артритах, але у деяких дітей при ходьбі виникає кульгання.

Лайм-артрит може маніфестувати як асиметричний олігоартрит. При олігоартриті коліно уражається разом

з іншим великим суглобом, наприклад кульшовим, плечовим, гомілково-ступневим, ліктьовим, скронево-нижньощелепним або променево-зап'ястковим суглобом. Також уражаються сухожилля, зв'язки або бурси. Оскільки ранню стадію хвороби Лайма зазвичай розпізнають і ефективно лікують антибіотиками, на сьогодні Лайм-артрит спостерігається в пацієнтів із мінімальними або відсутніми симптомами раннього ЛБ. Дуже часто артрит може бути єдиним проявом Лайм-бореліозу у дітей. Пацієнти з Лайм-артритом мають найвищі титри антитіл IgG, які можна виявити при хворобі Лайма [32].

Водночас симптоми при Лайм-артриті (ЛА) бувають різноманітними: від набряку в ділянці суглоба і дискомфорту під час ходьби до проявів, схожих на септичний артрит. Саме тому ЛА тяжко віддиференціювати від септичного артриту або неінфекційних артритів, таких як олігоартикулярний ювенільний ревматоїдний артрит або транзиторний синовіт.

Пацієнти з Лайм-артритом мають тенденцію до підвищення рівня запальних маркерів крові, таких як лейкоцити, ШОЕ і ЦРП порівняно з пацієнтами, в яких наявний транзиторний синовіт.

Порівняно з пацієнтами зі септичним артритом, в осіб з Лайм-артритом частіше уражається колінний суглоб і вони рідше повідомляють про гарячку в анамнезі [33].

У більшості пацієнтів Лайм-артрит успішно піддається лікуванню доксицикліном або цефтріаксоном у правильній послідовності. Однак близько 10 % пацієнтів у США мають Лайм-артрит, рефрактерний до антибіотикотерапії. Критеріями ЛА, стійкого до антибіотикотерапії, є: активний артрит більше 2 міс. після завершення АВ-терапії, більше 8 тиж перорального прийому антибіотиків або більше 2 тиж парентеральної антибіотикотерапії чи персистуючий артрит протягом понад 3 міс. після 1 міс. антибіотикотерапії. Факторами ризику ЛА, рефрактерного до АВ-терапії, є вік більше 10 років, тривалий перебіг артриту до початку лікування, погіршення симптомів артриту після початку антибіотикотерапії [32]. У дітей з ЛА прогноз після адекватної антибіотикотерапії кращий, ніж у дорослих у зв'язку з меншою кількістю рефрактерних випадків.

#### **Хронічний атрофічний акродерматит**

Хронічний атрофічний акродерматит (ХАА) – це шкірний прояв пізньої стадії Лайм-бореліозу, який спостерігається майже винятково в Європі. Він розвивається через місяці, іноді роки, після зараження борелією комплексу *B. burgdorferi* s.l. і найчастіше викликається саме *Borrelia afzelii*. Хоча хронічному атрофічному акродерматиту може передувати мігруюча еритема й інші прояви хвороби Лайма, але зазвичай він розвивається як перша і єдина ознака Лайм-бореліозу.

Шкірні прояви починаються з почервоніння шкіри, як правило на дорсальній поверхні стопи або долоні. Почервоніння дуже повільно поширюється, набуваючи синюватого забарвлення, з'являється місцевий набряк. Через декілька місяців, іноді років, набряки поступово зникають, а шкіра стає все більш атрофічною. Гістопатологічна картина хронічного атрофічного акродерматиту не є діагностичною, але є достатньо характерною, щоб насторожити досвідченого гістолога.

Гістологічно на початковій набряковій стадії спостерігається інфільтрація лімфоцитами, плазматичними клітинами і гістіоцитами, на пізній стадії – атрофія дерми, яка супроводжується втратою еластичних волокон і волосяних фолікулів, атрофією епідермісу та інфільтрацією плазматичними клітинами навколо розширених судин дерми [34].

ХАА слід підозрювати у пацієнта із синювато-червоним забарвленням кінцівки з набряком або без нього, з атрофією чи без.

Як було зазначено, ХАА реєструється в Європі, на відміну від Північної Америки. Ця географічна відмінність пояснюється тим, що у Північній Америці *B. burgdorferi sensu stricto* є майже основною причиною Лайм-бореліозу, тоді як в Європі основними збудниками хвороби є *B. afzelii* та *B. garinii*, і лише рідко – *B. burgdorferi sensu stricto*. Хоча ХАА головним чином асоціюється з інфекцією *B. afzelii*, *B. garinii* та *B. burgdorferi sensu stricto* також виділяють від окремих пацієнтів. За даними Cerar et al. (2016) [34], відсутність автохтонного ХАА в Північній Америці та виділення *B. burgdorferi sensu stricto* зі шкіри деяких Європейських пацієнтів з ХАА видається суперечливим, але свідчить про те, що північноамериканські та європейські *B. burgdorferi sensu stricto* генетично схожі, проте відрізняються щодо запального потенціалу та клінічної картини захворювання.

Для встановлення діагнозу ХАА необхідна відповідна клінічна картина захворювання, високий рівень IgG проти борелій комплексу *B. burgdorferi sensu lato* та гістопатологічні результати, які підтверджують цю патологію [35].

ХАА зазвичай виникає в осіб старше 50 років і лише у виняткових випадках трапляється у дитячому віці. Andres C. et al. [36] описують два клінічні випадки ХАА у дітей 8 та 10 років, тому про цей прояв Лайм-бореліозу слід пам'ятати педіатрам і дитячим інфекціоністам.

#### Діагностика

Центри з контролю та профілактики захворювань у США рекомендують 2-ступеневий метод для діагностики хвороби Лайма. Перший крок, як правило, складається з тесту ІФА, за допомогою якого ми можемо виявити титри IgM та IgG до *Borrelia burgdorferi*.

Якщо результат ІФА негативний та дослідження проводилося протягом перших 30 днів від початку симптомів

– необхідно повторити ІФА через 4-6 тиж після першого дослідження.

Якщо дослідження проводилося через 30 днів і більше з моменту появи симптомів – подальші обстеження не проводяться, необхідно розглянути інші можливі діагнози.

У випадку позитивних або сумнівних результатів серологічного дослідження, другим кроком є їх підтвердження методом вестерн-блот.

При симптомах хвороби Лайма, які виявляються впродовж 30 днів або менше, проводять визначення IgM та IgG методом вестерн-блот.

Якщо симптоми наявні більш ніж 30 днів, визначають тільки IgG [37].

Вестерн-блот слід проводити лише після нещодавнього позитивного або сумнівного результату ІФА з метою уникнення несправжньо-позитивних або несправжньо-негативних результатів.

За відсутності лікування титри IgM зазвичай досягають максимуму через 6-8 тиж після зараження і зникають протягом 4-6 міс., хоча нерідко залишаються підвищеними протягом декількох місяців або років.

IgG до *B. burgdorferi*, як правило, виявляються протягом 6-8 тиж після зараження, досягають піку протягом 4-6 міс. і залишаються підвищеними необмежено довго. На пізніх стадіях захворювання (більше 4-6 тиж після зараження) результати IgG більш корисні для діагностики, ніж результати IgM.

Слід зазначити, що антитіла можуть залишатися позитивними роками після адекватного лікування і не можуть використовуватися для того, щоб відрізнити активну та неактивну фази захворювання. Наявність позитивних IgM з негативними IgG до *B. burgdorferi* більше ніж через 6-8 тиж після контакту з кліщем, за відсутності специфічної терапії у пацієнта, означають несправжньо-позитивний результат.

ПЛР може бути використана для виявлення ДНК *B. burgdorferi* у крові, лікворі, сечі або синовіальній рідині протягом декількох тижнів після зараження. Полімеразна ланцюгова реакція позитивна у третини пацієнтів з активною хворобою Лайма.

Хоча більшість результатів ПЛР стають негативними впродовж 2 тиж після антимікробної терапії, частина з них залишається позитивною впродовж багатьох років після лікування. Не рекомендовано проводити ПЛР ліквору через його низьку чутливість. Водночас ПЛР синовіальної рідини є важливим діагностичним критерієм.

У пацієнтів з Лайм-артритом, як правило, спостерігається запальний характер синовіальної рідини: кількість клітин коливається в межах 500-98 000/мкл. У дорослих пацієнтів синовіальну рідину слід також до-

сліджувати на наявність кристалів, щоб виключити подагру та псевдоподагру.

У пацієнтів з хворобою Лайма кількість лейкоцитів у крові може бути нормальною або підвищеною, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) зазвичай підвищена. Значення аспартатамінотрансферази в сироватці крові може перевищувати нормальні показники. При тестуванні комплементу рівні С3 та С4 зазвичай нормальні або дещо перевищують норму. Результати тесту на антинуклеарні антитіла (ANA) та ревматоїдний фактор негативні [38].

#### Пост-медикаментозний синдром хвороби Лайма

Пост-медикаментозний синдром хвороби Лайма (ПМСХЛ) – це наявність у пацієнта стійких суб'єктивних симптомів без об'єктивних проявів, які зберігаються щонайменше 6 міс. після завершення лікування.

Антибіотикотерапія більшості клінічних форм Лайм-бореліозу ефективна впродовж 2-4 тиж. Але у деяких пацієнтів після вчасного і адекватного лікування залишаються такі неспецифічні симптоми, як втома, артралгії, міалгії та когнітивні порушення. У доступній літературі є суперечливі дані стосовно ПМСХЛ: на думку лікарів, що входять до Міжнародної спілки науковців з хвороби Лайма та асоційованих хвороб (ILADS), ПМСХЛ є хронічною хворобою Лайма і вони пов'язують його зі стійкістю інфекції, що вимагає тривалої антибіотикотерапії для інволюції симптомів [39]. Водночас Oliviera C.R. et al. [40] стверджують, що проведення чотирьох плацебо-контрольованих клінічних випробувань з метою оцінки користі від використання тривалої антибіотикотерапії для пацієнтів з ПМСХЛ не підтвердило її доцільності. Ці дослідження були повторно проаналізовані та розглянуті Klempner et al. [41] і вчені дійшли згоди, що від тривалого лікування антибіотиками немає суттєвих стійких переваг, лише значні ризики побічних явищ. Є велика кількість доказів того, що лікування тривалими курсами антибіотиків не показано для пацієнтів з пост-медикаментозним синдромом хвороби Лайма.

Також слід пам'ятати, що наявність ДНК *B. burgdorferi* після лікування антибіотиками не свідчить про триваючу інфекцію, а повторні епізоди мігруючої еритеми зумовлені повторним інфікуванням іншим видом борелій, а не рецидивом раніше пролікованої інфекції.

Для встановлення діагнозу ПМСХЛ необхідно досконало зібрати анамнез захворювання, виявити типові клінічні ознаки Лайм-бореліозу, підтвердити наявність інфекції *B. burgdorferi*, а також виявити стійкі або рецидивні симптоми, що почалися протягом 6 міс. після завершення лікування з приводу раннього або пізнього Лайм-бореліозу і які зберігаються 6 міс. або довше. Крім того, інші соматичні, психіатричні або поведінкові причини неспецифічних суб'єктивних симптомів повинні бути виключені [42].

#### Профілактика

Хвороба Лайма має сезонний характер, пік захворюваності припадає на період між квітнем і жовтнем, що пов'язано з підвищеною активністю людей на відкритих територіях порівняно з іншими місяцями року. Але у зв'язку з глобальним потеплінням сезонність починає зміщуватися і все частіше повідомляється про укуси кліщів ранньою весною і, навіть, взимку. На сьогодні збільшується загальна чисельність кліщів і кількість кліщів, інфікованих бореліями, що у свою чергу призводить до зростання кількості інфікованих дорослих і дітей.

Впродовж багатьох років захворюваність на Лайм-бореліоз в ендемічних регіонах України невинно зростає, сформовані стійкі ендемічні зони з великою чисельністю переносників хвороби Лайма, які інфіковані бореліями [43].

Саме тому основними заходами для запобігання захворюванню на території області є проведення акарицидної обробки лісопаркових зон і місць масового відпочинку людей, здійснення картування місцевості з визначенням осередків концентрації кліщів і відсотка інфікованості кліщів бореліями.

Одним з методів профілактики інфікування *B. burgdorferi* та іншими патогенними мікроорганізмами, які переносяться кліщами роду *Ixodes* – це зменшення можливості контакту з ними. Для зниження ризику інфікування рекомендують використовувати відповідний одяг (кепка або панамка, світлий однотонний одяг з довгими рукавами, який щільно прилягає до тіла, довгі штани, закриті взуття) на прогулянках у лісових і паркових зонах, засоби від кліщів (репеленти), ретельно оглядати тіло дитини після кожної прогулянки та якомога швидше видаляти кліщів, щоб запобігти передачі збудників інфекції людині.

Диетилтолуамід (ДЕТА) – найефективніший репелент, та його рідко використовують через значне занепокоєння щодо його потенційної токсичності, але після місцевого застосування абсорбується лише дуже мала його кількість і сполука швидко виводиться з організму. Варто використовувати засоби, які містять 25-35 % ДЕТА у своєму складі. Їх ефект триває до 6 год. Дослідження показують, що засоби з вищим відсотком ДЕТА захищають довше. Наприклад, репелент з 10 % ДЕТА відлякує шкідників протягом 2 год, тоді як засіб з вмістом ДЕТА 24 % забезпечує захист на 5 год. Але дослідження також показують, що продукти з ДЕТА понад 30 % не забезпечують тривалішого і кращого захисту. Американська академія педіатрії (ААП) рекомендує використовувати для дітей репеленти не більше, ніж з 30 % ДЕТА. Водночас ААП забороняє використовувати репеленти дітям віком менше 2 міс. Використовувати репеленти дітям

слід з великою обережністю: не можна розпилювати спрей на обличчя, при поверненні з прогулянки репелент треба змити зі шкіри, а одяг випрати, уникати нанесення репеленту на ушкоджену шкіру (рани, запальні елементи, сонячні опіки). Не слід використовувати засоби, що поєднують ДЕТА із сонцезахисним кремом, бо ДЕТА може зменшити фактор захисту від сонця (SPF) і зробити його менш ефективним. Також такі комбіновані засоби (ДЕТА + SPF) можуть призводити до надмірного контакту дитини з ДЕТА, оскільки сонцезахисний крем потрібно часто наносити повторно.

До складу репелентів, крім ДЕТА, можуть входити речовини, дозволені Агентством з охорони навколишнього середовища США (EPA): пікаридин, олія лимонного евкаліпту, перметрин, IR3535 [44]. Американське товариство фахівців з інфекційних хвороб США (Infectious Diseases Society of America, IDSA) не рекомендує регулярне використання антимікробної профілактики для запобігання хвороби Лайма після укусу кліща. Одноразова доза доксицикліну може бути запропонована дорослим пацієнтам (200 мг/доза) та дітям будь-якого віку з масою тіла менше 45 кг в дозі 4,4 мг/кг одноразово при умові, що: виявлений кліщ ідентифікований як доросла особина або німфа *I. scapularis*; тривалість прикріплення рівна або перевищує 36 год; з моменту видалення кліща минуло не більше 72 год; місцевий рівень зараження кліщів *B. burgdorferi* рівний або перевищує 20 %; немає протипоказань до застосування доксицикліну.

Хіміопротекція, проведена пізніше ніж 72 год після видалення кліща, не гарантує її ефективності.

На сьогодні невідомо, чи вплине антибіотикопрофілактика Лайм-бореліозу після укусу кліща на розвиток гранулоцитарного анаплазмозу і бабезіозу.

Згідно з настановою «Клінічна оцінка, лікування та профілактика хвороби Лайма, гранулоцитарного анаплазмозу людини та бабезіозу: рекомендації з клінічної практики Товариства інфекційних хвороб Америки», профілактика Лайм-бореліозу у вагітних має базуватися на оцінці ризиків розвитку хвороби чи побічних дій антибіотикотерапії. Науковці вважають, що амоксицилін не може замінити доксициклін для людей, яким протипоказана профілактика доксицикліном, через відсутність даних щодо ефективності короткого курсу амоксициліну для профілактики Лайм-бореліозу. Також автори настанови наголошують, що не потрібно обстежувати кліщів з метою виявлення в них борелій [45, 46].

#### **Лікування**

Лікування *мігруючої еритеми*.

#### **Діти менше 8 років**

Амоксицилін – 50 мг/кг/добу, розділений на 3 дози (не більше 500 мг на дозу) 14-21 день.

або

Цефуроксим аксетил – 30 мг/кг/добу, розділені на 2 дози (не більше 500 мг на дозу) 14-21 день.

Діти більше 8 років

Доксициклін 4,4 мг/кг/добу, розділені на 2 дози (не більше 100 мг на дозу) 10-21 день.

Доксициклін – препарат першої лінії для лікування хвороби Лайма, був винайдений після тетрацикліну з подібними побічними ефектами, включаючи ризик зміни кольору емалі зубів та гіпоплазію емалі зубів, при застосуванні у дітей до 8 років в період одонтогенезу. Але подальші дослідження вказують, що доксициклін, на відміну від інших тетрациклінів, значно меншою мірою зв'язується з кальцієм і, за даними останніх наукових досліджень, не викликає зміну кольору емалі або гіпоплазії емалі зубів у дітей до 8 років. Тому Центри з контролю та профілактики захворювань у США (англ. Centers for Disease Control and Prevention, CDC) рекомендують використовувати доксициклін для лікування гострої та хронічної Ку-гарячки та кліщових рикетсіозів у дітей з масою тіла менше 45 кг [47].

«Червона книга» Американської Асоціації педіатрії (The 2018 AAP "Red Book") стверджує, що «доксициклін можна застосовувати протягом короткого періоду часу (тобто 21 день або менше), не враховуючи вік пацієнта...» [48].

Антибіотики з групи макролідів як препарати першої лінії для лікування ранньої стадії Лайм-бореліозу використовувати не рекомендується. Макроліди є препаратами резерву, до яких слід вдаватися лише у випадках, коли пацієнти не переносять амоксицилін, цефуроксим аксетил або доксициклін.

Рекомендовані дози при застосуванні макролідів як препаратів резерву для лікування Лайм-бореліозу у дітей:

Азитроміцин 10 мг/кг/добу, максимум 500 мг на добу, 7-10 днів.

Кларитроміцин 7,5 мг/кг 2 рази/добу, не більше 500 мг/доза, 14-21 день.

Еритроміцин 12,5 мг/кг 4 рази/добу, не більше 500 мг/доза, 14-21 день.

Цефалоспорины 1-го покоління, такі як цефалексин, не ефективні при Лайм-бореліозі і не використовуються для його лікування.

Цефтріаксон рекомендовано для лікування пацієнтів з Лайм-бореліозом із залученням в процес нервової системи або при розвитку атріовентрикулярної блокади 3-го ступеня. Хоча він ефективний для лікування ранніх стадій хвороби Лайма, його дія має побічні наслідки і не переважає над рекомендованими пероральними антибіотиками.



**Лікування нейробореліозу**

**Лікування паралічу лицевого нерва (ізолюваної форми)** проводиться згідно зі схемами лікування МЕ.

**Лікування Лайм-менінгіту або радикулоневриту**

Дітям менше 8 років призначають цефтріаксон 100 мг/кг/добу, розділені на 2 введення (не більше 2 г/добу) 14-21 день.

Ураження черепно-мозкових нервів у пацієнтів з хворобою Лайма часто поєднується зі симптомами менінгіту і лімфоцитарним плеоцитозом у лікворі. Спинно-мозкова пункція показана при клінічних підозрах на ураження ЦНС (інтенсивний та тривалий біль голови).

**Лікування Лайм-кардиту при помірних його проявах** (АВ-блокада 1-го ступеня з PR інтервалом менше 300 мс) проводиться згідно зі схемою лікування МЕ.

**Тяжкий ступінь Лайм-кардиту** (АВ-блокада 1-го ступеня з PR інтервалом більше 300 мс, АВ-блокада 2-го, 3-го ступенів):

\*Цефтріаксон 50-75 мг/кг/д в/в у 2 введення (не більше 2 г/добу) 14-21 день.

\*Після усунення симптомів і повної АВ-блокади можна розглянути можливість переходу на пероральні антибіотики для завершення курсу лікування.

**Лікування Лайм-артриту** проводиться згідно зі схемою терапії МЕ, але із збільшенням тривалості курсу до 28 днів.

**Рекомендована також парентеральна антибіотикотерапія (курс 14-28 днів)**

Цефтріаксон 50-75 мг/кг/д в/в 1 раз/добу (не більше 2 г/добу).

Цефотаксим 150-200 мг/кг/д, розділені на 3-4 дози (максимум 6 г/добу).

Пеніцилін G 200 000-400 000 ОД/кг/д, розділені на 6 доз, через кожні 4 год (18-24 млн ОД/добу максимум).

Пацієнтам, в яких спостерігаються постійні або періодичні набряки суглобів після рекомендованого курсу пероральної антибіотикотерапії, рекомендоване повторне лікування іншим 4-тижневим курсом пероральних антибіотиків або 2-4-тижневим курсом цефтріаксону доведено.

Наступний 4-тижневий курс пероральної антибіотикотерапії варто призначати пацієнтам, стан суглобів яких покращився після першого курсу антибіотика, але симптоми артриту ще не зникли повністю. Пацієнтам, в яких не відбулось покращення, або спостерігається погіршення стану суглобів після першого курсу, рекомендовано повторний 4-тижневий курс. Якщо немає позитивної динаміки лікування артриту, незважаючи на повторні курси антибіотикотерапії, але ПЛР на визначення ДНК борелій в синовіальній рідині негативна (та при можливості синовіальної тканини), рекомендовано симптоматичне лікування.

Симптоматична терапія може складатися з НПЗП або протиревматичних препаратів, таких як гідроксихлорохін, метотрексат. Якщо симптоми синовіїту стійкі і поєднуються зі значним болем та обмеженням функцій суглоба, можна розглянути проведення артроскопічної синовектомії [45].

Захворюваність на Лайм-бореліоз продовжує невпинно зростати у європейському регіоні та в Україні зокрема. Саме тому необхідно підвищувати інформованість лікарів різних спеціальностей про особливості перебігу, методи діагностики, особливості профілактики та лікування хвороби Лайма в педіатричній практиці.

**Література**

1. Попович О.О. Лайм-бореліоз : сучасна проблема інфектології (клінічна лекція) / О.О. Попович // Актуальна інфектологія. – 2016. – № 3. – С. 114-122. DOI: 10.22141/2312-413x.3.12.2016.81725.
2. Куляс С.М. Сучасний погляд на особливості специфічної діагностики, лікування та профілактики Лайм-бореліозу / С.М. Куляс // Biomedical and biosocial anthropology. – 2013. – № 20. – С. 245-250.
3. Updates on *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex with respect to public health / Nataliia Rudenko, Maryna Golovchenko, Libor Grubhoffer [et al.] // Tick-borne Diseases. – 2011. – Vol. 2, N 3. – P. 123-128. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2011.04.002.
4. Козловська А. Лайм-бореліоз: сучасний алгоритм діагностики, лікування та профілактики / А. Козловська // Український медичний часопис. – 2020. 6 квітня : [електронний ресурс]. Режим доступу:

<https://www.umj.com.ua/article/174194/lajm-borelioz-suchasnij-algoritm-diaagnostiki-likuvannya-ta-profilaktiki>.

5. Лайм-бореліоз: питання діагностики і терапії / Л.Р. Шостакович-Корецька, І.В. Будаєва, А.В. Чергінець [та ін.] // Актуальна інфектологія. – 2014. – № 2 (3). – С. 27-31.

6. Lyme disease [internet]. Access mode : <https://emedicine.medscape.com/article/330178-overview>. Updated 01.08.2019.

7. Сорокман Т.В. Хвороба Лайма у дитячому віці: погляд на проблему та клінічний випадок / Т.В. Сорокман, П.М. Молдован // Актуальна інфектологія. – 2018. – Т. 6, № 1. – С. 1-6. DOI: 10.22141/2312-413x.6.1.2018.125628.

8. *Borrelia burgdorferi* infection and Lyme disease in children / Susanna Esposito, Samantha Bosis, Caterina Sabatini [et al.] //

- International Journal of Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 17, N 3. – P. e153-158. DOI: 10.1016/j.ijid.2012.09.014.
9. Пуренко О.О. Особливості перебігу хвороби Лайма (бореліозу) у дитячому віці / О.О. Пуренко, О.А. Прокопович // Медсестринство. – 2018. – № 4. – С. 50-52.
10. Feder H. M. Jr. Lyme disease in children / H. M. Feder Jr. // Infectious Disease Clinics of North America. – 2008. – Vol. 22, N 2. – P. 315-326. DOI: 10.1016/j.idc.2007.12.007.
11. Волоха А.П. Хвороба Лайма (кліщовий бореліоз) у дітей / А.П. Волоха // Інфекційні хвороби. – 2014. – № 1. – С. 80-87.
12. Зінчук О.М. Безеритемні форми лайм-бореліозу: важливість своєчасної діагностики / О.М. Зінчук // Науковий вісник Ужгородського університету. Сер.: Медицина. – Ужгород, 2008. – Вип. 34. – С. 60-62.
13. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe / G. Stanek, V. Fingerle, K. P. Hunfeld [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. – 2011. – Vol. 17, N 1. – P. 69-79. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03175.x.
14. Pearson S. Recognising and understanding Lyme disease / S. Pearson // Nursing Standard. – 2014. – Vol. 29, N 1. – P. 37-43. DOI: 10.7748/ns.29.1.37.e9073.
15. D'Alessandro M. Management of Lyme disease in European children: a review for practical purpose / M. D'Alessandro, A. Loy, E. Castagnola // Current Infectious Disease Reports. – 2017. – Vol. 19, N 8. – P. 27. DOI: 10.1007/s11908-017-0582-9.
16. Lyme disease: a rigorous review of diagnostic criteria and treatment / Andrea T. Borchers, Carl L. Keen, Arthur C. Huntley [et al.] // Journal of Autoimmunity. – 2015. – Vol. 57. – P. 82-115. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.09.004.
17. CDC-Neurologic Lyme disease [internet]. – Access mode : <https://www.cdc.gov/lyme/treatment/NeurologicLyme.html>. Updated – October 23, 2020.
18. Lyme neuroborreliosis in children: Report of nine cases and a review of the literature / H. Guet-Revillet, C. Levy, C. Vallet [et al.] // Archives de Pédiatrie. – 2019. – Vol. 26, N 3. – P. 133-137. DOI: 10.1016/j.arcped.2019.02.010.
19. Validation of a clinical prediction rule to distinguish Lyme meningitis from aseptic meningitis / Keri A. Cohn, Amy D. Thompson, Samir S. Shah [et al.] // Pediatrics. – 2012. – Vol. 129, N 1. – P. e46-53. DOI: 10.1542/peds.2011-1215.
20. Allen N. M. Lyme neuroborreliosis: A potentially preventable cause of stroke / Nicholas M. Allen, Heinz Jungbluth // The Journal of Pediatrics. – 2016. – Vol. 170. – P. 334-e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.11.077.
21. Lyme disease: What the neuroradiologist needs to know / H. A. Valand, A. Goyal, D. A. Melendez [et al.] // American Journal of Neuroradiology. – 2019. – Vol. 40, N 12. – P. 1998-2000. DOI: 10.3174/ajnr.A6301.
22. Lyme carditis: cardiac abnormalities of Lyme disease / A. C. Steere, W. P. Batsford, M. Weinberg [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 1980. – Vol. 93, N 1. – P. 8-16. DOI: 10.7326/0003-4819-93-1-8.
23. Lyme carditis / Matthew L. Robinson, Takaaki Kobayashi, Yvonne Higgins [et al.] // Infectious Disease Clinics of North America. – 2015. – Vol. 29, N 2. – P. 255-268. DOI: 10.1016/j.idc.2015.02.003.
24. Manifestations of Lyme carditis / Tomislav Kostić, Stefan Momčilović, Zoran D. Perišić [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2017. – Vol. 232. – P. 24-32. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.169.
25. Yeung C. Diagnosis and treatment of Lyme carditis: JACC review topic of the week / Cynthia Yeung, Adrian Baranchuk // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Vol. 73, N 6. – P. 717-726. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.035.
26. Mitral valve endocarditis: A rare manifestation of Lyme disease / Osama Haddad, Marc Gillinov, Thomas Fraser [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2019. – Vol. 108, N 2. – P. e85-e86. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.12.046.
27. Fishe J. N. Lyme myocarditis presenting as chest pain in an adolescent girl / Jennifer N. Fishe, Ronald F. Marchese, James M. Callahan // Pediatric Emergency Care. – 2016. – Vol. 32, N 7. – P. 459-461. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000654.
28. Chest palpitations in a teenager as an unusual presentation of Lyme disease: case report / Faith Myers, Pooja E. Mishra, Daniel Cortez [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 20, N 1. – P. 730. DOI: 10.1186/s12879-020-05438-0.
29. Зінчук О.М. Актуальні питання клініки, діагностики та лікування нейробореліозу / О.М. Зінчук // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 1. – С. 59-64.
30. Summer G. Neurologic manifestations of Lyme borreliosis / G. Summer, T. A. Rupprecht // Revue Neurologique. – 2019. – Vol. 175, N 7-8. – P. 417-419. DOI: 10.1016/j.neurol.2019.07.012.
31. A critical appraisal of the mild axonal peripheral neuropathy of late neurologic Lyme disease / Gary P. Wormser, Franc Strle, Eugene D. Shapiro [et al.] // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. – 2017. – Vol. 87, N 2. – P. 163-167. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.11.003.
32. Steere A. C. Treatment of Lyme arthritis / Allen C. Steere // The Journal of Rheumatology. – 2019. – Vol. 46, N 8. – P. 871-873. DOI: 10.3899/jrheum.190320.
33. Long K. C. Lyme arthritis: An update for clinical practice / Katharine Christina Long, Keri Anne Cohn // Pediatric Emergency Care. – 2018. – Vol. 34, N 8. – P. 588-591. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001576.
34. Differences in genotype, clinical features, and inflammatory potential of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto strains from Europe and the United States / Tjaša Cerar, Franc Strle, Daša Stupica [et al.] // Emerging Infectious Diseases. – 2016. – Vol. 22, N 5. P. 818-827. DOI: 10.3201/eid2205.151806.
35. Acrodermatitis chronica atrophicans in children: Report on two cases and review of the literature / V. Maraspin, T. Mrvič, E. Ružič-Sabljčić [et al.] // Ticks and Tick-borne Diseases. – 2019. – Vol. 10, N 1. – P. 180-185. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2018.10.009.
36. Acrodermatitis chronica atrophicans in two children / Christian Andres, Mahzad Ziai, Harald Bruckbauer [et al.] // International Journal of Dermatology. – 2010. – Vol. 49, N 2. – P. 180-183. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2009.04194.x.
37. Lipsett S. C. Diagnosis of Lyme disease in the pediatric acute care setting / Susan C. Lipsett, Lise E. Nigrovic // Current Opinion in Pediatrics. – 2016. – Vol. 28, N 3. – P. 287-293. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000339.
38. Lyme disease workup [internet]. – Access mode : <https://emedicine.medscape.com/article/330178-workup>. Updated Aug 01, 2019.
39. Lyme Disease Treatment & Management. – Access mode : <https://emedicine.medscape.com/article/330178-treatment>. Updated Aug 01, 2019.
40. Oliveira C. R. Update on persistent symptoms associated with Lyme disease / Carlos R. Oliveira, Eugene D. Shapiro // Current Opinion in Pediatrics. – 2015. – Vol. 27, N 1. – P. 100-104. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000167.
41. Treatment trials for post-Lyme disease symptoms revisited / Mark S. Klempner, Phillip J. Baker, Eugene D. Shapiro [et al.] // The American Journal of Medicine. – 2013. – Vol. 126, N 8. – P. 665-669. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.02.014.

42. Update of the Swiss guidelines on post-treatment Lyme disease syndrome / Johannes Nemeth, Enos Bernasconi, Ulrich Heiningger [et al.] // *Swiss Medical Weekly*. – 2016. – Vol. 146. – P. w 14353. DOI: 10.4414/smww.2016.14353.

43. Зінчук О.М. До питання екстреної профілактики Лайм-бореліозу / О.М. Зінчук // *Acta medica Leopoliensia*. – 2016. – Т. 22, № 2. – С. 39-43.

44. Sood S. K. Lyme disease in children / Sunil K. Sood // *Infectious disease clinics of North America*. – 2015. – Vol. 29, N 2. – P. 281-294. DOI: 10.1016/j.idc.2015.02.011.

45. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America /

Gary P. Wormser, Raymond J. Dattwyler, Eugene D. Shapiro [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2006. – Vol. 43, N 9. – P. 1089-1134. DOI: 10.1086/508667.

46. Tick Bite Prophylaxis [internet]. – Access mode : <https://www.cdc.gov/ticks/tickbornediseases/tick-bite-prophylaxis.html>.

47. The end of a dogma: the safety of doxycycline use in young children for malaria treatment / Tiphaine Gaillard, Sébastien Briolant, Marylin Madamet [et al.] // *Malaria Journal*. – 2017. – Vol. 16, N 1. – P. 148. DOI: 10.1186/s12936-017-1797-9.

48. AAP News. When can doxycycline be used in young children? by H. Cody Meissner M.D., FAAP February 27, 2020 [internet]. – Access mode : <https://www.aappublications.org/news/aapnews-mag/2020/02/27/idsnapshot022720.full.pdf>.

## References

1. Popovych, O.O. (2016). Lyme borreliosis: a modern problem of infectology (clinical lecture). *Aktualna infektolohiia – Topical Infectology*, 3, 114-122. DOI: 10.22141/2312-413x.3.12.2016.81725[in Ukrainian].

2. Kulas, S.M. (2013). Modern view on the features of specific diagnosis, treatment and prevention of Lyme borreliosis. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 20, 245-250 [in Ukrainian].

3. Rudenko, N., Golovchenko, M., Grubhoffer, L., & Oliver, J.H.Jr. (2011). Updates on *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex with respect to public health. *Tick-borne Diseases*, 2 (3), 123-128. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2011.04.002.

4. Kozlovskaya, A. (2020). Lyme borreliosis: a modern algorithm for diagnosis, treatment and prevention. *Ukrainsky medychny chasopys – Ukrainian Medical Journal*, 6 April [E-resource]. <https://www.umj.com.ua/article/174194/lajm-borelioz-suchasnij-algoritm-diagnostikilikuвання-ta-profilaktiki> [in Ukrainian].

5. Shostakovych-Koretska, L.R., Budaeva, I.V., Cherhinet, A.V., Mavrutenkov, V.V., & Marchenko, N.E. (2014). Lyme borreliosis: issues of diagnosis and therapy. *Aktualna infektolohiia – Topical Infectology*, 2 (3), 27-31 [in Ukrainian].

6. Lyme disease. Retrieved from: <https://emedicine.medscape.com/article/330178-overview>. Updated 01.08.2019.

7. Sorokman, T.V., & Moldovan, P.M. (2018). Lyme disease in childhood: a look at the problem and a clinical case. *Aktualna infektolohiia – Topical Infectology*, 6 (1), 1-6. DOI: 10.22141/2312-413x.6.1.2018.125628 [in Ukrainian].

8. Esposito, S., Bosis, S., Sabatini, C., Tagliaferri, L., & Principi, N. (2013). *Borrelia burgdorferi* infection and Lyme disease in children. *International Journal of Infectious Diseases*, 17 (3), e153-158. DOI: 10.1016/j.ijid.2012.09.014.

9. Purenko, O.O., & Prokopovych, O.A (2018). Features of Lyme disease (borreliosis) in childhood. *Medsestrynstvo – Nursing*, 4, 50-52 [in Ukrainian].

10. Feder, H.M.Jr. (2008). Lyme disease in children. *Infectious Disease Clinics of North America*, 22, 2, 315-326. DOI: 10.1016/j.idc.2007.12.007.

11. Volokha, A.P. (2014). Lyme disease (tick-borne borreliosis) in children. *Infektsiini khvoroby – Infectious Diseases*, 1, 80-87 [in Ukrainian].

12. Zinchuk, O.M. (2008). Grade-free forms of Lyme disease: the importance of timely diagnosis. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu – Scientific Bulletin of Uzhhorod University. Ser.: Medytsyna*. Uzhhorod, (34), 60-62 [in Ukrainian].

13. Stanek, G., Fingerle, V., Hunfeld, K. P., Jaulhac, B., Kaiser, R., Krause, A., ... & Gray, J. (2011). Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clinical Microbiology and Infection*, 17 (1), 69-79. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03175.x.

14. Pearson, S. (2014). Recognising and understanding Lyme disease. *Nursing Standard*, 29 (1), 37-43. DOI: 10.7748/ns.29.1.37.e9073.

15. D'Alessandro, M., Loy, A., & Castagnola, E. (2017). Management of Lyme disease in European children: a review for practical purpose. *Current Infectious Disease Reports*, 19 (8), 27. DOI: 10.1007/s11908-017-0582-9.

16. Borchers, A., Keen, C.L., Huntley, A.C., & Gershwin, M.E. (2015). Lyme disease: a rigorous review of diagnostic criteria and treatment. *Journal of Autoimmunity*, 57, 82-115. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.09.004.

17. CDC-Neurologic Lyme disease. Retrieved from: <https://www.cdc.gov/lyme/treatment/NeurologicLyme.html>. Updated – October 23, 2020.

18. Guet-Revillet, H., Levy, C., Vallet, C., Maghraoui-Slim, V., Dommergues, M.A., Hentgen, V., ... & Ferroni, A. (2019). Lyme neuroborreliosis in children: Report of nine cases and a review of the literature. *Archives de Pédiatrie*, 26 (3), 133-137. DOI: 10.1016/j.arcped.2019.02.010.

19. Cohn, K.A., Thompson, A.D., Shah, S.S., Hines, E.M., Lyons, T.W., Welsh, E.J., & Nigrovic, L.E. (2012). Validation of a clinical prediction rule to distinguish Lyme meningitis from aseptic meningitis. *Pediatrics*, 129 (1), e46-e53. DOI: 10.1542/peds.2011-1215.

20. Allen, N.M., & Jungbluth, H. (2016). Lyme neuroborreliosis: A potentially preventable cause of stroke. *The Journal of Pediatrics*, 170, 334-e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.11.077.

21. Valand, H.A., Goyal, A., Melendez, D.A., Matharu, S.S., Mangat, H.S., & Tu, R.K. (2019). Lyme disease: What the neuroradiologist needs to know. *American Journal of Neuroradiology*, 40 (12), 1998-2000. DOI: 10.3174/ajnr.A6301.

22. Steere, A.C., Batsford, W.P., Weinberg, M., Alexander, J., Berger, H.J., Wolfson, S., & Malawista, S.E. (1980). Lyme carditis: cardiac abnormalities of Lyme disease. *Annals of Internal Medicine*, 93 (1), 8-16. DOI: 10.7326/0003-4819-93-1-8.
23. Robinson, M.L., Kobayashi, T., Higgins, Y., Calkins, H., & Melia, M.T. (2015). Lyme carditis. *Infectious Disease Clinics of North America*, 29 (2), 255-268. DOI: 10.1016/j.idc.2015.02.003.
24. Kostić, T., Momčilović, S., Perišić, Z.D., Apostolović, S.R., Cvetković, J., Jovanović, A. et al. (2017). Manifestations of Lyme carditis. *International Journal of Cardiology*, 232, 24-32. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.169.
25. Yeung, C., & Baranchuk, A. (2019). Diagnosis and treatment of Lyme carditis: JACC review topic of the week. *Journal of the American College of Cardiology*, 73 (6), 717-726. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.035.
26. Haddad, O., Gillinov, M., Fraser, Th., Shrestha, N., & Pettersson, G.B. (2019). Mitral Valve Endocarditis: A Rare Manifestation of Lyme disease. *The Annals of Thoracic Surgery*, 108 (2), e85-e86. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.12.046.
27. Fische, J.N., Marchese, R.F., & Callahan, J.M. (2016). Lyme myocarditis presenting as chest pain in an adolescent girl. *Pediatric Emergency Care*, 32 (7), 459-461. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000654.
28. Myers, F., Mishra, P. E., Cortez, D., & Schleiss, M. R. (2020). Chest palpitations in a teenager as an unusual presentation of Lyme disease: case report. *BMC Infectious Diseases*, 20 (1), 730. DOI: 10.1186/s12879-020-05438-0.
29. Zinchuk, O.M. (2004). Topical issues of clinic, diagnosis and treatment of neuroborreliosis. *Infektsiyini khvoroby – Infectious Diseases*, 1, 59-64 [in Ukrainian].
30. Summer, G., & Rupprecht, T.A. (2019). Neurologic manifestations of Lyme Borreliosis. *Revue Neurologique*, 175 (7-8), 417-419. DOI: 10.1016/j.neurol.2019.07.012.
31. Wormser, G.P., Strle, F., Shapiro, E.D., Dattwyler, R.J., Auwaerter, P.G. (2017). A critical appraisal of the mild axonal peripheral neuropathy of late neurologic Lyme disease. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 87 (2), 163-167. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.11.003.
32. Steere, A.C. (2019). Treatment of Lyme arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 46 (8), 871-873. DOI: 10.3899/jrheum.190320.
33. Long, K.C., & Cohn, K.A. (2018). Lyme arthritis: An update for clinical practice. *Pediatric Emergency Care*, 34 (8), 588-591. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001576.
34. Cerar, T., Strle, F., Stupica, D., Ruzic-Sabljić, E., McHugh, G., Steere, A.C., Strle, K. (2016). Differences in genotype, clinical features, and inflammatory potential of *Borrelia burgdorferi sensu stricto* strains from Europe and the United States. *Emerging Infectious Diseases*, 22 (5), 818-827. DOI: 10.3201/eid2205.151806.
35. Maraspin, V., Mrvič, T., Ružić-Sabljić, E., Jurčić, V., & Strle, F. (2019). Acrodermatitis chronica atrophicans in children: Report on two cases and review of the literature. *Ticks and Tick-borne Diseases*, 10 (1), 180-185. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2018.10.009.
36. Andres, Ch., Ziai, M., Bruckbauer, H., Ring, J., & Heideleore, H. (2010). Acrodermatitis chronica atrophicans in two children. *International Journal of Dermatology*, 49 (2), 180-183. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2009.04194.x.
37. Lipsett, S C., & Nigrovic, L.E. (2016). Diagnosis of Lyme disease in the pediatric acute care setting. *Current Opinion in Pediatrics*, 28 (3), 287-293. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000339.
38. Lyme disease workup. Retrieved from: <https://emedicine.medscape.com/article/330178-workup>. Updated Aug 01, 2019.
39. Lyme disease treatment & management. Retrieved from: <https://emedicine.medscape.com/article/330178-treatment>. Updated Aug 01, 2019.
40. Oliveira, C.R., & Shapiro, E.D. (2015). Update on persistent symptoms associated with Lyme disease. *Current Opinion in Pediatrics*, 27 (1), 100-104. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000167.
41. Klempner, M.S., Baker, Ph.J., Shapiro, E.D., Marques, A., Dattwyler, R.J., Halperin, J.J., & Wormser, G.P. (2013). Treatment trials for post-Lyme disease symptoms revisited. *The American Journal of Medicine*, 126 (8), 665-669. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.02.014.
42. Nemetha, J., Bernasconi, E., Heiningerc, U., Abbasd, M., Nadale, D., & Strahmf, C. (2016). Update of the Swiss guidelines on post-treatment Lyme disease syndrome. *Swiss Medical Weekly*, 146, w 14353. DOI: 10.4414/smww.2016.14353.
43. Zinchuk, O.M. (2016). On the issue of emergency prevention of Lyme borreliosis. *Acta medica Leopoliensia*, 22 (2), 39-43 [in Ukrainian].
44. Sood, S.K. (2015). Lyme disease in children. *Infectious Disease Clinics of North America*, 29 (2), 281-294. DOI: 10.1016/j.idc.2015.02.011.
45. Wormser, G.P., Dattwyler, R.J., Shapiro, E.D., Halperin, J.J., Steere, A.C., Klempner, M.S. et al. (2006). The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 43 (9), 1089-1134. DOI: 10.1086/508667.
46. Tick bite prophylaxis. Retrieved from: <https://www.cdc.gov/ticks/tickbornediseases/tick-bite-prophylaxis.html>.
47. Gaillard, T., Briolant, S., Madamet, M., & Pradines, B. (2017). The end of a dogma: the safety of doxycycline use in young children for malaria treatment. *Malaria Journal*, 16 (1), 148. DOI: 10.1186/s12936-017-1797-9.
48. AAP News. When can doxycycline be used in young children? by H. Cody Meissner M.D., FAAP- February 27, 2020. <https://www.aapublications.org/news/aapnewsmag/2020/02/27/idsnapshot022720.full.pdf>.

**LYME DISEASE IN CHILDREN NOWADAYS**

H.O. Lytvyn, N.R. Basa

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

*SUMMARY. Based on a review of the literature, the latest data on Lyme disease in children are presented. Information on the etiology, epidemiology, characteristic clinical symptoms and the course of Lyme borreliosis (LB) in pediatric practice is summarized. We describe current data on the methods of Lyme disease diagnosis and treatment, doses and medicines depending on the stage and form of the disease, which are approved by the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the American Society of Infectious Diseases (IDSA) for the treatment of LD in pediatrics.*

*Recommendations for the prevention of Lyme disease are given.*

*Epidemiological data from many countries in Europe and the United States indicate a significant increase in diagnosed cases of Lyme disease due to the use in medical practice highly informative diagnostic methods such as enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and immunoblot. Today there is a lot of information and researches on Lyme borreliosis in adults as opposed to children.*

*That is why our literature review is dedicated to Lyme disease in pediatric practice.*

**Key words:** Lyme disease; ixodes ticks; immunoblot; Lyme arthritis; Lyme carditis; children.

**Відомості про авторів:**

Литвин Галина Орестівна – к. мед. н., доцентка, завідувачка кафедри Дитячих інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; e-mail: golytvyn2012@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6902-1024>

Баса Нателла Романівна – аспірантка кафедри дитячих інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; e-mail: natella.apfel@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2117-0151>

**Information about the authors:**

Lytvyn H.O. – PhD, Associate Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; e-mail: golytvyn2012@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6902-1024>

Basa N.R. – PhD student at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; e-mail: natella.apfel@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2117-0151>

Конфлікту інтересів немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 11.04.2021 р.

## ДЛЯ ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО ЖУРНАЛУ «ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ» ПРОСИМО ДОТРИМУВАТИСЬ НАСТУПНИХ ВИМОГ

1. Стаття повинна мати відношення установи з рекомендацією до друку, експертний висновок, підписи наукового керівника та (або) керівника установи, завірені печаткою. Під текстом обов'язкові підписи всіх авторів. Особливо необхідно вказати ім'я, по батькові (обов'язково українською мовою), посаду, науковий ступінь чи вчене звання усіх авторів, їх E-mail, за якими можна вести листування і переговори.

2. Статтю треба друкувати українською чи англійською мовою на одному боці аркуша формату А4 (210x297 мм), через 1 інтервал, кегль 12, шрифт Times New Roman. Таблиці й малюнки до статті потрібно вмонтувати у єдиний файл із текстом роботи, а скановані фото підготувати ще й у вигляді окремих файлів у форматі TIF чи JPG. Графіки і діаграми готувати тільки у чорно-білому варіанті.

3. У заголовку статті зазначають її УДК (універсальний десятиковий класифікатор), ініціали та прізвища авторів, назву роботи, назву закладів або організацій, де вона виконана.

4. Оригінальні дослідження треба писати за такою схемою: вступ, матеріали і методи, результати досліджень та їх обговорення, висновки, література. Кожен з цих розділів тексту слід виділити.

5. У тексті статті при посиланні на публікацію слід зазначати її номер у порядку згадування (а не за алфавітом).

6. Всі позначення мір, фізичних одиниць, цифрових даних клінічних і лабораторних досліджень слід наводити відповідно до Міжнародної системи одиниць (SI).

7. Бібліографія повинна містити роботи за останні 10 років. Список літератури наводиться тільки за стандартом APA – American Psychological Association (<http://csnukr.in.ua/articles/APA%20English%202010.07.27.pdf>). Звертаємо увагу, що у бібліографічних записах не можна використовувати такі розділові знаки як «/», «//» і «—». Назва джерела

і вихідні дані відокремлюються від авторів і заголовка статті типом шрифту (курсивом), крапкою або комою.

Джерела друкують у порядку посилання на них у тексті, незалежно від мови оригіналу.

8. До усіх статей додаються україно- та англомовні резюме з ключовими словами (не менше 3 і не більше 8). Резюме повинні відображати основний зміст статті та її структури, висвітлювати результати досліджень, уникаючи загальних виразів, а також бути компактними (об'єм від 100 до 250 слів – не більше 1500 знаків).

9. Наприкінці статті українською та англійською мовами необхідно подати інформацію про авторів: прізвище, ім'я і по батькові (повністю), вчене звання, науковий ступінь, місце роботи, посада, адреса електронної пошти та ідентифікатор ORCID кожного співавтора.

Особливо українською та англійською мовами вказати роль кожного співавтора (ідея, керівництво, збирання матеріалу, підготовка чорнового варіанту, редагування, переклад на англійську мову тощо).

10. Висловлені авторами думки можуть не збігатися з позицією редакції. Редакція без узгодження з авторами виправляє термінологічні та стилістичні помилки, усуває зайві ілюстрації, скорочує текст. Роботи з великою кількістю змістових недоречностей, граматичних помилок, а також ті, які не відповідають усім перерахованим вище вимогам, до друку не приймаються. Авторський гонорар не виплачується. У першу чергу друкуються роботи передплатників журналу, а також статті, що замовлені редакцією, рецензії, дописи про ювілеї та події з наукового життя.

Статті надсилати на E-mail: [infecdis@ukr.net](mailto:infecdis@ukr.net). Поштова адреса: журнал «Інфекційні хвороби». Медичний університет, Майдан Волі, 1; 46001 м. Тернопіль.

*Редакція журналу.*