

МАРКЕРИ АНГІОГЕНЕЗУ У ХВОРИХ НА ГНІЗДОВУ АЛОПЕЦІЮ

Доц. І. М. СЕРБІНА

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Показано дисбаланс маркерів ангиогенезу, який характеризується зміною вмісту VEGF, sVEGFR1, EGF та показників системи NO, що може створювати умови для розвитку ендотеліальної дисфункції, імунзапальних реакцій і свідчить про безпосереднє залучення їх у механізми формування гніздової алопеції. Отримані результати свідчать про те, що порушення стану ангиогенних факторів можуть розглядатися як потенційні терапевтичні мішені при гніздовій алопеції.

Ключові слова: гніздова алопеція, ангиогенез, ендотеліальна дисфункція.

До теперішнього часу волосяний фолікул (ВФ) залишається загадкою для багатьох дослідників фізіології та морфології волосини. Це пов'язано перш за все із циклічністю зростання і дією «біологічного годинника», що визначають тривалість життя волосини [1, 2]. Циклічність фаз росту ВФ координується експресією гормонів, цитокінів, факторів росту та їх рецепторів, ендокринними й біологічно активними речовинами. Порушення цих точно налаштованих шляхів може призвести до розвитку захворювань волосся [3].

Останніми роками дослідники приділяють все більшу увагу можливій ролі ендотеліальних клітин судинного русла у розвитку органної патології. Ендотелій — це метаболічно активний моношар клітин, який є джерелом великої кількості факторів і медіаторів, критично важливих для підтримки гомеостазу та імунологічної резистентності [4]. У здоровому організмі існує баланс між активаторами й інгібіторами зростання нових кровоносних судин; при багатьох захворюваннях організм втрачає контроль над підтриманням цієї рівноваги. Одним із потужних промоторів ангиогенезу є VEGF — багатофункціональний білок, потенційний мітоген для епітеліальних клітин судин, мікро- і макро-васкулярних клітин кровоносних та лімфатичних судин. Активація рецепторів VEGF призводить до включення численних внутрішньоклітинних пост-рецепторних сигнальних каскадів, які запускають ангиогенез та індуюють прозапальні реакції [5, 6]. Інтерес дослідників привертає вивчення продукції розчинних форм рецепторів VEGF і, зокрема, sVEGF-R1, який є інгібітором трансдукції VEGF-опосередкованого сигналу, перешкоджаючи взаємодії останнього з VEGFR2 і обмежуючи секрецію VEGF у різних клітинах [7, 8]. Синтез VEGF стимулюється безліччю проангиогенних факторів, включаючи епідермальний ростовий фактор (EGF). Біологічна дія EGF здійснюється при його взаємодії з іншими факторами росту, які мають ангиогенні властивості, що забезпечує морфогенез судини, хемотаксис клітин ендотелію, посилення проліферації клітин ендотелію капілярів, експресію у них генів колагенази і гену фібронектину [9, 10].

Серед численних властивостей ендотелію синтез оксиду азоту (NO) є однією з провідних функцій [11, 12]. Метаболіти NO, які є універсальними вторинними клітинними месенджерами, опосередковуючи фундаментальні функції з міжклітинної комунікації, клітинного подиху, нейротрансмісії, імунологічного захисту, вазодилатації, беруть участь у захисних і ушкоджуючих реакціях організму при цілій низці патологічних станів [13, 14].

Патологічний ангиогенез має важливе значення у розвитку хвороб волосся. Вважають, що зрив імунологічної толерантності є стимулом до початку гніздової алопеції (ГА). Ключову роль при цьому відіграє аномальна експресія антигенів класів I і II головного комплексу гістосумісності, порушення синтезу цитокінів, факторів росту, нейропептидів, біологічно активних речовин [15, 16]. Аномальні ендотеліоцити капілярної мережі поряд із клітинами волосяного сосочка, кератиноцитами матриксу і коркової речовини кореня волосини, меланоцитами волосяної цибулини можуть бути ключовими клітинами-мішенями для розвитку ГА [8, 17].

Нині існує недостатньо робіт, присвячених вивченню патогенетичної ролі ангиогенезу, його діагностичним та прогностичним аспектам при ГА, що обумовлює необхідність подальшого глибшого дослідження цього процесу.

Мета нашого дослідження — оцінка рівня продукції маркерів ангиогенезу VEGF (пг/мл), sVEGFR1 (нг/мл), EGF (пг/мл) та системи NO у хворих на ГА залежно від ступеня тяжкості й активності патологічного процесу. Вміст NO (мкмоль/л) оцінювався за рівнем його стійких метаболітів — нітритів (NO₂) і нітратів (NO₃), визначалася активність NO-синтаз (NOS) (пмоль/хв·мг білка) — індукцибельної (iNOS) і конститутивної (cNOS).

Під нашим спостереженням перебувало 65 пацієнтів із діагнозом ГА (чоловіків — 32, жінок — 33). Пацієнти були у віці 18–60 років, середній вік становив 28,2±0,6 року. В обстежених виявлено різні клінічні форми ГА: осередкову, офіазис, багатоосередкову, дифузну, тотальну та універсальну. До контрольної групи увійшли 25 здорових осіб відповідних статі та віку.

У всіх пацієнтів було зібрано детальний анамнез захворювання, оцінювалася супровідна патологія. Дебют ГА варіював у широких вікових межах — від 2 до 42 років. Середній вік початку патологічного процесу — 14,8 року, тривалість захворювання — від двох тижнів до 10 років. При цьому кількість попередніх рецидивів у пацієнтів варіювала від 1 до 10, у 32,4% пацієнтів було два і більше епізодів ГА. Обтяжений сімейний анамнез щодо ГА відзначено у 18 осіб.

Дослідження проводили після підписання пацієнтом інформованої згоди відповідно до положення, що регулює медичні дослідження. Діагноз установлювали на підставі клінічної картини і даних інструментально-діагностичного обстеження. Методи клініко-лабораторної діагностики відповідали єдиному плану, який передбачав загальний огляд хворого, загальноприйняті лабораторні аналізи (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові), за показаннями — дослідження щитоподібної залози, консультацію суміжних спеціалістів, біопсію шкіри скальпа. Дерматотрихоскопічне дослідження було виконано за допомогою комп'ютерно-діагностичної програми та відеодерматоскопічного обладнання Aramo SG (Південна Корея) і включало визначення основних дерматоскопічних ознак ГА (жовті точки, чорні точки, дистрофічні волосини у формі знаку оклику, велюс) [18]. Оцінка ступеня тяжкості захворювання проводилася відповідно до шкали SBN, рекомендованої Міжнародною групою експертів для оцінки поширеності втрати волосся й ураження нігтів при ГА [19].

Уміст VEGF, sVEGFR1 та EGF визначався у сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням наборів «Вектор-Бест» (Росія), BCM Diagnostics (США), Bender MedSystems (Австрія). Стабільні метаболіти NO та NOS оцінювали у плазмі крові за допомогою спектрофотометричного методу [20]. За дві доби до дослідження хворим призначалася спеціальна дієта з метою запобігання харчовій контамінації нітратами і нітритами.

Статистична обробка результатів проводилася з використанням програми Microsoft Excel. Застосовували методи описової статистики з обчисленням середньої арифметичної (M), помилки середньої арифметичної (m), середнього квадратичного відхилення (σ). Ступінь достовірності відмінності показників визначали за допомогою t -критерію Стьюдента. Для виявлення лінійних зв'язків між кількісними та між кількісними і якісними порядковими показниками проводився їх кореляційний аналіз у парах за допомогою критерію Спірмена. Аналіз впливу факторів росту на розвиток алопеції виконувався за допомогою однофакторної і багатофакторної лінійної регресії, однофакторного і багатофакторного дисперсійного аналізу отриманих лінійних моделей, статистичної розрахунки — мови R версії v3.2.0.

За клінічними формами хворі на ГА розподілилися таким чином: легкий ступінь тяжкості

(менше 25% втрати волосся): S1 — 30 пацієнтів; середній — S2–S4a — 20 осіб (S2 (25–49%) — 7, S3 (50–74%) — 7, S4a (75–95%) — 6); тяжкий — S4b–S5 — 18 пацієнтів (S4b (96–99%) — 10; S5 (100% на волосистій частині голови, обличчі та тулубі) — 8). Зміни нігтьових пластин за типом поздовжньої смугастості, точкових втиснень та інших типів оніходистрофії спостерігалися у 15 пацієнтів.

Активну стадію патологічного процесу зафіксовано у 38 пацієнтів, з них легкий ступінь тяжкості відзначено у 18, середній і тяжкий — у 12 і 8 хворих відповідно. Хронічну стадію захворювання діагностовано у 30 пацієнтів, серед яких легкий ступінь перебігу ГА траплявся у 12, середній — у 8 і тяжкий — у 10.

При дерматотрихоскопічному дослідженні кількість жовтих точок не корелювала з активністю патологічного процесу і достовірно не відрізнялася як при активній стадії ГА ($22,5 \pm 5,6$), так і при хронічній ($17,9 \pm 5,1$). Дистрофічне волосся у вигляді знаку оклику ($5,3 \pm 0,4$) і чорні точки ($6,7 \pm 0,5$) були присутні тільки при активності патологічного процесу. Велюсне волосся, навпаки, відсутнє у хворих із прогресуючим перебігом дерматозу, з'являлося у незначній кількості на хронічній стадії ($4,7 \pm 0,4$).

Як показали результати дослідження, рівні VEGF і sVEGFR1 у сироватці крові хворих на ГА ($91,45 \pm 10,32$ пг/мл і $0,095 \pm 0,008$ нг/мл відповідно) достовірно не відрізнялися порівняно з такими самими показниками у контрольній групі ($79,6 \pm 7,31$ пг/мл і $0,107 \pm 0,008$ нг/мл відповідно). У той же час рівень EGF був підвищений ($109,51 \pm 6,72$ пг/мл, $p < 0,05$), ніж у здорових осіб ($83,62 \pm 6,95$ пг/мл). Сумарний вміст метаболітів ендogenous NO у плазмі крові хворих на ГА ($56,32 \pm 6,12$ мкмоль/л, $p < 0,01$) збільшувався порівняно з даними, отриманими в контрольній групі ($42,54 \pm 6,24$ мкмоль/л). Виявлено підвищення значення NO₃ ($49,86 \pm 4,41$ мкмоль/л, $p < 0,05$) та збільшення активності iNOS ($159,87 \pm 17,28$ пмоль/хв·мг білка, $p < 0,01$), встановлено тенденцію до зниження рівня NO₂ ($6,56 \pm 1,87$ мкмоль/л, $p > 0,05$) при зменшенні синтезу cNOS ($16,26 \pm 2,1$ пмоль/хв·мг білка, $p < 0,05$) у хворих на ГА щодо показників у здорових осіб (NO₂ — $8,24 \pm 2,04$ мкмоль/л, NO₃ — $34,82 \pm 2,04$ мкмоль/л, iNOS — $68,24 \pm 7,64$ пмоль/хв·мг білка, cNOS — $35,16 \pm 6,62$ пмоль/хв·мг білка).

Аналіз динаміки зміни показників залежно від ступеня тяжкості та стадії патологічного процесу виявив більш виражені порушення маркерів ангіогенезу. Так, у хворих значення показника VEGF в активну стадію із середнім ($196,96 \pm 18,7$ пг/мл, $p < 0,05$) і тяжким ($275,96 \pm 26,2$ пг/мл, $p < 0,05$) ступенями перебігу ГА був достовірно вищим, ніж у групі контролю та в 3,2 і 4,3 рази відповідно перевищував рівень у хворих із легким ступенем ($62,54 \pm 6,2$ пг/мл). У хронічну стадію при тяжкому ступені значення VEGF було мінімальним

(20,35±2,5 пг/мл, $p < 0,05$), у 1,5 і 2,6 рази нижчим порівняно з показником легкого (52,45±7,5 пг/мл, $p < 0,05$) і середнього (30,12±4,8 пг/мл, $p < 0,05$) ступенів тяжкості відповідно.

Достовірно значущі та різноспрямовані зміни секреції sVEGFR1 спостерігалися у пацієнтів із тяжким ступенем перебігу як при активній хворобі (0,032±0,018 нг/мл, $p < 0,05$), так і в хронічній стадії (0,128±0,036 нг/мл, $p < 0,05$). При середньому та легкому ступенях тяжкості показник у різні фази патологічного процесу не відрізнявся від референтних значень.

Достовірне збільшення середнього рівня EGF відзначалося при тяжкому перебігу ГА в активну (184,45±28,29 пг/мл, $p < 0,05$) і хронічну (161,34±20,14 пг/мл, $p < 0,05$) стадії, коли його значення у 2,5 і 1,9 рази відповідно перевищувало вміст показника при легкому та середньому ступенях тяжкості в активну стадію (73,24±4,08 пг/мл, 96,43±12,44 пг/мл, $p < 0,05$), у 2,08 і 1,5 рази відповідно – у хронічну (77,19±7,18 пг/мл, 112,43±25,23 пг/мл, $p < 0,05$).

У хворих на активній стадії з легким (5,11±1,42 мкмоль/л, $p < 0,05$), середнім (4,56±1,51 мкмоль/л, $p < 0,05$) і тяжким (3,48±1,14 мкмоль/л, $p < 0,01$) ступенями перебігу ГА рівень NO₂ був достовірно знижений, ніж у групі контролю, – відповідно в 1,6; 1,8 та 2,4 рази. У хронічну стадію при легкому ступені вміст NO₂ не відрізнявся від референтних значень (8,86±1,48 мкмоль/л, $p > 0,05$), у той же час рівень показника при середньому (5,51±1,34 мкмоль/л, $p < 0,05$) і тяжкому ступенях (5,92±1,12 мкмоль/л, $p < 0,05$) був достовірно нижчим за його значення у здорових осіб.

Достовірно значущі різнонаправлені зміни вмісту NO₃ спостерігалися у пацієнтів із середнім та тяжким ступенями тяжкості перебігу захворювання як при активній стадії хвороби (92,25±7,49 і 96,28±8,12 мкмоль/л, $p < 0,05$ відповідно), так і при хронічній (23,62±3,72 і 19,12±2,44 мкмоль/л, $p < 0,05$ відповідно). При легкому ступені тяжкості значення показника у різні фази патологічного процесу мали лише тенденції – до збільшення при прогресуванні (46,24±6,72 мкмоль/л, $p > 0,05$) та до зменшення при хронізації ГА (27,18±4,12, $p > 0,05$).

У пацієнтів з ознаками активності захворювання при легкому, середньому та тяжкому ступенях перебігу ГА рівень iNOS достовірно збільшувався (98,52±0,61; 257,48±0,17 і 308,27±0,17 пмоль/хв-мг білка, $p < 0,05$) відносно значення у здорових осіб відповідно у 1,4; 3,7 і 4,5 рази. При легкому ступені тяжкості та без прогресування процесу вміст iNOS (60,42±1,21 пмоль/хв-мг білка, $p > 0,05$) не відрізнявся від показника контрольної групи. При хронізації захворювання рівень iNOS достовірно збільшувався при середньому і тяжкому перебігах ГА (100,26±18,22 і 124,45±20,15 пмоль/хв-мг білка, $p < 0,05$) відповідно у 1,5 і 1,8 рази відносно значення здорових осіб.

Активність cNOS достовірно знижувалась у пацієнтів із середнім (10,42±1,39 нг/мл, $p < 0,05$) і тяжким (8,11±1,24 нг/мл, $p < 0,05$) ступенями перебігу захворювання відносно рівня показника у здорових осіб. У хронічну стадію при середньому (18,22±2,21 нг/мл, $p < 0,05$) і тяжкому (15,34±1,64 нг/мл, $p < 0,05$) перебігу ГА секреція cNOS також була достовірно нижчою відносно групи контролю, але в 1,7 та 1,9 рази вищою, ніж при активних проявах захворювання. При легкому ступені тяжкості показник у різні фази патологічного процесу не відрізнявся від референтних значень (28,21±2,64 і 26,08±2,57 нг/мл, $p < 0,05$).

Кореляційний аналіз показав наявність тісного зв'язку між VEGF і sVEGFR1 ($r = -0,70$, $p < 0,05$), VEGF та EGF ($r = 0,81$, $p < 0,05$), sVEGFR1 і EGF ($r = -0,70$, $p < 0,05$) у хворих із тяжким ступенем ГА незалежно від стадії патологічного процесу; між NO і iNOS ($r = 0,67$, $p < 0,01$), NO₃ та iNOS ($r = 0,56$, $p < 0,05$) – у хворих на ГА середнього та тяжкого ступеня в активну стадію патологічного процесу. Виявлено кореляційну залежність між рівнем NO і стадією захворювання – при цьому в активну стадію позитивну ($r = -0,72$, $p < 0,01$), а при відсутності прогресування ГА – в негативну ($r = -0,38$, $p = 0,004$); між VEGF та активністю патологічного процесу ($r = 0,58$, $p < 0,05$) і NO ($r = 0,55$, $p = 0,028$).

За допомогою однофакторної лінійної регресії оцінювалась сила впливу досліджуваних факторів на розвиток ГА. Для кожного статистично значущого випадку було побудовано лінійну модель. Далі лінійні моделі оцінювались за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу для визначення сили впливу на розвиток алопеції досліджуваного параметра (η^2). Аналіз впливу досліджених ангіогенних факторів на розвиток ГА за допомогою однофакторної лінійної регресії показав, що кожен із них має статистично значущий вплив на випадіння волосся. Так, збільшення показників VEGF ($\eta^2 = 84,2\%$) і EGF ($\eta^2 = 22,8\%$), NO₃ ($\eta^2 = 64,3\%$) та iNOS ($\eta^2 = 75,8\%$), зниження sVEGFR1 ($\eta^2 = 80,5\%$) та cNOS ($\eta^2 = 52,8\%$) підвищує ймовірність розвитку ГА ($p < 0,05$). При аналізі багатофакторної моделі встановлено, що більшість показників є предикторами захворювання, при цьому VEGF ($\eta^2 = 0,716056$, $p < 0,05$) та iNOS ($\eta^2 = 0,674539$, $p < 0,05$) більшою мірою впливають на розвиток ГА (таблиця).

Виявлені зміни ангіогенних факторів свідчать про безпосереднє залучення їх у механізми формування ГА. Проведене дослідження дало змогу показати як загальні закономірності, так і особливості функціонування їх при дерматозі. Збільшення вмісту VEGF у сироватці крові хворих на ГА, з одного боку, свідчить про активну проліферацію судин, з іншого – про ендотеліальну дисфункцію, яка може бути визначена як неадекватне (збільшене або знижене) утворення в ендотелії різних біологічно активних речовин. На думку авторів [21], у прогресуючу стадію ГА спостерігається

Сили впливу незалежних змінних (VEGF, sVEGFR1 і EGF, метаболітів NO, iNOS та cNOS) на ймовірність розвитку гніздової алопеції

| Показник | η^2 | Сума квадратів (SS) | Критерій Фишера (F) | p |
|-----------------|----------|---------------------|---------------------|-------|
| VEGF | 0,716056 | 93,05723 | 197,3408 | 0,000 |
| sVEGFR1 | 0,225743 | 7,238207 | 12,42150 | 0,008 |
| EGF | 0,140245 | 2,728923 | 6,874218 | 0,019 |
| NO ₃ | 0,593781 | 67,43874 | 61,43763 | 0,008 |
| NO ₂ | 0,048456 | 1,965633 | 1,754336 | 0,142 |
| iNOS | 0,674539 | 88,54892 | 167,3278 | 0,002 |
| cNOS | 0,129034 | 6,596548 | 5,674115 | 0,023 |

помірний ангиогенез, який регулюється макрофагальними елементами запального інфільтрату і частково ендотелієм існуючих судин. Показано, що високі рівні VEGF у сироватці крові індукують недостатність ангиогенезу з подальшим розвитком фіброзу. Виявлене зниження VEGF у хронічну стадію, особливо у хворих із середнім та тяжким ступенями перебігу ГА, може демонструвати недостатнє судинне забезпечення, пригнічення ангиогенезу, індукцію апоптозу за допомогою активації генів Casp9 і Bad – основних чинників апоптозу клітин волосяних фолікулів, що сприяє підтримці волосся у фазі телогену і можливості розвитку фіброзних змін [17]. При цьому збільшення вмісту sVEGFR1 у таких пацієнтів, можливо, має компенсаторне значення.

Запалення при автоімунних захворюваннях зумовлено каскадом дії цілої низки цитокінів, що стимулює синтез NO і призводить до збільшення різних проявів автоімунного характеру, зокрема, збільшується антигенність білкових молекул [11, 12, 14, 15, 22]. У ряді наукових досліджень доведено важливу роль гіперпродукції цитокінів IL-2, IL-1 β , IL-17, ФНП- α та ІФН- γ в інгібуванні й припиненні зростання волосяного фолікула, відома їх активуюча дія на індукцію iNOS. Під впливом імуногенних і прозапальних стимулів відбувається експресія гена, що відповідає за синтез iNOS [16, 21, 23, 24]. Можна вважати, що при активній стадії патологічного процесу істотно підвищення ендогенного NO, гіперпродукція NO₃ зумовлені активацією iNOS. У високих концентраціях NO має не регуляторну, а цитотоксичну дію, з іні-

ціацією апоптотичних механізмів, деструктивних процесів, що сприяють посиленню проявів автоімунного характеру. NO здатний ініціювати посилений синтез проапоптотичного білка p53. На думку багатьох авторів, підвищений апоптоз у волосяних цибулинах при ГА зумовлений автоімунними процесами і являє собою динамічну систему, яка може активуватися різними факторами. Нитрування білків за участю NO підвищує їх антигенність, що також сприяє автоімунним процесам, які визначають патогенез ГА [11, 24].

Активність iNOS зберігається протягом тривалого періоду, і кількість NO, синтезованого в такий спосіб, значно перевищує кількість NO, виробленого за участю конститутивного ізоферменту NOS, особливо в умовах його дефіциту, який було виявлено в обстежених хворих. Дефіцит NO у хронічну стадію ГА зумовлює втрату протекторних властивостей цієї сполуки.

Підвищена і тривала продукція VEGF і синтез протизапальних цитокінів можуть сприяти підвищеному виробленню NO, розвитку ендотеліальної дисфункції [25]. Даний факт можна підтвердити наявністю кореляційного зв'язку між вмістом NO і VEGF.

Таким чином, виявлено дисбаланс маркерів ангиогенезу, який характеризується зміною вмісту VEGF, sVEGFR1, EGF та показників системи NO, що може створювати умови для розвитку ендотеліальної дисфункції, імунозапальних реакцій і свідчить про безпосереднє залучення їх у механізми формування ГА. Виявлені розлади значно корелюють із клінічними проявами дерматозу – активністю та ступенем тяжкості. Необхідно відзначити найбільш значущі порушення концентрації VEGF, sVEGFR1 і EGF у пацієнтів, які мали ознаки активності та тяжкий ступінь перебігу ГА. Змінна активність окислювального метаболізму L-аргініну у хворих на ГА супроводжується різноспрямованими змінами показників: зменшенням вмісту NO₂ і cNOS, підвищенням рівня NO₃ і iNOS особливо при прогресуванні захворювання, дефіцитом NO₃ і cNOS при хронічній стадії патологічного процесу. Встановлений дисбаланс у системі NO вказує на можливість NO-залежних механізмів розвитку патологічного стану при ГА. На наш погляд, корекція порушень стану ангиогенних факторів є способом лікування ГА, має бути складовою частиною комплексної терапії та мати диференційний принцип.

Список літератури

1. Gilhar A. Alopecia areata / A. Gilhar, A. Etzioni, R. Paus // N. Engl. J. Med.— 2012.— Vol. 366, Iss. 16.— P. 1515–1525.
2. Hair follicles from alopecia areata patients exhibit alterations in immune privilege-associated gene expression in advance of hair loss / H. Kang, W. Y. Wu, B. K. Lo [et al.] // J. Invest. Dermatol.— 2010.— Vol. 130, Iss. 11.— P. 2677–2680.
3. The basic science of hair biology: what are the causal mechanisms for the disordered hair follicle? / T. Breitung, G. Leung, M. Yu [et al.] // J. Dermatol. Clin.— 2013.— Vol. 31.— P. 1–19.
4. Клиническая патофизиология: курс лекций; под ред. В. А. Чершнева, П. Ф. Литвицкого, В. Н. Цыгана.— 2-е изд., испр. и доп.— СПб.: СпецЛит, 2015.— 472 с.
5. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции

- и перспективы коррекции / С. Г. Дзугкоев, И. В. Можаяева, Е. А. Такоева [и др.] // *Фундаментальные исследования*.— 2014.— № 4, ч. 1.— С. 198–204.
6. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложненного сахарного диабета. Сообщение I. Эндотелиальная дисфункция: этиология, патогенез и методы диагностики / А. И. Гоженко, А. С. Кузнецова, Е. С. Кузнецова [и др.] // *Эндокринология*.— 2017.— Т. 22, № 2.— С. 171–181.
 7. Борзилова Ю. А. Васкулоэндотелиальные факторы роста (VEGF): роль и место в патологических процессах / Ю. А. Борзилова, Л. А. Болдырева, И. В. Шлык // *Вестн. офтальмологии*.— 2016.— № 4.— С. 98–103.
 8. Cao Z. VEGF-mediated vascular functions in health and disease / Z. Cao.— Linköping, Sweden, 2015.— 134 p.
 9. Иммунохимическая детекция эпидермального фактора роста при онкопатологии / Н. В. Пивень, А. И. Бураковский, М. Н. Тишкевич [и др.] // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*.— 2013.— № 4.— С. 10–16.
 10. Факторы, регулирующие ангиогенез / А. Н. Иванов, М. О. Куртукова, И. О. Бугаева, А. Н. Иванов // *Современные проблемы науки и образования*.— 2015.— № 5.— С. 246.
 11. Ивашкин В. Т. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина.— 2-е изд.— М.: ГЭОТАР Медиа, 2011.— 376 с.
 12. Zhao Y. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS / Y. Zhao, P. M. Vanhoutte, S. W. Leung // *J. of Pharmacological Sciences*.— 2015.— Vol. 129, Iss. 2.— P. 83–94.
 13. Кондакова А. К. Содержание метаболитов оксида азота и некоторых показателей свертывающей системы крови у больных псориазом / А. К. Кондакова, И. А. Олейник, А. А. Гаврилюк // *Дерматология та венерология*.— 2016.— № 1.— С. 23–33.
 14. Nitric oxide – important messenger in human body / M. Antosova, J. Plevkova, A. Strapkova, T. Buday // *Open J. of Molecular and Integrative Physiology*.— 2012.— Vol. 2.— P. 98–106.
 15. Alopecia areata: Review of epidemiology, clinical features, pathogenesis, and new treatment options / E. Darwin, P. A. Hirt, R. Fertig [et al.] // *Int. J. Trichol.*— 2018.— Vol. 10, Iss. 2.— P. 51–60.
 16. Alopecia areata: an appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies / L. C. Straz-zulla, E. H. C. Wang, L. Avila [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2018.— Vol. 78, Iss. 1.— P. 15–24.
 17. Alopecia areata: A multifactorial autoimmune condition / T. Simakou, J. P. Butcher, S. Reid, F. L. Henriquez // *J. of Autoimmunity*.— 2019.— Vol. 98.— P. 74–85.
 18. Atlas of Trichoscopy: Dermoscopy in Hair and Scalp Disease / L. Rudnicka, M. Olszewska, A. Rakowska, E. Kowalska-Oledzka // Springer Verlag.— 2012.— 507 p.
 19. Alopecia areata investigational assessment guidelines. Part II / E. Olsen, M. Hordinsky, V. Price [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2004.— Vol. 51.— P. 440–447.
 20. Определение оксида азота в сыворотке и плазме крови человека. Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии / А. Г. Кобылянский, Т. В. Кузнецова, Г. Н. Соболева [и др.] // *Биомедицинская химия*.— 2003.— № 6.— С. 597–603.
 21. Vascular endothelial growth factor aggravates fibrosis and vasculopathy in experimental models of systemic sclerosis / B. Maurer, A. Distler, Y. Suliman [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.*— 2014.— Vol. 73, Iss. 10.— P. 1880–1887.
 22. Клинико-патогенетическое значение определения оксида азота в крови пациентов с бронхиальной астмой и гипертонической болезнью / А. В. Шаханов, Э. С. Бельских, В. А. Луняков, О. М. Урясьев // *Казанский мед. журн.*— 2017.— Т. 98, № 4.— С. 492–496.
 23. Сербина И. М. Цитокинопосредованные механизмы формирования гнездовой алопеции / И. М. Сербина // *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация*.— 2014.— № 24 (195), вып. 28.— С. 32–38.
 24. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis: A novel serum marker in patients with severe alopecia / A. I. Al Taweel, A. M. Hamed, A. M. N. Abdelrahman, M. N. I. Hassan // *Int. J. Trichol.*— 2019.— Vol. 11, Iss. 3.— P. 113–117.
 25. Yang X. Endothelial Dysfunction and Inflammation: Immunity in Rheumatoid Arthritis / X. Yang, Y. Chang, W. Wei // *Mediators of Inflammation*.— 2016.— Vol. 2016.— Article ID 6813016.

МАРКЕРЫ АНГИОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИЕЙ

И. М. СЕРБИНА

Показан дисбаланс маркеров ангиогенеза, который характеризуется изменением уровня VEGF, sVEGFR1, EGF и показателей системы NO, что может создавать условия для развития эндотелиальной дисфункции, иммуновоспалительных реакций и свидетельствует о непосредственном вовлечении их в механизмы формирования гнездовой алопеции. Полученные результаты свидетельствуют о том, что нарушения состояния ангиогенных факторов могут рассматриваться как потенциальные терапевтические мишени при гнездовой алопеции.

Ключевые слова: гнездовая алопеция, ангиогенез, эндотелиальная дисфункция.

MARKERS OF ANGIOGENESIS IN PATIENTS WITH ALOPECIA AREATA

I. M. SERBINA

The imbalance of angiogenesis markers has been shown. It is characterized by a change in the content of VEGF, sVEGFR1, EGF and the indices of the NO system, which can create conditions for the development of endothelial dysfunction, immune inflammatory responses and indicate their direct involvement into the mechanisms of alopecia areata formation. The results obtained indicate that the disorders of angiogenic factors can be considered as potential therapeutic targets in alopecia areata.

Key words: alopecia areata, angiogenesis, endothelial dysfunction.

Надійшла 26.08.2019

ХРОНИЧЕСКАЯ HCV-ИНФЕКЦИЯ КАК ПРЕДИКТОР ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ (случай из практики)

Доц. Н. В. ШЕПИЛЕВА, доц. А. А. ШВАЙЧЕНКО

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Представлены современные данные о распространенности хронического вирусного гепатита С в мире, Украине и Харьковской области. Рассмотрен клинический случай течения и исхода острого вирусного гепатита А на фоне не диагностированной ранее HCV-инфекции. Показано, что эпидемическое бремя этой инфекции ухудшает течение и прогноз других заболеваний.

Ключевые слова: вирусный гепатит А, вирусный гепатит С, хроническая HCV-инфекция, диагностика, лечение, исход.

Широкое повсеместное распространение парентеральных вирусных гепатитов (ВГ), особенно гепатита С (ГС), создало глобальную проблему для человечества. По оценкам ВОЗ, в мире 71 млн человек страдает от хронической инфекции, этиологически обусловленной вирусом ГС (HCV), причем ежегодно инфицируется около 1,75 млн человек, что составляет 23,7 случая на 100 тыс. населения [1–3]. Установлено, что наиболее поражено HCV-инфекцией население Европейского региона, где показатели распространенности вируса по частоте выявления суммарных антител анти-HCV составляет 14 млн человек [2–4]. Начиная с середины 1990-х гг. зафиксирован резкий рост заболеваемости парентеральными ВГ, что обусловлено активным вовлечением в эпидемический процесс лиц репродуктивного, наиболее трудоспособного возраста. Изменилась структура путей передачи этой инфекции, в которой стало превалировать заражение при внутривенном введении наркотиков. В результате по широте распространения, наносимому ущербу здоровью населения и экономическим потерям государства ВГ вышли на одно из первых мест среди инфекционных заболеваний. Для решения данной проблем ВОЗ разработала Глобальную стратегию сектора здравоохранения по ВГ на 2016–2021 гг. «На пути к ликвидации вирусных гепатитов», в которой определила ключевые цели до 2020 и 2030 гг., а именно: уменьшение количества новых случаев хронического гепатита В и С на 30% до 2020 г. и на 90% до 2030 г.; уменьшение количества смертей на 10 и 65% в 2020 и 2030 г. соответственно [1].

Хронический ГС (ХГС), как правило, является основной клинической формой HCV-инфекции, которая развивается у 60–80% инфицированных HCV лиц с последующим переходом в цирроз печени в 15–30% случаев [2, 5, 6]. У большинства пациентов (80–90% случаев) острая HCV-инфекция имеет субклиническое течение, без характерных для гепатита проявлений. Такие неспецифические

симптомы, как тошнота, потеря аппетита, утомляемость, дискомфорт в животе и другие зачастую остаются без внимания, пациенты не обращаются к врачу и лечатся дома самостоятельно. Лишь 10–15% пациентов с острой HCV-инфекцией, сопровождающейся клинической манифестацией с желтушным синдромом, обращаются за медицинской помощью и/или обследуются на маркеры HCV [7].

В Украине официальная регистрация ГС ведется с 2003 г., а хронических форм этой инфекции — с 2009 г. В среднем общее количество случаев ХГС, впервые выявленных в регионах нашей страны, по разным источникам официальной регистрации, составляет более 32 тыс. в год, а в Харьковской области — от 2817 до 3105 [2–4]. За период регистрации наблюдается постоянное увеличение распространенности ХГС на большинстве территорий. «Настороженность» врачей к проблеме парентеральных ВГ в последние годы возросла, что способствует увеличению объемов обследований лиц с клинико-лабораторными признаками гепатитов, которые направляются на обследование на специфические маркеры инфицирования HCV. Так, на анти-HCV в 2013–2016 гг. были обследованы 181 291 больной с хроническими заболеваниями печени, среди которых позитивный результат был у 16 889 человек, что составило $9,32 \pm 0,07\%$ [7]. Причем 98,72% всех положительных результатов приходится на трудоспособных, социально активных лиц в возрасте от 18 лет и старше. Эксперты ВОЗ считают, что в мире диагностируется только 20% случаев ГС [1–3]. Зачастую люди из групп риска не знают о своем статусе, не обследованы на маркеры ВГ, а это ведет к тому, что при наслоении других, впервые выявленных заболеваний — инфекционных или соматических, — могут значительно усугубляться их течение и прогноз. Важно отметить, что такое самоэлеминирующееся заболевание, как гепатит А (ГА), на фоне хронических гепатитов В и С, а также хронических, длительно

протекаючих болезней печени утяжеляет течение последних летальными исходами [8]. Отягощающими факторами в развитии фульминантного варианта гепатита являются употребление алкоголя, использование гепатотоксичных препаратов и т. д. [10]. По данным этих же авторов, ведущими патогенетическими предикторами острой печеночной недостаточности являются эндотоксемия, дефицит белков и факторов свертываемости крови. Эндотоксемия становится причиной полиорганной недостаточности, в частности энцефалопатии, а дефицит факторов свертываемости крови — коагулопатии с тяжелым, фатальным геморрагическим синдромом. Кроме того, при циррозе печени прогноз ухудшается при наличии асцита, желтухи и низкого уровня сывороточного альбумина — основных показателей печеночной недостаточности [11].

В качестве примера тяжелого течения ГА с летальным исходом на фоне хронической HCV-инфекции приводим случай из нашей практики.

Больная В., 53 года, работала главным бухгалтером в частной фирме, поступила в Харьковскую областную клиническую инфекционную больницу (ХОКИБ) на 14-й день болезни с диагнозом вирусный гепатит.

Заболела остро 14.09.2018 г., когда появились общая слабость, озноб, першение в горле, сухой кашель, насморк (температуру не измеряла). Лечилась самостоятельно, принимала перорально ацикловир с 17.09 в течение трех дней, жаропонижающие (парацетамол, аспирин), но состояние не улучшалось. 21.09 повысилась температура тела до 38,2 °С, которая держалась и в последующие дни. С 24.09 у больной потемнела моча, появилась желтушность кожных покровов и склер. Принимала самостоятельно эссенциале внутрь, но улучшения не было. В связи с этим 26.09 обратилась к врачу в поликлинику по месту жительства и была направлена на госпитализацию в ХОКИБ.

При поступлении в стационар больная предъявляла жалобы на умеренную общую слабость, озноб, желтушность кожных покровов и склер, легкий зуд кожи, темную мочу. В анамнезе жизни отмечала простудные заболевания, детские капельные инфекции (ветряная оспа, краснуха). Туберкулез, ВГ, хронические заболевания, контакт с инфекционными больными отрицала. При изучении парентерального анамнеза было выяснено, что в подростковом возрасте перенесла тонзиллэктомию, аппендэктомию; в 1991 г. была оперирована по поводу фибромы матки.

При первичном осмотре в отделении общее состояние больной было расценено как средней степени тяжести, обусловленное явлениями эндогенной интоксикации и желтухи. Температура тела 38,1 °С. Сознание ясное, больная адекватна, ориентирована в пространстве и времени. У нее отмечены гиперстеническое телосложение, повышенное питание (ожирение III ст.). Кожные покровы желтушны, на коже выявлены единичные геморрагические высыпания (петехии). Периферические отеки отсутствовали. Периферические лимфоузлы не пальпировались. При перкуссии над легкими определялась легочный звук, при аускультации легких выслушивалось жесткое дыхание, без хрипов. Число дыхательных движений (ЧДД) 18 в 1 мин. При аускультации сердца

определялась его ритмичная деятельность, тоны сердца были приглушены, пульс 72 уд./мин. Артериальное давление (АД) 120/80 мм рт. ст. Язык суховат, обложен белым налетом. Живот был увеличен за счет чрезмерного развития подкожно-жировой клетчатки, при пальпации мягкий, безболезненный; симптомов раздражения брюшины не было. Печень увеличена, перкуторно — верхняя граница в V межреберье, нижняя — на 3 см ниже края реберной дуги, селезенка не пальпировалась. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, моча темная. Стул без особенностей. Менингеальные знаки, очаговая неврологическая симптоматика отсутствовали.

Установлен предварительный диагноз острый ВГ?

Для уточнения диагноза больная была обследована. 27.09 получены следующие результаты. Клинический анализ крови: эритроциты — $4,98 \cdot 10^{12}/л$, Hb — 151 г/л, тромбоциты — $113 \cdot 10^9/л$, лейкоциты — $7,2 \cdot 10^9/л$, нейтрофилы — 67%, лимфоциты — 28%, моноциты — 5%, СОЭ — 25 мм/ч. Биохимические пробы: билирубин общий ($B_{общ}$) — 218 мкмоль/л, билирубин прямой ($B_{пр}$) — 175 мкмоль/л, билирубин не прямой ($B_{н}$) — 43 мкмоль/л; АЛТ — 1430 ед/л (при норме 40 ед/л), щелочная фосфатаза — 181 ед/л. Коагулограмма: протромбин — 30%, протромбиновое время — 26 с, АЧТВ — 60 с. Протеинограмма: общий белок — 59,4 г/л, альбумин — 17%, глобулины: α_1 — 6,5%, α_2 — 16,0%, β — 8,0%, γ — 52,5%.

Больная была обследована на маркеры вирусных гепатитов А, Е, В, С. Маркеры ВГА, ВГЕ были отрицательны. В то же время выявлены положительные маркеры ВГА (анти-НАV IgM+) и ВГС (анти-НСV сум., анти-НСV cor+, анти-НСV IgM+, анти-НСV NS₃+, анти-НСV NS₄+, РНК HCV).

Дополнительно к анамнезу со слов родственников было выяснено, что больная длительно злоупотребляла алкоголем.

На основании клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных был установлен диагноз: острый ВГА, желтушная форма на фоне хронического гепатита — цирроза смешанного генеза (НСV + токсический).

Больная получала лечение: диета № 5, дезинтоксикационная терапия (инфузии реосорбилакта 200 мл, глюкоза 5% р-р 400 мл + 5% р-р аскорбиновой кислоты 4 мл, 0,9% р-р NaCl 400 мл + 40% р-р глутаргина 5 мл). С 27.09 в связи с выявлением признаков гипокоагуляции назначена гемостатическая терапия (викасол — 4 мл/сут в/м, этамзилат — 4 мл/сут в/м), а также энтеросорбенты (атоксил — по 1 пакетик 3 раза в день внутрь), а с 28.09 дополнительно назначены глюкокортикостероиды (ГКС) — дексаметазон 12 мг в/в, Σ -аминокапроновая кислота 5% р-р 100 мл в/в капельно, омез перорально.

Однако, несмотря на проводимую терапию, 30.09 состояние пациентки резко ухудшилось, появились признаки энцефалопатии (неадекватность поведения, нарушение сознания до уровня оглушения I ст. — по шкале комы Глазго (ШКГ) 14 баллов) и падение гемодинамики (АД 90/60 мм рт. ст., ЧСС — 84 уд./мин). В связи с этим больная переведена в отделение интенсивной терапии для дальнейшего наблюдения и лечения, где ей была проведена коррекция терапии: увеличена доза

ГКС до 24 мг/сут, назначена антибактериальная терапия (цефтриаксон — 2 г/сут в/в), противоотечная терапия (фуросемид — 20 мг, 2 раза/сут в/в); а также для улучшения детоксикационной функции печени назначен гепатопротектор ларнамин, 2 р/сут в/в капельно. Кроме этого, с целью торможения протеолитических процессов дополнительно назначен ингибитор протеолиза контривен 100 тыс. ед. в/в капельно. На этом фоне отмечалось восстановление гемодинамики (АД 130/90–120/80 мм рт. ст., ЧСС — 70–80 уд./мин в течение суток 30.09).

Но общее состояние оставалось тяжелым с последующей отрицательной динамикой за счет прогрессирования печеночной недостаточности: стали уменьшаться размеры печени — 01.10 печень на 1 см ниже края реберной дуги, возросли гамма-глутаматтрансфераза — 88 ед./л и АЛТ — 14,2 ед./л (при разведении 1:10), вырос желтушный синдром ($B_{\text{общ}}$ — 308 мкмоль/л, $B_{\text{пр}}$ — 242 мкмоль/л, $B_{\text{н}}$ — 66 мкмоль/л), в выдыхаемом воздухе появился «печеночный запах» (foetor hepaticus), что является весьма важным диагностическим и прогностическим признаком [9, 10]. В клиническом анализе крови увеличился лейкоцитоз до $17,6 \cdot 10^9/\text{л}$.

С целью снижения образования и всасывания аммиака дополнительно перорально назначен лактувит по 30 мл 3 раза/день, гепамерц (по 6 г на 250 мл H_2O 3 раза/день) для усиления метаболизма аммиака как в печени, так и в головном мозге, для снижения энцефалопатии при печеночной недостаточности [11–13].

Несмотря на проводимую терапию, общее состояние пациентки не улучшалось, появились признаки присоединения синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Со 02.10 развилась почечная недостаточность, вырос отечный синдром, появились периферические отеки на нижних конечностях, отечность кистей, явления асцита, стала нарастать азотемия (креатинин крови — до 246 мкмоль/л, мочевины крови — до 21,5 мкмоль/л), снизился диурез, присоединились признаки геморрагического синдрома (кровоподтеки в местах инъекций и на других участках тела).

В связи с появлением тахипноэ (ЧДД = 28 в мин), усугублением нарушения сознания до уровня сопора (ШКГ = 8 баллов) больная 02.10 переведена на искусственную вентиляцию легких, а падение гемодинамики требовало назначения симпатомиметиков — дофамин 4,0 мкг/кг/мин в/в капельно с увеличением дозы до 5,3 мкг/кг/мин. Проводилась коррекция терапии: увеличена доза диуретиков (фуросемид в/в по 20 мг каждый час — 6 ч), увеличена доза ГКС — дексаметазон 32 мг/сут в/в; назначен альфа-нормикс по 200 мг 3 р./сут.

Однако состояние больной оставалось крайне тяжелым, с прогрессирующей отрицательной гемоди-

намикой, обусловленной нарастанием СПОН (отека головного мозга, сердечно-сосудистой недостаточности, дыхательной недостаточности, острой почечной недостаточности, отечно-асцитического синдрома, геморрагического синдрома). Все это привело к остановке сердечной деятельности 02.10, и в 22:40 констатирована биологическая смерть.

Был установлен заключительный клинический диагноз: острый вирусный гепатит А (анти-HAV IgM+), желтушная форма, тяжелой степени тяжести на фоне хронического гепатита — цирроза смешанного генеза (HCV+ токсический).

Осложнение. Печеночная энцефалопатия IV ст., СПОН. Отек — набухание головного мозга с дислокацией и вклиниванием в большое затылочное отверстие, острая сердечно-сосудистая недостаточность, острая дыхательная недостаточность III ст., гепаторенальная недостаточность. ДВС-синдром. Асцит.

Сопутствующая патология. ИБС, атеросклеротический кардиосклероз. НК IA. Хроническая болезнь почек. Хронический пиелонефрит. Алиментарное ожирение III ст.

При вскрытии диагноз патологоанатомический основной: цирроз печени, развившийся в исходе хронического гепатита С (анти-HCV сум., анти-HCV IgM+, анти-HCV cor+, анти-HCV NS3+, анти-HCV NS4+, РНК HCV–). Варикозное расширение вен пищевода. ДВС-синдром: кровоизлияния в селезенку, в легкие, под плевру. Двусторонний плеврит (справа 300 мл, слева 200 мл). Асцит (1600 мл). Анасарка. Желтуха.

Осложнение. Отек головного мозга. Отек легких.

Сопутствующая патология. Ожирение.

Причина смерти — печеночно-клеточная недостаточность.

Таким образом, не диагностированная своевременно HCV-инфекция усугубила состояние пациентки с ГА и привела к летальному исходу. В случае установленного статуса пациентов с HCV-инфекцией должна проводиться профилактика ГА путем вакцинации, что позволит избежать фатальных исходов.

Учитывая, что ВГ являются огромным бременем для здоровья людей, необходимо расширение простых и эффективных программ скрининга парентеральных гепатитов, что позволит выявлять инфицированных и назначать им противовирусную терапию. Возможность эффективного лечения хронического гепатита С при условии раннего начала противовирусной терапии может также значительно снизить показатели заболеваемости и смертности.

Список литературы

1. World Health Organization. Global Hepatitis Report, 2018. Geneva: WHO, 2018.— URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255017/WHO-HIV-2018.06-eng.pdf?sequence=1>
2. ВОЗ. Гепатит С. Основные факты. 2 октября 2018 г.— URL: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
3. Progress report on access to hepatitis C treatment. Focus on overcoming barriers in low- and middle-income countries. March 2018. World Health Organization 2018.— URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260445/WHO-CDS-HIV-18.4-eng.pdf?sequence=1>
4. World Health Organization. Global Hepatitis Report,

2017. Geneva: WHO, 2017.— URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255017/WHO-HIV-2017.06-eng.pdf?sequence=1>
5. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study // *Lancet Gastroenterol Hepatol.*— 2017.— Vol. 2 (3).— P. 161–176.
 6. *Marcellin P.* Hepatitis B and Hepatitis C in 2009 / P. Marcellin // *Liver Int.*— 2009.— Vol. 29 (1).— P. 1–8.
 7. Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem / J. T. Blackard, M. T. Shata, N. J. Shire, K. E. Sherman // *Hepatology.*— 2008.— Vol. 47 (1).— P. 321–331.
 8. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C / S. Vento, T. Garofano, C. Renzini [et al.] // *N. Engl. J. Med.*— 1998.— Vol. 338.— P. 286–290.
 9. *Бурневич Э. З.* Печеночная энцефалопатия при циррозе печени / Э. З. Бурневич, Т. Н. Лопаткина, М. С. Краснова // *Гепатологический форум.*— 2008.— № 2.— С. 19–24.
 10. *Ключарева А. А.* Фульминантный гепатит вирусной этиологии / А. А. Ключарева.— Минск: БелГИУВ, 2000.— 200 с.
 11. *Малий В. П.* Острая печеночная недостаточность у больных вирусными гепатитами и герпесвирусными инфекциями / В. П. Малий, Д. В. Мальцев.— Харьков: Щедра садиба плюс, 2014.— 216 с.

ХРОНІЧНА HCV-ІНФЕКЦІЯ ЯК ПРЕДИКТОР ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАНЬ (випадок із практики)

Н. В. ШЕПИЛЄВА, А. А. ШВАЙЧЕНКО

Подано сучасні дані про поширеність хронічного вірусного гепатиту С у світі, Україні та Харківській області. Розглянуто клінічний випадок перебігу та наслідків гострого вірусного гепатиту А на тлі не діагностованої раніше HCV-інфекції. Показано, що епідемічний тягар цієї інфекції погіршує перебіг і прогноз інших захворювань.

Ключові слова: вірусний гепатит А, вірусний гепатит С, хронічна HCV-інфекція, діагностика, лікування, наслідки.

CHRONIC HCV-INFECTION AS A PREDICTOR OF DISEASE SEVERITY (case study)

N. V. SHEPYLIEVA, A. A. SHVAICHENKO

The current data on a prevalence of chronic viral hepatitis C worldwide, in Ukraine and Kharkiv region have been presented. The clinical case of the course and outcome of an acute viral hepatitis A on the background of previously undiagnosed HCV-infection is under consideration. The epidemic burden of this infection has been shown to worsen the course and prognosis of other diseases.

Key words: viral hepatitis A, viral hepatitis C, chronic HCV-infection, diagnosis, treatment, outcome.

Поступила 10.06.2019

ЕЛІМІНАЦІЯ ВІРУСУ КОРУ: ВИРШЕНІ ПИТАННЯ ТА МАЙБУТНІ ВИКЛИКИ

К. А. ВЕКЛИЧ

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

Подано аналіз ситуації розповсюдження та активності вірусу кору, спроб його елімінації та впровадження програм тотальної вакцинації. З урахуванням даних огляду літератури описано виклики, що стають на заваді тотальній елімінації вірусу кору, та окреслено шляхи їх вирішення.

Ключові слова: кір, імунітет, елімінація, епідеміологічний контроль, вакцинація.

Кір — високонкажіозне інфекційне захворювання, що спричиняється РНК-вмісним вірусом сімейства *Paramyxoviridae*, роду *Morbillivirus*. Ці віруси антропонозні, тобто передача вірусу від тварин до людей або навпаки неможлива [1–6]. Вірус кору є сферичною частинкою діаметром близько 200 Нм. Шар матричних білків (М), що містяться під ліпідною оболонкою, покриває ядерний комплекс, який складається з несегментованого РНК-вмісного генома, упакованого в нуклеопротеїн (N), великий полімеразний протеїн (L) і протеїн, асоційований з полімеразою (P). Глікопротеїни H і F, що утворюють на оболонці вірусу шипи, опосередковують його прикріплення до рецепторів клітини-мішені (in vitro викликає агрегацію) (H) та опосередковують злиття вірусної оболонки з клітинною мембраною (F), що у свою чергу призводить до вивільнення основного комплексу у клітину. Через злиття сусідніх клітин (у результаті якого відбувається формування багатоядерних гігантських клітин) вірус може передаватися від клітини до клітини. В інфікованих клітинах спостерігається продукція значної кількості нуклеопротеїну N. Нуклеопротеїн та інші білки вірусу кору презентуються специфічним цитотоксичним Т-лімфоцитам через систему головного комплексу гістосумісності I типу, у той час як антитіла до глікопротеїнів H і F нейтралізують інфекційність віріонів [2–4].

Передача вірусу кору відбувається повітряно-крапельним шляхом, а вхідними воротами інфекції виступають верхні дихальні шляхи та кон'юнктива. Вірус характеризується високим тропізмом до лімфоїдної тканини та уражує дендритні клітини, альвеолярні макрофаги, В- та Т-клітини лімфоїдної тканини нижніх дихальних шляхів ще до того, як він проникає в епітелій верхніх дихальних шляхів. Спостерігається також ураження вірусом кон'юнктиви, шкіри та інших органів, де його реплікація відбувається переважно в ендотеліальних клітинах, епітеліальних клітинах і макрофагах. Через 8–12 дн після проникнення вірусу в організм людини розвиваються неспецифічні прояви захворювання, що характеризуються такими симптомами, як кашель, риніт і кон'юнктивіт, які

тривають протягом 2–4 дн. Наприкінці продромальної фази захворювання на слизовій оболонці щік з'являються патогномічні плями Філатова — Копліка. Приблизно через 12 дн після зараження та 1–2 дн після появи енантеми спостерігається макуло-папульозний висип на шкірі, який характеризується стадійністю і поширюється зазвичай від голови тулубом до кінцівок. Ще одним типовим симптомом є підвищення температури тіла та тяжкий інтоксикаційний синдром, які тривають протягом приблизно тижня [1–7]. Особливістю перебігу кору з імунологічної точки зору є тривала генералізована імуносупресія, зумовлена втратою В- і Т-клітин імунної пам'яті, що призводить до підвищеної сприйнятливості організму до інших інфекційних агентів навіть через кілька років після одужання [8–10]. Як наслідок, у багатьох пацієнтів розпочинається розвиток ускладнень, особливо в умовах недоїдання, що спостерігається в країнах, що розвиваються. Більшість із них є бактеріальними суперінфекціями — отит (7–9%), пневмонія (1–6% у промислово розвинутих країнах, проте вона є найпоширенішою причиною смерті в країнах, що розвиваються) або діарея (8%) [2, 5]. Приблизно у 0,1% пацієнтів діагностується постінфекційний енцефаліт, що призводить до загибелі пацієнтів приблизно у 20% випадків [1, 3, 4]. У хворих, які мали імунодефіцит до зараження кором, може виникати такий загрозливий стан, як «атипова» (кір-індукована) гігантоклітинна пневмонія. У пацієнтів цієї групи часто буває гострий прогресуючий енцефаліт, що в більшості випадків також закінчується летально. Причина тяжкого перебігу захворювання полягає в тому, що знищення клітин, інфікованих вірусом кору, здійснюється Т-клітинним імунітетом, який у пацієнтів з імунодефіцитом не працює. За умови недостатності Т-клітинної ланки імунітету у пацієнтів може розвинути такий загрозливий для життя стан, як «білий кір». У цьому випадку типова екзантема відсутня, але поширення вірусу в організмі відбувається дуже швидко [1–6]. Крім того, через 1–10 років після клінічного одужання від кору може розвинути субактивний склерозуючий паненцефаліт (ССПЕ), який найчастіше

фіксується після інфікування протягом першого року життя, що зумовлюється незрілістю Т-клітинної системи імунітету. Розвиток ССПЕ пов'язується зі штамми вірусу кору, що уникають впливу специфічних (гуморальних) імунних реакцій та персистують у нейронах і гліальних клітинах головного мозку. Прогноз при розвитку ССПЕ є летальним. Останніми роками частоту розвитку цього ускладнення було переоцінено і вона становить приблизно 1:5000 [5], що значно перевищує очікувані показники. Однак переважна більшість хворих на кір видужують через 1–2 тиж після початку екзантеми, хоча протягом ще кількох наступних років залишаються сприйнятливими до вторинних інфекцій [3, 4, 6, 10].

Вакцинація

Висока інфекційність вірусу та механізм його передачі призводять до того, що пацієнт із кором може заразити у середньому від 12 до 18 осіб у повністю сприйнятливій популяції. Це показник швидкості розповсюдження, і для вірусу кору він становить 12–18 [11]. До впровадження програм тотальної вакцинації кір сприймався як типове дитяче захворювання. Високий показник захворюваності зробив кір важким тягарем для системи охорони здоров'я. Крім відносно високого показника розвитку ускладнень (20–30%) і летальних випадків, що, за різними оцінками, становить приблизно 7–8 млн дітей, які щорічно вмирали через кір до впровадження вакцинації, він сприймався як дуже загрозове захворювання, незважаючи на те, що більшість дітей одужували. Саме це спричинило велику потребу у розробці вакцин та впровадженні системи тотальної вакцинації [14, 15].

Розробка вакцин почалася незабаром після отримання та культивування вірусу кору у культурах клітин людини або мавп, а з 1963 р. вони стали широко доступними. Першою була вакцина з інактивованого штаму вірусу кору. Він не забезпечував достатнього і довготривалого захисту, оскільки деякі з відповідних частин шипу глікопротеїну F на вірусній оболонці у процесі інактивації піддавалися денатурації. Саме тому нейтралізуючі антитіла, вироблені організмом після введення цієї вакцини, не мали змоги надійно блокувати вірус кору дикого типу при його проникненні в організм після введення інактивованої вакцини і забезпечували лише частковий імунітет. Більш того, вакциноіндуковані антитіла іноді посилювали інфекційний процес, спричинений вірусом дикого типу, що призводило до тривалої пневмонії і смерті вакцинованого (атиповий кір). Отже, ця вакцина була замінена атенуйованою живою вакциною з вірусом кору генотипу А, що головним чином була похідним штаму Едмонстона, виділеного 1954 р. Ці вакцини найчастіше використовуються у поєднанні з вакцинами проти паротиту та краснухи (КПК), широко застосовуються протягом десятиліть і, як було доведено, добре переносяться, ма-

ють високий показник безпечності, забезпечують тривалий захист [2, 12, 14, 16–20]. Побічні реакції, що спостерігаються після введення вакцини, як правило, м'які (наприклад, лихоманка виникає у 5–15%, висип — у 3–5% вакцинованих). Менш поширеними побічними реакціями з частотою один випадок на 10 тис. щеплених осіб є лімфаденопатія, набряк привушної залози, діарея, блювання або гарячкові судоми. Рідкісні побічні явища (< 1 на 10 тис. вакцинованих осіб) — алергічний висип, транзиторна тромбоцитопенія і глухота, розвиток менінгіту/енцефаліту — спостерігаються з частотою до 1 на 100 тис. вакцинованих, а розвиток анафілактичних реакцій — з частотою 1,5 на 1 млн. У переважній більшості країн вакцинацію було включено у національні програми імунізації дитячого населення з введенням двох доз [12, 14, 16–20]. Результати кількох досліджень показали, що близько 95% вакцинованих осіб виробляють достатні рівні антитіл, необхідних для захисту від кору, вже після першої вакцинації. Після введення другої дози вакцини рівень захисту зростає до 99% [16–20].

Глобальна ліквідація кору

Із самого початку впровадження система загальної вакцинації немовлят привела до різкого скорочення захворюваності на кір у всіх країнах світу, де згодом ці програми були внесені до національного графіку щеплень. Наприклад, до настання епохи вакцинації спалахи кору у США відбувалися щороку з медіанним показником захворюваності на рівні 317,1 випадків на 100 тис. населення. Після ліцензування вакцин (1963 р.) і початку впровадження програм вакцинації, що відбулося у 1970-х рр., захворюваність знизилася більш ніж на 95%. Підраховано, що з моменту введення першої дози вакцини було попереджено близько 35 млн випадків кору [7, 16, 17]. Приймаючи до уваги вплив кору на глобальне здоров'я, відсутність резервуару інфекції серед тварин і наявність живої атенуйованої вакцини проти кору, що забезпечує довгостроковий імунітет після введення двох доз, ВООЗ (у співпраці з ЮНІСЕФ та програмою ООН «Проти кору») розпочала глобальну кампанію імунізації проти кору, спрямовану на скорочення смертності, пов'язаної із цим захворюванням, на 90% до 2010 р. Американській підрозділ ВООЗ сповістив про ліквідацію кору ще до 2002 р., що було досягнуто завдяки широкому охопленню населення вакцинами та повному впровадженню стратегії вакцинації, включаючи планову та додаткову імунізацію. Це стало принциповим доказом того, що ліквідація кору здійсненна і практично можлива. Завдяки успіху заходів із скорочення і ліквідації смертності, пов'язаної з кором, п'ять із шести регіонів ВООЗ, включаючи Європейський, спочатку прийняли Регіональні цільові показники по ліквідації кору до 2010 р. і переглянули їх до 2015 р. Цей термін не міг бути зупинений з кількох причин і був про-

довжений до 2020 р. Для досягнення мети повної елімінації кору і припинення ендемічної передачі вірусу кору у всіх країнах необхідним вважається охоплення вакцинацією не менш ніж 95% населення з введенням двох доз КПК.

На сьогоднішній день всесвітня кампанія тотальної вакцинації була дуже багатообіцяючою та привела до зниження передбачуваного щорічного показника смертності в усьому світі на 78% — від 562 400 у 2000 р. до 114 900 у 2014 р. Незважаючи на те що показник охопленості населення першою дозою вакцини проти кору у період від 2000 до 2010 р. збільшився в усьому світі від 72 до 85%, протягом 2010–2014 рр. він залишався незмінним. У Європі число випадків захворювання на кір зменшилося на 98% — від 341 289 у 1993 р. до 7073 у 2007 р. Однак із 2010 р. показник захворюваності на кір збільшився приблизно до 37 тис. випадків у 2014 р. У 2015 р. — очікуваному році ліквідації кору в Європі великі спалахи, що характеризувалися ураженням 2500 і 300 осіб, було зафіксовано у Німеччині та Австрії відповідно. У результаті збільшеної активності вірусу кору, що спостерігається останніми роками в деяких країнах, особливо у В'єтнамі, Китаї, Філіппінах, які ліквідували кір, зіткнулися зі збільшенням частки завозних захворювань, що призвело, наприклад, у США до розвитку більш ніж 600 випадків кору у 2014 р. і до першого випадку смерті від кору, зафіксованої у США у період від 2002 до 2014 р. Ці факти, а також спалах кору, що спостерігається серед дорослого та дитячого населення України від грудня 2018 р., указує на необхідність та терміновість додаткових зусиль, направлених на стримання розповсюдження та повну елімінацію вірусу кору [7, 16–20].

Майбутні виклики

Останніми роками кір знову став однією з важливих проблем навіть у тих розвинених країнах, де були інтегровані й активно використовуються ефективні програми тотальної вакцинації населення. У зв'язку із цим виникає низка запитань.

Чи є вакцинація ефективною?

Живий вакцинний штам вакцини проти кору, що нині використовується, був виділений від пацієнта з кором та піддавався культивуванню на культурі клітин курячих ембріонів до тих пір, поки випадкові мутації не послабляли його патогенність. На відміну від висококонтагіозного дикого вірусу, вакцинний штам не є інфекційним для імунокомпетентних осіб, а передача вакцинного вірусу від людини до людини ніколи не спостерігалася [1–6]. Існуюча на теперішній час інформація свідчить про те, що будь-який штам вірусу кору розпочинає інфекційний процес шляхом взаємодії глікопротеїну оболонки (Н) із вірус-специфічними рецепторами клітин — CD150, що є сигнальною молекулою лімфоцитарної активації (SLAM), та CD46, що інгібує рецептор компліменту [2–4, 6]. Очевидно, що вакцинальний штам вірусу кору

має мутацію у гені Н, що призводить до пригнічення взаємодії з CD46. Проте більш важливим для послаблення дії вірусу є посилення індукції інтерферону, що у вакцинального штаму виражене більше, ніж у дикого [2]. Крім того, послабленню дії вірусу сприяють й інші мутації. Наприклад, однією з мішеней послаблення вірусу *in vitro* є ген L, що кодує великі полімеразні протеїни. Антисироватки, отримані від осіб, які були інфіковані вірусом кору десятиріччя тому, зберігають здатність нейтралізувати існуючі дотепер штамми дикого вірусу, що вказує на те, що вакцини все ще повністю ефективні.

Чи є існуючі програми вакцинації ефективними?

Терміни введення першої і другої доз вакцини у різних країнах та регіонах відрізняються. У країнах, де передача вірусу є досить активною, ВООЗ рекомендує введення першої дози вакцини у віці дитини 9 міс, що має забезпечити оптимальний захист протягом періоду сприйнятливості раннього дитячого віку. Ревакцинація, що має на меті посилення та пролонгацію стійкого імунітету, рекомендується у віці 15–18 міс [1, 2, 13, 16–20]. Проведення вакцинації у цьому віці також рекомендовано для осіб, що не отримали першу дозу вакцини. Мінімальний інтервал між введенням першої та другої доз становить один місяць. У більшості країн вакцинація за епідеміологічними показаннями також рекомендується усім дітям, підліткам та дорослим, які не отримали першу чи другу дозу вакцини проти кору, краснухи та паротиту або не мають записів щодо вакцинації. Однак у багатьох європейських країнах ці програми екстреної вакцинації або проводяться спорадично, або не прийняті взагалі. У результаті такої політики, незважаючи на значне підвищення темпів вакцинації, все ще реєструються спалахи кору, у які здебільшого залучаються підлітки та люди молодого віку (до 40 років), які не були вакциновані взагалі або отримали тільки одну дозу вакцини. Крім того, високий відсоток залучення представників цієї вікової групи можна пояснити відсутністю вродженого імунітету проти кору. Відсутність імунітету також призводить до розвитку інших проблем: вагітні жінки дитородного віку, які не мають імунітету проти кору, не можуть забезпечити вертикальний захист своєї дитини. Крім того, у теперішній епідеміологічній ситуації вони мають досить високий ризик захворювати на кір під час вагітності, що, у свою чергу, призводить до підвищення частоти госпіталізації, розвитку ускладнень, пов'язаних з кором, а також зростання показника материнської смертності та несприятливих результатів вагітності (переривання вагітності, передчасні пологи та низька вага плода при народженні, але не його вроджені дефекти). Проникнення вірусу незадовго до або безпосередньо після народження може призвести до внутрішньоутробного, перинатального та післяродового інфікування новонароджених, які мають високий ризик розвитку підгострого склерозуючого

паненцефаліту, обумовленого незрілістю імунної системи [1–4]. Усі описані проблеми вказують на необхідність впровадження додаткових заходів та внесення змін у графік проведення вакцинації, що повинні покращити епідеміологічну ситуацію.

Іншими обставинами, що призвели до переривання реалізації успішних програм вакцинації, є гуманітарні катастрофи, а саме — спалахи особливо небезпечних інфекцій, війни, професійна міграція. Сьогодні мільйони біженців проживають у переповнених таборах або перетинають багатокілометрові відстані, подорожуючи крізь різні країни, на території яких спостерігаються у тому числі й спалахи кору. Таке масове скупчення мігрантів, їх хаотичне пересування та висока контагіозність вірусу кору зумовлюють високий ризик передачі та широке розповсюдження цього та інших інфекційних захворювань. Можливість вакцинувати велику кількість біженців під час їх міграції транзитними маршрутами відсутня; проте країни, що приймають біженців, наприклад Німеччина та Австрія, надають першочергове значення вакцинації цього контингенту вакциною проти кору, краснухи та паротиту, незважаючи на те, що організація масштабної вакцинації є досить складним питанням. Однак швидке підвищення показників вакцинації корінного населення є першочерговим заходом запобігання виникненню спалахів кору.

Яка частка популяції має бути вакцинована для створення стабільного популяційного імунітету, що припинить передачу вірусу та забезпечить захист невакцинованих осіб? Цей показник залежить від базової швидкості розповсюдження (R_0), що показує середню кількість людей, яка може бути інфікована первинним джерелом інфекції у повністю сприйнятливій популяції. Для кору цей показник становить 12–18, що є одним із найбільших серед усіх збудників, патогенних для людини [11]. Це означає, що для того, щоб зупинити розповсюдження вірусу та забезпечити популяційний імунітет, має бути вакциновано понад 94% населення [16–20]. Такий високий показник охоплення вакцинацією був забезпечений тільки відносно натуральної віспи, коли проведення вакцинації регулювалося на законодавчому рівні. Досягнення показника охоплення вакцинацією, що перевищить 90% населення, без регуляції цього питання на законодавчому рівні є майже неможливим і становить значний виклик системі охорони здоров'я багатьох країн.

Проте потенційно тривожними є повідомлення про спорадичні випадки маніфестного захворювання на кір серед дорослих, що отримали дві дози вакцини проти кору десятиріччя тому. Деякі з цих випадків призвели до подальшого розповсюдження вірусу і, як правило, спостерігалися в країнах, що досить успішно впроваджували програми вакцинації і досягли мети ВООЗ з елімінації, тобто повного переривання передачі вірусу кору. Ці випадки свідчать про те, що рівні IgG знижуються, а імунологічна пам'ять до вірусу кору в умовах

відсутності впливу дикого штаму вірусу є більш обмеженою, ніж здавалося раніше. Цей факт також має звернути увагу на необхідність пришвидшення тотальної елімінації вірусу кору, що є неможливим без перегляду існуючих програм вакцинації та регуляції їх на законодавчому рівні.

Як пришвидшити процес елімінації вірусу та сформуванню суспільну думку про необхідність вакцинації?

Проведення вакцинації проти жодної інфекційної хвороби, окрім натуральної віспи, не піддавалася такій жорсткій регуляції на законодавчому рівні, оскільки жодне з них не вважалося таким небезпечним для життя, особливо за наявності високоефективних засобів лікування. Вакцинація проти віспи приводила до розвитку великої кількості побічних ефектів. Чим більш слабким ставав вірус натуральної віспи, тим більше критики з'являлося на адресу вакцини і тим більше людей відмовлялися від вакцинації. Хоча вакцина проти вірусу кору не демонструє такої кількості побічних ефектів, вона стає все більш ігнорованою та навіть відхилюваною; у результаті успішної реалізації програм вакцинації небезпечні ускладнення кору уникають уваги громадськості, у той час як страх перед несприятливими наслідками — зростає. Іншими факторами, що впливають на охоплення популяції вакцинацією у країнах із високим та середнім соціально-економічним розвитком, є самозаспокоєність, необізнаність щодо серйозності захворювання та ступінь недовіри до медичних закладів та фармацевтичної промисловості. Це призводить до збільшення кількості батьків, що досить скептично ставляться до вакцинації. На відміну від пероральних вакцин, ін'єкційне введення препаратів сприймається батьками та дітьми як неприйнятне. Саме тому розробка та введення полівалентних вакцин є обґрунтованими та ефективними. Комбіновані вакцини можуть використовуватися не тільки для проведення первинної імунізації, а також і для проведення ревакцинації або вакцинації за епідеміологічними показниками. На цей момент батьки та навіть деякі лікарі розглядають кір як інфекційне захворювання, що не потребує підвищеної уваги з боку суспільства і навіть підсилює здатність організму після перенесеного захворювання чинити опір іншим збудникам. Проте численні дослідження свідчать про те, що вірус кору здатен погіршити роботу імунної системи впродовж довгого періоду та є причиною підвищеної захворюваності навіть через багато років. Таким чином, обізнаність популяції щодо вірусу кору має бути підсилена та підтримуватися на високому рівні навіть за умови відсутності великих спалахів захворювання.

Отже, результати проведеного аналізу дають змогу дійти таких висновків.

Вірус кору є одним із найбільш контагіозних вірусів, патогенних для людини. Найкращий спосіб зупинити його — тотальна вакцинація. На цей момент для проведення вакцинації використовую-

ються живі атенуйовані штами вірусу кору Ендерса — Шварца. І хоча вони були розроблені понад 50 років тому, вакцини, що використовуються сьогодні, є досить ефективними для створення ефективного імунного захисту, який здатен захистити від інфекції впродовж десятиліть, за умови дотримання графіка вакцинації. Проте спалахи захворювання все ще реєструються. Значна більшість спалахів кору, що реєструвалися в Європі впродовж останніх семи років, були спричинені недостатньою імунною відповіддю, що є результатом недостатнього охоплення популяції вакцинацією. Для забезпечення елімінації вірусу кору та попередження спалахів захворювання після завезення вірусу з країн, що до цього часу є ендемічними по кору, вакцинацією мають бути охоплені більше 95% населення. Низький рівень охоплення вакцинацією спостерігається в країнах, що страждають

від соціально-економічних проблем, проте і в деяких економічно розвинених країнах цей показник є досить низьким. Це пояснюється недостатньою поінформованістю населення щодо загрозливих ускладнень кору. У результаті вдалого впровадження програм вакцинації увага суспільства до проблеми кору знижується навіть серед лікарів, що на сьогодні мають досить сумнівне уявлення про симптоми захворювання. Забезпечення тотальної елімінації вірусу кору потребує також розробки та впровадження додаткових програм лабораторної перевірки напруженості імунітету, розробки і впровадження нових полівалентних вакцин, що сприймаються населенням більш спокійно, підвищення поінформованості населення щодо безпечності та необхідності вакцинації, а також регуляції програм вакцинації на законодавчому рівні.

Список літератури

1. *Возианова Ж. И.* Инфекционные и паразитарные болезни: в 3 т. / Ж. И. Возианова.— К.: Здоровье, 2002.— Т. 3.— С. 791–819.
2. *Орлова О. Г.* Morbillivirus — вирус кори. Общая характеристика и диагностика инфекции: учеб.-метод. пособ. / О. Г. Орлова, О. В. Рыбальченко, Е. И. Ермоленко.— СПб: СпецЛит, 2014.— 32 с.
3. *Griffin Diane E.* Measles virus, immune control, and persistence / Diane E. Griffin, Wen-Hsuan Lin, Chien-Hsiung Pan // *FEMS Microbiology Reviews*.— 2012.— Vol. 36 (3).— P. 649–662.— doi: 10.1111/j.1574-6976.2012.00330.x
4. *Марусик У. І.* Кір у дітей / У. І. Марусик // *Актуальна інфектологія*.— 2017.— № 5.— С. 129–133.— doi: 10.22141/2312-413x.5.3.2017.109855
5. КОРЬ. Современные представления о возбудителе. Клиника. Диагностика. Профилактика / А. П. Агафонов, Г. М. Игнатьев, С. А. Пьянков, М. В. Лосев // *Руководящие принципы для организации мероприятий при вспышках кори*.— Новосибирск: ВОЗ, 2005.— 38 с.
6. Клинические особенности течения кори на современном этапе / К. О. Макарова, С. Р. Куанышбаев., А. А. Балдина [и др.] // *Международный студенческий научный вестн.*— 2015.— № 2 (1).— URL: <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=12150>
7. New measles surveillance data for 2019 / World Health Organization.— URL: <https://www.who.int/immunization/newsroom/measles-data-2019/en/>
8. Особенности иммуносупрессии при вирусных инфекциях / Е. Г. Чурина, О. И. Уразова, В. В. Новицкий [и др.] // *Бюллетень сибирской медицины*.— 2009.— № 8 (4).— С. 112–117.— doi: 10.20538/1682-0363-2009-4-112-117
9. The Immune Response in Measles: Virus Control, Clearance and Protective Immunity / Diane E. Griffin // *Viruses*.— 2016.— Vol. 8 (10).— P. 282.— doi: 10.3390/v8100282
10. Иммунный ответ при вирусных инфекциях: рук-во для врачей / А. Л. Коваленко, Ю. С. Голубев [и др.]; под ред. Ф. И. Ершова, М. Г. Романцова.— СПб.: НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи, 1998.— С. 19–23.
11. The basic reproduction number (R) of measles: a systematic review / F. M. Guerra, S. Bolotin, G. Lim [et al.] // *Lancet Infect. Dis.*— 2017.— Vol. 17 (12).— P. 420–428.— doi: 10.1016/S1473-3099(17)30307-9
12. *Шамсутдинова О. А.* Живые аттенуированные вакцины для иммунопрофилактики / О. А. Шамсутдинова // *Инфекция и иммунитет*.— 2017.— Т. 7, № 2.— С. 107–116.— doi: 10.15789/220-7619-2017-2-107-116
13. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 18.05.2018 № 947 «Про внесення змін до Календаря профілактичних щеплень в Україні».— URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0659-1>
14. *Чумаченко Т. А.* Проблема элиминации кори в Украине / Т. А. Чумаченко, О. Б. Колоколова, Л. Г. Вереzub // *Детские инфекции*.— 2007.— № 3.— С. 35–38.
15. *Цвиркун О. В.* Эпидемический процесс кори в различные периоды вакцинопрофилактики: дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук; спец. 14.02.02 «Эпидемиология» / О. В. Цвиркун; Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии.— М., 2014.— 249 с.
16. Global measles and rubella strategic plan: Joint News Release American Red Cross/CDC/UN Foundation/UNICEF/WHO / World Health Organization, Geneva.— 2012–2020.— P. 1–43.— URL: <https://reliefweb.int/report/world/global-measles-and-rubella-strategic-plan-2012-2020>
17. The Expanded Programme on Immunization / World Health Organization.— 2013.— URL: https://www.who.int/immunization/programmes_systems/supply_chain/benefits_of_immunization/en/
18. Measles elimination field guide / World Health Organization.— 2013.— URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/207664>
19. Measles and rubella elimination: communicating the importance of vaccination. Stockholm / European Centre for Disease Prevention and Control, Betsch