

SHEVCHENKO SCIENTIFIC SOCIETY
MEDICAL COMMISSION

DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY OF
MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

WESTERN SCIENTIFIC CENTER OF THE NATIONAL ACADEMY OF
SCIENCE AND MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE

PROCEEDINGS
of the SHEVCHENKO
SCIENTIFIC SOCIETY

Medical sciences

2020, Volume 59, Number 1

UKRAINIAN SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

FORMER MEDICAL COLLECTION (MEDIZINISCHE SAMMELSCHRIFT)

Founded by Yevhen Osarkevych in 1898

Refounded: 22.02.2017

LVIV — 2020

НАУКОВЕ ТОВАРИСТВО ІМЕНІ ШЕВЧЕНКА
ЛІКАРСЬКА КОМІСІЯ

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ЗАХІДНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР НАН УКРАЇНИ І МОН УКРАЇНИ

**ПРАЦІ
НАУКОВОГО ТОВАРИСТВА
ІМ. ШЕВЧЕНКА**

Медичні науки

2020, Том 59, № 1

УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

КОЛИШНІЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗБІРНИК

Заснований: Євгеном Озаркевичем у 1898 році

Перереєстрований: 22.02.2017

ЛЬВІВ — 2020

ПРАЦІ НАУКОВОГО ТОВАРИСТВА ім. ШЕВЧЕНКА. Медичні науки
PROCEEDINGS OF THE SHEVCHENKO SCIENTIFIC SOCIETY. Medical Sciences

Редакційна колегія

Засновник та видавець	Наукове Товариства ім. Шевченка (з 1898 р.)
Співзасновники та видавці	Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Західний науковий центр НАН України і МОН України
Голова редакційної колегії	Роман Кушнір (Голова Наукового Товариства ім. Шевченка, Україна)
Заступники голови редакційної колегії	Роман Гладисhevський (Львів, Україна)
Головний редактор	Ростислав Стойка (Львів, Україна)
Заступники головного редактора	Оксана Заячківська (Львів, Україна) Василь Лончина (Чикаго, США) Олександр Луцик (Львів, Україна) Валентина Чоп'як (Львів, Україна)
Виконавчий редактор	Олена Зімба (Львів, Україна)
Менеджери редакції	Іван Дзись (Львів, Україна) Христина Джиоева (Львів, Україна)
Помічник редактора	Марта Ковальська , (Львів, Україна) Уляна Телішевська (Львів, Україна)
Редактор по науковій етиці	Андрій Вергун (Львів, Україна)
Редактор статистичних даних	Тарас Гутор (Львів, Україна)
Редактори контенту для соціальних мереж	Уляна Підвальна (Львів, Україна)
Арт-дизайнер	Олег Даниляк (Львів, Україна)
Літературні редактори	Іван Дзись (Львів, Україна) Павло Содомора (Львів, Україна) (англійська), Юлія Хомич (англійська), Наталія Плиса (українська)

Редакційна рада

Олег Антонішин (Торонто, Канада)	Влодзімеш Маслінські (Варшава, Польща)
Андрій Базилевич (Львів, Україна)	Алла Наконечна (Ліверпуль, Великобританія)
Ростислав Білий (Львів, Україна)	Тетяна Негрич (Львів, Україна)
Борис Білінський (Львів, Україна)	Оксана Сулаєва (Київ, Україна)
Володимир Вовк (Львів, Україна)	Сергій Сушельницький (Доха, Катар)
Оксана Волод (Лос-Анджелес, США)	Тетяна Татарчук (Київ, Україна)
Наталія Володько (Львів, Україна)	Джон Уоллес (Калгарі, Канада)
Наталі Верхноллі (Тулуза, Франція)	Ронні Фасс (Клівленд, США)
Вікторія Гаріб (Відень, Австрія)	Нельсон Фернандес (Колчестер, Великобританія)
Роман Грег (Лондон, Великобританія)	Андрій Цибульський (Монреаль, Канада)
Іван Гут (Лондон, Великобританія)	Мирон Цибульський (Торонто, Канада)
Інес Дренянсевіч (Осіек, Хорватія)	Андрій Черкес (Франкфурт, Німеччина)
Радослав Загодзон (Варшава, Польща)	Орест Шевчик (Інсбрук, Австрія)
Борис Зіменковський (Львів, Україна)	Ярослав Шпарик (Львів, Україна)
Ентон Куенен (Неймеген, Нідерланди)	Михайло Яремчук (Бостон, США)
Мацей Курпіс (Познань, Польща)	Юрій (Джордж) Ясків (Клівленд, США)

Технічна експертиза наукових публікацій для виявлення академічного плагіату та компіляцій здійснена антиплагіатним програмним забезпеченням Advego Plagiatius версії: 1.3.1.7., 1.3.3.1., 1.3.3.2., Plagiarism Detector Pro, версія: 1713, ОС: x86 OS.net: v2.0.50727.

Адреса: ПРАЦІ НТШ. Медичні науки, Редакторський відділ, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010 Україна

www.mspsss.org.ua Фахове видання згідно наказу МОН України від 16.07.2018 № 775 категорія «Б»
в галузях медичні науки (222)
Контактна е-пошта: ntshamed@gmail.com

ISSN 2708-8634 (print)
ISSN 2708-8642 (online)

© Праці Наукового товариства ім. Шевченка
Медичні науки, 2020

ПРАЦІ НАУКОВОГО ТОВАРИСТВА ім. ШЕВЧЕНКА. Медичні науки
PROCEEDINGS OF THE SHEVCHENKO SCIENTIFIC SOCIETY. Medical Sciences

Executive board

Publisher	Shevchenko Scientific Society (from 1898)
Endorsed by	Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine, Western Scientific Center of NAS of Ukraine and Ministry of Education and Science of Ukraine
Chairperson	Roman Kushnir (Chairman of Shevchenko Scientific Society, Ukraine)
Vice-Chairpersons	Roman Gladyshevskii (Lviv, Ukraine) Rostyslav Stoika (Lviv, Ukraine)
Editor-in-Chief	Oksana Zayachkivska (Lviv, Ukraine)
Associate Editors	Vassyl Lonchyna (Chicago, USA) Aleksander Lutsyk (Lviv, Ukraine) Valentyna Chopyak (Lviv, Ukraine)
Managing Editor	Olena Zimba (Lviv, Ukraine)
Managers of the Editorial Office	Ivan Dzis (Lviv, Ukraine) Khrystyna Dzhyoieva (Lviv, Ukraine)
Assistant Editor	Marta Kowalska (Lviv, Ukraine) Ulyana Telishevska (Lviv, Ukraine)
Research Integrity Officer	Andrew Vergun (Lviv, Ukraine)
Statistical Editor	Taras Gutor (Lviv, Ukraine)
Social Media Editor	Uliana Pidvalna (Lviv, Ukraine) Oleh Danylyak (Lviv, Ukraine)
Art Designer	Ivan Dzis (Lviv, Ukraine)
Language Editors	Julia Khomych (English), Natalia Plusa (Ukrainian) Pavlo Sodomora (Lviv, Ukraine) (English)

Editorial Board

Oleh Antonyshyn (Toronto, Canada)	Maciej Kurpis (Poznań, Poland)
Andriy Bazylevych (Lviv, Ukraine)	Włodzimierz Maslinski (Warsaw, Poland)
Borys Bilynsky (Lviv, Ukraine)	Alla Nakonechna (Liverpool, UK)
Rostyslav Bilyy (Lviv, Ukraine)	Tetyana Nehrych (Lviv, Ukraine)
Andriy Cherkas (Frankfurt am Main, Germany)	Oksana Sulajeva (Kyiv, Ukraine)
Orest Chevtchik (Innsbruck, Austria)	Serhiy Souchelnytskyi (Doha, Qatar)
Anton Coenen (Nijmegen, Netherlands)	Jaroslav Shparyk (Lviv, Ukraine)
Roman Cregg (London, UK)	Tetyana Tatarchuk (Kyiv, Ukraine)
Andrey V. Cybulsky (Montreal, Canada)	Oxana Volod (Los Angeles, USA)
Myron Ivan Cybulsky (Toronto, Canada)	Natalia Volodko (Lviv, Ukraine)
Ines Drenjancevic (Osijek, Croatia)	Volodymyr Vovk (Lviv, Ukraine)
Ronnie Fass (Cleveland, USA)	Nathalie Vergnolle (Toulouse, France)
Nelson Fernandez (Colchester, UK)	John Wallace (Calgary, Canada)
Viktoria Garib (Vienna, Austria)	Michael Yaremchuk (Boston, USA)
Ivan Gout (London, UK)	Radoslaw Zagozdzon (Warsaw, Poland)
George Jaskiw (Cleveland, USA)	Borys Zimenkovsky (Lviv, Ukraine)

The technical expertise of scientific publications to identify academic plagiarism and compilations made by antiplagiarism softwares AntiPlagiarism.NET; Advego Plagiatus versions: 1.3.1.7., 1.3.3.1., 1.3.3.2., Plagiarism DetectorPro, version: 1713, OC: x86 OS .net: v2.0.50727.

Address: PROCEEDINGS OF SSS. Medical Sciences, Pekarska Str., 69, Lviv, 79010 Ukraine

www.mspsss.org.ua Professional journal category B from The Ministry of Education and Science of Ukraine (16.07.2018 № 775) on specialty «Medical Sciences» (222)
Contact email: ntshamed@gmail.com

ISSN 2708-8634 (print)
ISSN 2708-8642 (online)

© Proceedings of the Shevchenko Scientific Society.
Medical Sciences, 2020

ЗМІСТ

ВІД РЕДАКТОРА	10
<i>Оксана Заячківська</i> Праці Наукового Товариства ім. Шеченка. Медичні науки: погляд журналу на пандемію COVID-19	10
ЗВІТ ПРО НАРАДУ	15
<i>Уляна Телішевська, Ірина Стрийська, Зоряна Сорочинська</i> Конференція Лікарської комісії Наукового Товариства імені Шевченка у Львові «Пандемія COVID-2019. Редакційна політика журналів у сучасному науковому просторі та роль асоціацій редакторів», 7 квітня 2020 р.	15
<i>Олена Зімба, Оксана Заячківська, Валентина Чоп'як</i> Започаткування української ради наукових редакторів та навчання редакторів регіональних журналів	30
ОГЛЯД	34
<i>Наталія Виноград</i> Пандемія COVID-2019: епідеміологічні аспекти	34
<i>Шандор Сабо</i> COVID-19: нова хвороба та хаос із панікою унаслідок стресу	41
<i>Валентина Чоп'як</i> Пандемія COVID-2019: імунологічні аспекти	63
<i>Ярослав Шпарик</i> Між Сциллою і Харибдою: COVID-19 і рак (огляд літератури)	70
<i>Юліан Мицик</i> Пандемія 2019-nCoV: вплив на репродуктивне здоров'я людини	81
<i>Оксана Сулаєва, Олексій Селезньов, Дмитро Шапочка, Роман Пономарчук, Олександр Стаховський, Наталія Стефінів</i> Молекулярні підтипи м'язово-інвазивного раку сечового міхура	85
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ: ФУНДАМЕНТАЛЬНІ НАУКИ	94
<i>Назарій Сушельницький, Андрій Кость, Сергій Сушельницький</i> Клітинна діагностика бронхіальної карциноми: презентація клінічного застосування тестів з циркулюючими пухлинними клітинами та з органоїдною культурою	94
<i>Надія Лехнюк, Соломія Микитюк, Роксолана Конечна, Роксолана Шидула, Олена Корнійчук, Юліан Конечний</i> Дослідження протимікробної та протигрибкової дії антисептиків для рук і антибактеріальних вологих серветок доступних на ринку України	100
КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ.	111
<i>Акбар Махмуд, Алі Лаваті</i> Роль ниркової онкоцитомі в прогресуючій нирковій недостатності	111
<i>Уляна Підвальна, Дмитро Бешлей, Леся Матешук-Вацеба, Віталій Аверчук, Любомир Кулик</i> Анатомія розшарування аорти в оперованій пацієнтки зі синдромом Марфана: опис клінічного випадку	116

АКТУАЛЬНО	125
<i>Олександр Кіцера</i> Юрій Липа – лікар і громадянин	125
КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ	137
<i>Барбара Белка, Ірина Музика, Тарас Гутор, Оксана Заячківська</i> Порівняння характеристик біологічно обумовленої харчової поведінки серед студентів-медиків різної етнічної приналежності	137
КЛІНІЧНІ НАСТАНОВИ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ	144
<i>Ольга Голубовська</i> <i>Primum non nocere</i> Протокол Міністерства охорони здоров'я України «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) (у редакції від 10 квітня 2020 року № 852).	144
<i>Наталія Матолінець, Олег Самчук</i> Особливості серцево-легеневої реанімації та інтенсивної терапії у пацієнтів з коронавірусною інфекцією (огляд клінічних випадків)	160
РЕЦЕНЗІЇ НА КНИГИ	181
<i>Володимир Коваленко</i> Системний червоний вовчак: діагностика, лікування, профілактика / В.В. Чоп'як, Я.Ф. Толстяк, К.Є. Іщейкін, О.В. Синенький, І.Г. Гайдучок – Львів : ЗУКЦ, 2019. – 270 с.	181
<i>Тетяна Запорожець</i> Фізіологія, в тому числі й фізіологія жувального апарату. Частина 2: навчальний посібник до практичних занять та самостійної роботи студентів (магістрів) стоматологічного факультету / [Л.Ю. Безпалько, І.Є. Дзись, І.М. Ковальчук, Н.І. Купиняк, О.І. Мельник, М.Я. Савицька, Я.О. Погорецька, Н.В. Суходольська, Ю.В.Федоренко] // за ред.: О.С. Заячківської. – Львів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 2020. – 188с.: 108 іл.	184
<i>Іван Гут</i> Білінський Борис. Атипова онкологія. Посібник для лікарів / Борис Білінський ; під редакцією Ярослава Шпарика. – Львів : ТзОВ «ВФ «Афіша», 2020. – 376 с.	186
ХРОНІКА	187
<i>Ярина Погорецька, Христина Джоєва</i> Наука і гендерна рівність	187
ЮВІЛЕЇ	188
<i>Леся Кобилінська</i> Життя, віддане науці (з нагоди ювілею член-кор. НАН України, проф. Стойки Р.С.).	188
ЗАЯВА ПРО ПУБЛІКАЦІЙНУ ЕТИКУ ТА ПОРУШЕННЯ ПРАВИЛ (українською).	193
ЗАЯВА ПРО ПУБЛІКАЦІЙНУ ЕТИКУ ТА ПОРУШЕННЯ ПРАВИЛ (англійською).	197
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ (українською)	200
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ (англійською)	215

CONTENTS

EDITORIAL	10
<i>Oksana Zayachkivska</i> The Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences: Journal's Look on COVID-19 Time	10
MEETING REPORT	15
<i>Ulyana Telishevskya, Iryna Stryiska, Zoriana Sorochynska</i> The Shevchenko Scientific Society Medical Commission Conference: "COVID-19. Editorial Policy of Journals in the Modern Scientific Space and the Role of Editors' Associations", Apr, 7, 2020, Lviv, Ukraine	15
<i>Olena Zimba, Oksana Zayachkivska, Valentyna Chopyak</i> Launching Ukrainian Council of Science Editors and Educating Regional Journal Editors.	30
REVIEW	34
<i>Nataliya Vynograd</i> COVID-2019 pandemic: Epidemiological aspects.	34
<i>Sandor Szabo</i> COVID-19: New disease and chaos with panic, associated with stress.	41
<i>Valentyna Chopyak</i> The COVID-2019 pandemic: Immunological aspects	63
<i>Yaroslav Shparyk</i> Between Scylla and Charybdis: COVID-19 and Cancer (Literature Review).	70
<i>Yulian Mytsyk</i> 2019-nCoV pandemic: Impact on reproductive health	81
<i>Oksana Sulaieva, Oleksii Seleznov, Dmytro Shapochka, Roman Ponomarchuk, Oleksandr Stakhovsky, Natalia Stefiniv</i> Molecular subtypes of muscular invasive bladder cancer	85
ORIGINAL RESEARCH: BASIC SCIENCES	94
<i>Nazariy Souchelnytskyi, Andriy Kost, Serhiy Souchelnytskyi</i> Cell-based diagnostic of bronchial carcinoma: Case study of a diagnostic value of tests of circulating tumor cells and organoid culture	94
<i>Nadiia Lekhniuk, Solomiia Mykytiuk, Roksolana Konechna, Roksolana Shykula, Olena Korniychuk, Yulian Konechnyi</i> Comparative analysis of antimicrobial and fungicidal activity of commonly available hand sanitizers and antibacterial wet wipes on Ukrainian market.	100
CLINICAL CASES	111
<i>Akbar Mahmood, Ali Lawati</i> Renal Oncocytoma Management in advance renal failure	111
<i>Uliana Pidvalna, Dmytro Beshley, Lesya Matyshuk-Vatseba, Vitaliy Averchuk, Liubomyr Kulyk</i> Anatomy of aortic dissection in the patient with Marfan syndrome who underwent surgery: A case report.	116
CURRENT NEWS	125
<i>Oleksandr Kitsera</i> Yuriy Lypa as a Doctor and Citizen (Dedicated to 120th Anniversary)	125

BRIEF COMMUNICATIONS	137
<i>Barbara Belka, Iryna Muzyka, Taras Gutor, Oksana Zayachkivska</i> Comparable characteristics of biologically driven eating behavior in different ethnic groups of medical students	137
CLINICAL PRACTICE GUIDELINES AND RECOMMENDATIONS	144
<i>Olga Golubovska</i> <i>Primum non nocere</i> Ministry of Health of Ukraine Protocol "Providing Health Care for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment" aimed to combat COVID-19 (edition № 852 from April 10, 2020)	144
<i>Natalia Matolinets, Oleg Samchuk</i> Cardiopulmonary resuscitation and intensive care in patients with coronavirus disease (clinical cases).	160
BOOK REVIEW	181
<i>Volodymyr Kovalenko</i> Systemic lupus erythematosus: diagnostic, treatment, prevention / V. V. Chopyak, Ja. F. Tolstyak, K. E. Ishejkin, O. V. Synenkyi, I. G. Hajduchok ; – Lviv: ZUKC, 2019. – 270 s.	181
<i>Tatiana Zaporozhets</i> Physiology, including the physiology of the masticatory apparatus. Part 2: The textbook for practical classes and independent work of students (masters) of the Faculty of Dentistry / [LYu Bezpalko, IE Dzis, IM Kovalchuk, NI Kupinyak, OI Мельник, MYa Savytska, YaO Pogoretska, NV Sukhodolska, YuV Fedorenko] // edited by OS Zayachkivska. - Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 2020. - 188p .: 108 ill.	184
<i>Ivan Gout</i> Borys Bilynsky. Atypical Oncology. Textbook for physicians / Borys Bilynsky ; by edition Yaroslav Shparyk. – Lviv, Afisha, 2020. – 386 p..	186
CHRONICLE	187
<i>Yaryna Pohoretska, Khrystyna Dzhyoeva</i> Science and gender equality	187
ANNIVERSARIES	188
<i>Lesya Kobylinska</i> Life devoted to science (on the occasion of Prof. Rostyslav Stoika’s anniversary).	188
PUBLICATION ETHICS AND PUBLICATION MALPRACTICE STATEMENT (Ukrainian)	193
PUBLICATION ETHICS AND PUBLICATION MALPRACTICE STATEMENT (English).	197
AUTHOR GUIDELINES (Ukrainian).	200
AUTHOR GUIDELINES (English)	215

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.01

Для листування:

Вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010,
E-пошта: ozayachkivska@gmail.com

Стаття надійшла: 12.04.2020

Прийнята до друку: 14.04.2020

Опублікована онлайн: 15.04.2020



© Оксана Заячківська,
2020

ORCID ID

Oksana Zayachkivska
<https://orcid.org/0000-0002-4309-2473>

Конфлікт інтересів: Автор декларує,
що немає конфлікту інтересів.

Праці Наукового Товариства ім. Шеченка. Медичні науки: погляд журналу на пандемію COVID-19

Оксана Заячківська

*Львівський національний медичний університет імені
Данила Галицького, м. Львів, Україна*

Ключові слова: вірусні інфекції, громадське здоров'я,
COVID-19, НТШ.

Вже 4 місяці весь світ живе у час, який увійшов в історію людства як пандемія нової важкої респіраторної хвороби, що називають коронавірусною хворобою з аббревіатурою COVID-19. З'явившись уперше в Китаї в районі Ухань у 2019 році та розвиваючись шаленими темпами, COVID-19 у березні виявили в Україні і ще 110 країнах світу. 11 березня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) офіційно визнала пандемію COVID-19 і зазначила про необхідність і пріоритетність введення карантинних заходів. Глобальне розповсюдження інфекції, яка поширюється новим коронавірусом 2 (SARS-CoV-2), стало першочерговим викликом для забезпечення життя та здоров'я на планеті. На 12 квітня кількість випадків COVID-19 у світі перевищує 1 800 000 і більше 110 000 смертельних (рис.1). Людство зіткнулось з пандемією COVID-19, про яку раніше ніхто не знав, а темпи її стрімкого поширення та характер перебігу було важко прогнозувати.

Медики світу й науковці згуртовуються та кооперуються у боротьбі з великим лихом, що захопило Старий і Новий Світ, бо людські, соціальні та економічні втрати вже порівнюють з Другою світовою війною. У кожній сфері буття цивілізованого суспільства настало розуміння важливості запобігання поширення пандемії COVID-19 та усвідом-

лення критичності можливих первинних і віддалених наслідків захворювання [1, 2]. Важливим моментом стало розуміння відповідальності та серйозна необхідність інтенсифікації міждисциплінарних наукових досліджень знань щодо розуміння патогенезу COVID-19, пошуку нових діагностичних інструментів і профілактично-лікувальних стратегій, які б допомогли подолати недугу.

Синергія дій ВООЗ, урядовців, лідерів та експертів зі всіх сфер буття та життя суспільства сьогодні спрямована на єдину мету – переривання ланцюга поширення COVID-19 і подолання неспроможності протидіяти SARS-CoV-2.

Найстаріший український медичний журнал «Праці Наукового Товариства імені Шевченка. Медичні науки» не може залишитись осторонь у добу пандемії COVID-19. Наш заклик обговорити у Всесвітній день здоров'я таку суспільно значущу і критичну проблему у форматі онлайн вебінару «Пандемія COVID-2019. Редакційна політика журналів у сучасному науковому просторі та роль асоціацій редакторів» (модератор Олена Зімба) відгукнулись майже 100 учасників, серед яких були не лише члени редакційної колегії, а й представники численних українських інституцій і закордону (Університету Чикаго (США) – Василь Лон-

The Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences: Journal's Look on COVID-19 Time

Oksana Zayachkivska

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Keywords: Viral infections, public health, COVID-19.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.01

For correspondence:

Pekarska st, 69, Lviv, Ukraine, 79010
E-пошта: ozayachkivska@gmail.com

Received: Apr, 12, 2020

Accepted: Apr, 14, 2020

Published online: Apr, 15, 2020



© Oksana Zayachkivska,
2020

ORCID ID

Oksana Zayachkivska
<https://orcid.org/0000-0002-4309-2473>

Disclosures. Author states that there is no conflict of interest

Cite this article as: Zayachkivska O. The Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences: Journal's Look on COVID-19 Time. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci 2020;59(1):10-13. <https://doi.org/10.25040/ntsh2020.01.01>

In the course of four short months, the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) has entered the annals of human history as a pandemic. After its initial identification in the Wuhan region of China in December 2019, it rapidly spread across the globe and by March 2020 had been detected in Ukraine and 110 other countries. On March 11, 2020, the World Health Organization (WHO) officially declared the spread of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) to have reached pandemic levels which constituted an emergency requiring implementation of quarantine measures. The continuing community spread of this originally zoonotic infection is now the most formidable and urgent challenge to the physical, psychological and economic health of humanity. The world did not anticipate the outbreak and rapid spread of COVID-19. By April, 12, 2020 some 1,800,000 persons have been infected and 110,000 have died.

Physicians and scientists around the globe are joining forces in the battle against a formidable foe that has already inflicted human, social, and economic losses not seen since World War II. Given the absence of any effective evidence-based treatments, there is a consensus that prevention is of primary importance as we strive to develop an under-

standing of the short- and long-term consequences of the disease [1, 2]. There has also been landmark recognition that inter-disciplinary scientific research into the pathogenesis and resulting pathophysiology of COVID-19 is critical to the development of improved diagnostic approaches and potentially preventive measures such as immunization, that could help us vanquish the disease.

Today, synergistic efforts by the WHO, politicians, leaders, and experts from all spheres of the society life are directed at one common goal – halting the spread of COVID-19 and finding effective measures to counteract the effects of the responsible virus, SARS-CoV-2.

The oldest Ukrainian medical journal Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences (Праці Наукового Товариства імені Шевченка. Медичні науки) cannot remain indifferent to the COVID-19 pandemic. An invitation to join a discussion of critically relevant issues in an online webinar "COVID-19 Pandemic. Journal Editorial Policies in the Modern Scientific Space and the Role of Editor Associations" on World Health Day 2020, to be moderated by Olena Zimba, MD, PhD via ZOOM (due to quarantine measures) was answered by almost 100 participants, including members

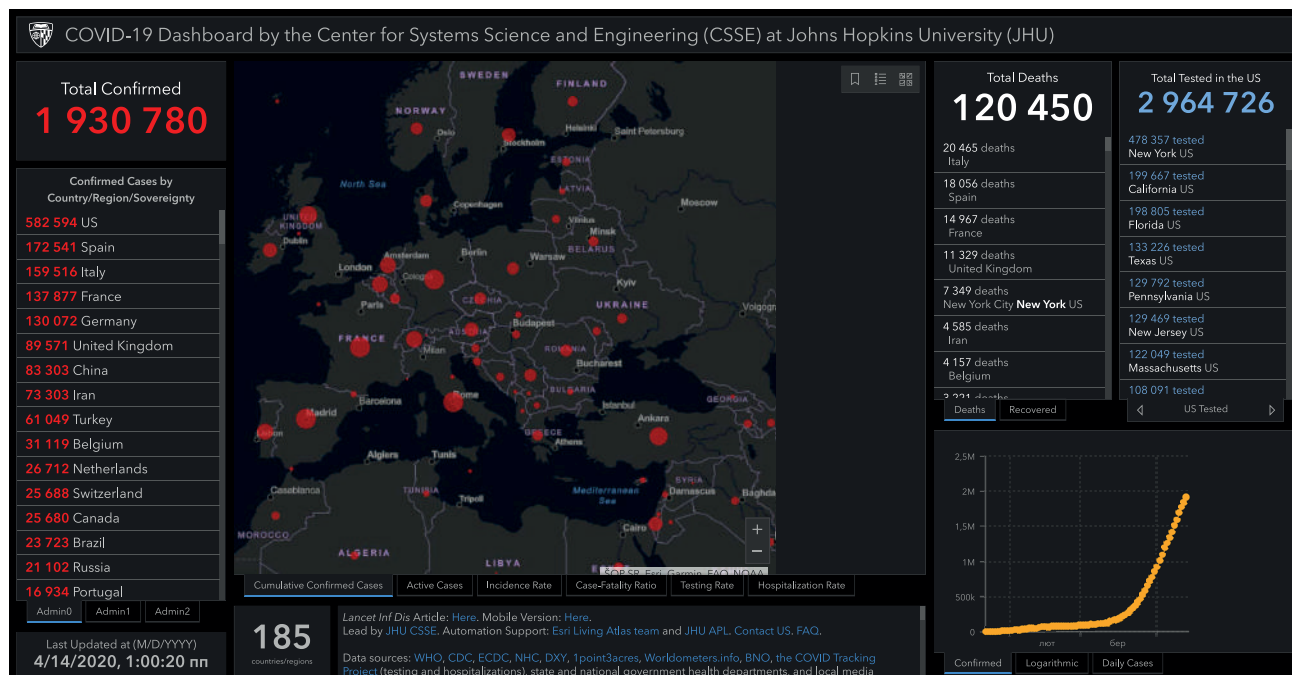


Рисунок 1. Інформація про поширення COVID-19 пандемії у світі та Україні за даними Університету Джона Гопкінса (Меріленд, США) [3]

чина, Університету Катару (Катар) – Сергій Сушельницький, Санофі-Авенсіс (Німеччина) – Андрій Черкас, Університет Бірмінгему (Великобританія) – Армен Гаспарян).

У сьогоднішньому номері представлено звіт про підсумки конференції та статті за виступами провідних експертів фахівців з питань епідеміології, імунології та інфекційних хвороб професорів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Наталії Виноград, Валентини Чоп'як. Проблемам і завданням редакційної політики, важливості кооперації медійних ресурсів у сучасному науковому просторі присвячена стаття Олени Зімби.

Ключовим аспектом у боротьбі з COVID-19 є необхідність поширення знань про недугу й особливості її перебігу у пацієнтів, які становлять групу ризику у прогнозах на виживання і які потрапляють у ситуацію, описану древньогрецькою метафорою «між Сциллою і Харибдою». Саме такий влучний термін використав наш автор, лідер з питань онкології та онкохіміотерапії Ярослав Шпарик, який у статті обговорює критичність і небезпеку поєднання раку і COVID-19. Питанням розробки стратегій

безпеки, організації превентивних і «на випередження» заходів для медичного персоналу, прогнозування ситуацій, що допоможуть зменшити людські втрати і забезпечать медичній громаді людську гідність присвячена публікація наукового колективу лабораторії мікробіології професора Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Олени Корнієнко.

Запрошуємо Вас до читання і публікацій рукописів, присвячених пріоритетній медичній і громадській темі пандемії COVID-19.

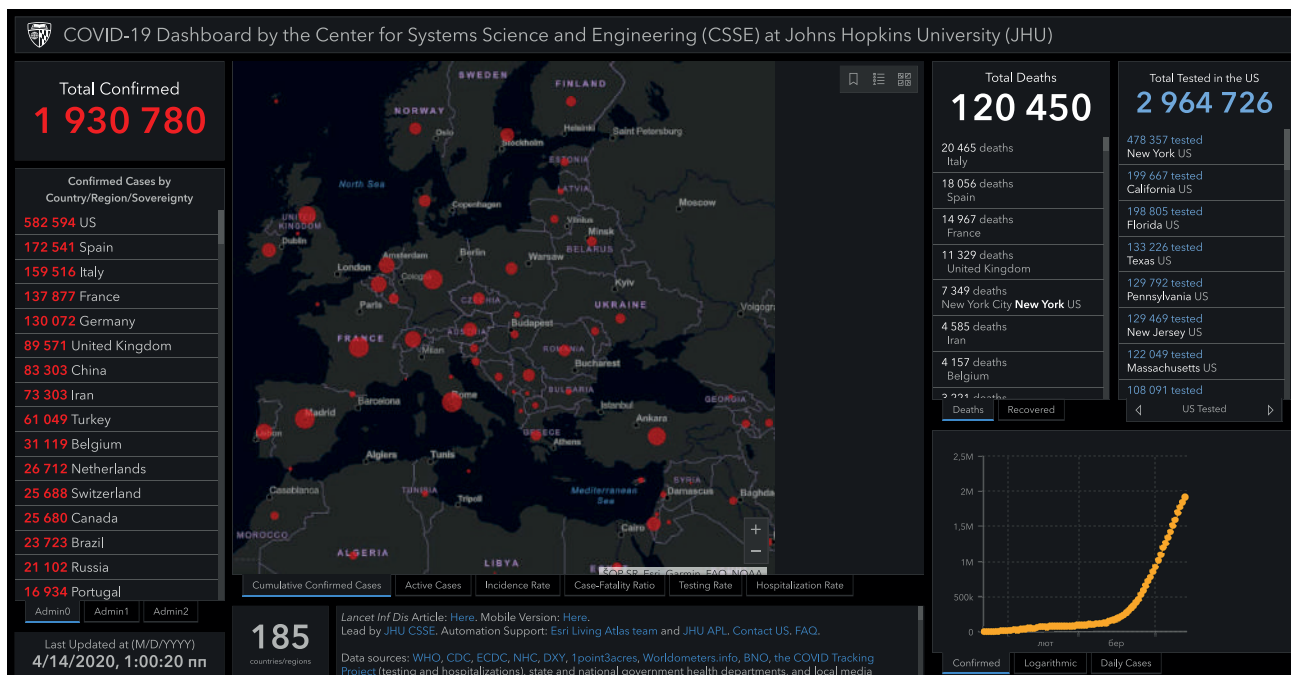


Figure 1. Information about COVID-19 pandemic spread in the World and Ukraine by the Johns Hopkins University (Maryland, USA) [3]

of the editorial board and representatives of numerous Ukrainian institutions.

Today's issue of the Proceedings of the Shevchenko Scientific Society; Medical Sciences provides a report of that conference, with presentations and articles by leading experts in epidemiology, immunology, and infectious diseases from Danylo Halytsky National Medical University in L'viv. These include professors Natalia Vynohrad, Valentyna Chopyak, Oleksandr Zinchuk. Olena Zimba discussed the editorial challenges presented by the current pandemic and underscored the importance of integration of and cooperation between various media platforms and organizations in the modern scientific space.

A key weapon in the battle with COVID-19 is the rapid dissemination of knowledge about the signs, symptoms and course of the disease in high risk patients who suddenly find themselves in the unenviable position of

having to choose "between Scylla and Charybdis" as described in ancient Greek mythology. This was the highly apposite term that one of our authors and a leader in the field of oncology and cancer chemotherapy Yarolsav Shparyk, adopted in his article on the critical danger posed by the comorbidity of cancer and COVID-19. Our other participant, the scientific team from the microbiology laboratory of Olena Korniyenko, professor at the Danylo Halytsky National Medical University in Lviv, addressed issues in the development of safety measures that would balance the risks to and preserve the dignity of the medical community while they strive to minimize the human toll of the virus.

We encourage you to submit additional materials germane to urgent clinical and public health needs posed by the COVID-19 pandemic.

Література / References

1. [https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(20\)30003-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(20)30003-3/fulltext)
2. <https://www.youtube.com/watch?v=KZONPd4MIoY>
3. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.02

Для листування:

Вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010,
E-пошта: tel.ulyana@gmail.com
stryiska333ira@gmail.com
zsorochynska@ukr.net

Стаття надійшла: 11.04.2020

Прийнята до друку: 12.04.2020

Опублікована онлайн: 15.04.2020



© Уляна Телішевська,
Ірина Стрийська,
Зоряна Сорочинська,
2020

ORCID IDs

Ulyana Telishevska
<https://orcid.org/0000-0003-4395-160X>
Iryna Stryiska
<https://orcid.org/0000-0001-7262-358X>
Zoriana Sorochynska
<https://orcid.org/0000-0002-6544-4142>

Конфлікт інтересів: Автори декларують, що немає конфлікту інтересів.

Особистий внесок авторів:

Всі автори в рівній мірі брали участь у підготовці цього огляду. Всі автори прочитали та затвердили остаточний варіант рукопису.

Фінансування. Підготовка цього огляду не потребувала фінансування.

УДК 616.988:578.834]-036.21:050.4

Конференція Лікарської комісії Наукового Товариства імені Шевченка у Львові «Пандемія COVID-19. Редакційна політика журналів у сучасному науковому просторі та роль асоціацій редакторів», 7 квітня 2020 р.

Уляна Телішевська¹, Ірина Стрийська²,
Зоряна Сорочинська³

¹ Кафедра ортопедичної стоматології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

² Кафедра нормальної фізіології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

³ Львівський обласний клінічний діагностичний центр, Львів, Україна

7 квітня 2020 року відбувся вебінар, який складався з двох частин, на тему «Пандемія COVID-19 (перша частина). Редакційна політика журналів у сучасному науковому просторі та роль асоціацій редакторів (друга частина)». Подія відбувалася за ініціативи редколегії журналу «Праці Наукового товариства імені Шевченка: Медичні науки» (співorganizатори: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,

Наукове товариство імені Шевченка, Західний науковий центр НАН України та МОН України).

У вебінарі взяло участь близько 100 осіб, представники зі Львова, Одеси, Дрогобича, Івано-Франківська, а також з інших країн, з Німеччини, Катару, США, Великобританії. Вебінар відбувався через платформу Zoom, модератором події була Олена Зімба, доцент кафедри внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, учасники мали змогу прослухати цікаві наукові доповіді від провідних епідеміологів, імунологів та інфекціоністів та задати запитання лекторам.

Серед спікерів першої частини вебінару, завідувач кафедри епідеміології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького професор Наталія Виноград, яка висвітлила епідеміологічні аспекти пандемії COVID-19, завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького професор Валентина Чоп'як з доповіддю про імунологічні особливості при пандемії COVID-19, завідувач кафедри інфекційних хвороб, професор Олександр Зінчук з висвітленням клінічних проявів, особливостей діагностики та лікування COVID-19.

Серед спікерів другої частини вебінару член Всесвітньої асоціації медичних редакторів, професор Університету Бірмінгема (Великобританія) Армен Гаспарян, який висвітлював вимоги до журналів, що індексуються в міжнародних наукометричних базах та роль Асоціації наукових редакторів в своїй першій доповіді та описував стандарти рецензування наукових статей у другій доповіді. Ця частина вебінару була агломовною.

UDC 616.988:578.834]-036.21:050.4

The Shevchenko Scientific Society Medical Commission Conference: "COVID-19. Editorial Policy of Journals in the Modern Scientific Space and the Role of Editors' Associations", Apr, 7, 2020, Lviv, Ukraine

Ulyana Telishevskaya¹, Iryna Stryiska², Zoriana Sorochnytska³

¹ *Prosthetic Dentistry Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*

² *Physiology Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*

³ *Lviv regional clinical centre, Lviv, Ukraine*

The 2020 Conference of the Shevchenko Scientific Society Medical Commission: "COVID-19 Pandemic. Editorial Policy of Journals in the Modern Scientific Space and the Role of Editors' Associations" was held in the form of a webinar on April 7, 2020. The event was initiated by the journal "Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences" (co-organizers: Danylo Halytsky Lviv National Medical University, the Shevchenko Scientific Society and Western Scientific Center of the National Academy of Sciences of Ukraine and the Ministry of Education and Science of Ukraine).

The conference focused on the urgent need to develop a strategy of preventing COVID-19 pandemic and roles of scientific community members in the global efforts to improve scientific writing and editing. The webinar was attended by about 100 participants from Lviv, Odesa, Drohobych, Ivano-Frankivsk, as well as from other countries - Qatar, the USA, and the UK. The webinar was held using Zoom platform, participants were able to listen to interesting scientific reports from leading epidemiologists, immunologists and infectious disease specialists and ask questions.

Leading professors of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine (DHLNMU) were the speakers of the first part of the webinar dedicated to COVID-19. Natalya Vynograd (Chair of the Epidemiology Department) covered the epidemiological aspects of the COVID-19 pandemic, Valentyna Chopyak (Chair of the Clinical Immunology and Allergology Department) made a report on immunological features of the COVID-19 pandemic, Olexandr Zinchuk (Chair of the Infectious Diseases Department) was covering clinical manifestations, features of COVID-19 diagnosis and treatment.

Among speakers of the second part of the webinar were Armen Gasparyan, MD, PhD, FESC, member of the World Association of Medical Editors, Associate Professor of Medicine of the University of Birmingham (UK). He spoke of the requirements for journals indexed in the international scientific databases and the role of Scientific Editors' Associations in his first lecture and described standards of scientific article peer review in his second lecture. This part of the webinar was held in English.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.02

For correspondence:

45, Vasylykivska street, Kyiv, Ukraine, 03022
E-nowra: tel.ulyana@gmail.com
stryiska333ira@gmail.com
zsorochynska@ukr.net

Received: Apr, 11, 2020

Accepted: Apr, 12, 2020

Published online: Apr, 15, 2020



© Ulyana Telishevskaya,
Iryna Stryiska,
Zoriana Sorochnytska,
2020

ORCID IDs

Ulyana Telishevskaya
<https://orcid.org/0000-0003-4395-160X>
Iryna Stryiska
<https://orcid.org/0000-0001-7262-358X>
Zoriana Sorochnytska
<https://orcid.org/0000-0002-6544-4142>

Disclosures. Authors state that there is no conflict of interest

Author Contributions:

All authors were equally involved in the preparation of this review. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Funding. This review did not require funding.

Після завершення доповідей, до активної дискусії щодо перспектив створення Регіональної асоціації наукових редакторів приєдналися Валентина Чоп'як, завідувач кафедри нормальної фізіології, головний редактор журналу "Праці Наукового товариства імені Шевченка: Медичні науки" професор Оксана Заячківська, Армен Гаспарян та голова Наукового товариства імені Шевченка, академік НАН України Роман Кушнір.

За результатами проведеної конференції, можна зробити висновки, що обрані теми є надзвичайно актуальними для сучасного наукового світу. Усі обговорені аспекти потребують впровадження в щоденну практику як лікарів клініцистів, так і науковців.

Ключові слова: Праці Наукового Товариства ім. Шевченка, лікарська комісія, COVID-19, вебінар, редакційна політика журналу, асоціації наукових редакторів.

7 квітня 2020 року відбувся вебінар, який складався з двох частин, на тему «Пандемія COVID-19 (перша частина). Редакційна політика журналів у сучасному науковому просторі та роль асоціацій редакторів (друга частина)». Подія відбувалася за підтримки Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Наукового товариства імені Шевченка, Західного наукового центру НАН України та Лікарської комісії Наукового товариства імені Шевченка.

У вебінарі взяло участь близько 100 осіб, представники зі Львова, Одеси, Дрогобича, Івано-Франківська, а також з інших країн, з Катару, США, Великобританії. Вебінар відбувався через платформу Zoom, модератором події була Олена Олександрівна Зімба, доцент кафедри внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, учасники мали змогу прослухати цікаві наукові доповіді від провідних епідеміологів, імунологів та інфекціоністів та задати запитання лекторам.

Серед спікерів першої частини вебінару, завідувач кафедри епідеміології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького професор Наталія Олексіївна Виноград, яка висвітлила епідеміологічні аспекти пандемії COVID-19, завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького професор Валентина Володимирівна Чоп'як з доповіддю про імунологічні особливості при пандемії COVID-19, завідувач кафедри інфекційних хвороб, професор Олександр Миколайович Зінчук з висвітленням клінічних проявів, особливостей діагностики та лікування COVID-19.

Серед спікерів другої частини вебінару член Всесвітньої асоціації медичних редакторів, професор Університету Бірмінгема (Великобританія) Армен Юрійович Гаспарян, який висвітлював вимоги до журналів, що індексуються в міжнародних наукометричних базах та роль Асоціації наукових редакторів в своїй першій доповіді та описував стандарти рецензування наукових статей у другій доповіді. Ця частина вебінару була агломовною.

Після завершення доповідей, до активної дискусії щодо перспектив створення Регіональної асоціації наукових редакторів приєдналися Валентина Володимирівна Чоп'як, завідувач кафедри нормальної фізіології, головний редактор журналу "Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences" професор Оксана Станіславівна Заячківська, Армен Юрійович Гаспарян та голова Наукового товариства імені Шевченка, академік НАН України Роман Михайлович Кушнір.

Метою доповіді професора Наталії Олексіївни Виноград було співставлення епідеміологічно важливих маркерів розвитку пандемії COVID-19 та оцінювання різнопланових тактик реагування на пандемію у різних регіонах ВООЗ.

Професор зазначила, що швидкому поширенню нового коронавірусу SARS-Cov-2 сприяли процеси глобалізації, відтермінування визнання ВООЗ цього захворювання подією, що має міжнародне значення; недотримання обмежень на різні види переміщень населення і товарів з уражених регіонів та до них. Наголосила на важливості таких епідеміологічних параметрів, як активні випадки (їх 5%) та зростання частки померлих серед закритих

After the speeches, Valentyna Chopyak, Oksana Zayachkivska (Professor, Chair of the Normal Physiology Department, Editor-in-Chief of the "Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences" journal), Armen Gasparyan and Roman Kushnir (Academician of National Academy of Sciences of Ukraine, Chairman of the Shevchenko Scientific Society) joined the active discussion concerning the establishment of the regional Scientific Editors' Association.

Summarizing the conference, one can conclude that the selected topics are extremely relevant to the modern scientific world. The discussed aspects need to be implemented into daily practice by both scientists and practitioners.

Keywords: The Shevchenko Scientific Society, Medical Commission, COVID-19, webinar, journals' editorial policy, Scientific Editors' Associations.

Cite this article as: Telishevska U, Stryiska I, Sorochynska Z. The 2020 The Shevchenko Scientific Society Medical Commission conference: "COVID-2019. Editorial policy of journals in the modern scientific space and the role of editors' associations" , apr, 7, 2020, Lviv, Ukraine. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci 2020;59(1):14-29. <https://doi.org/10.25040/ntsh2020.01.02>

The 2020 Conference of the Shevchenko Scientific Society Medical Commission: "COVID-19. Editorial Policy of Journals in the Modern Scientific Space and the Role of Editors' Associations" was held in the form of a webinar on April 7, 2020. The event was supported by Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine), the Shevchenko Scientific Society, the Western Scientific Center of the National Academy of Sciences of Ukraine and the Ministry of Education and Science of Ukraine.

About 100 people attended the webinar, including representatives from Lviv, Odesa, Drohobych, Ivano-Frankivsk, as well as from other countries - Qatar, the USA, and the UK. The webinar was held using Zoom platform (due to quarantine measures) and moderated by Olena Zimba, associate professor of the Internal Medicine Department №2 of Danylo Halytsky Lviv National Medical University. Participants were able to listen to interesting scientific reports from leading epidemiologists, immunologists and infectious disease specialists and ask questions on the lectures' topics.

Leading professors of Danylo Halytsky Lviv National Medical University presented their speeches during the first part of the webinar dedicated to COVID-19. Professor Natalya Vynograd, Chair of the Epidemiology Department, covered epidemiological aspects of COVID-19 pandemic, professor Valentyna Chopyak, Chair of the Clinical Immunology

and Allergology Department, made a report on immunological peculiarities of COVID-19 pandemic, professor Oleksandr Zinchuk, Chair of the Department of Infectious Diseases, talked about clinical manifestations, peculiarities of COVID-19 diagnostics and treatment.

Among speakers of the second part of the webinar was Armen Yuri Gasparyan, MD, PhD, FESC, member of the World Association of Medical Editors, Associate Professor of Medicine of the University of Birmingham (UK). He reported the requirements for journals, indexed in the international scientific databases and the role of Scientific Editors' Associations in his first lecture and described standards of scientific article peer reviews in his second lecture. This part of the webinar was held in English.

These lectures were proceeded by questions from the webinar participants of the webinar and an active discussion about the prospects of creation of the Ukrainian or Eastern European Editors' Association.

Professor Natalya Vynograd's report was aimed at comparing epidemiologically important markers of the pandemic course, evaluating different response tactics in the event dynamics in different WHO regions.

The rapid spread of the new coronavirus SARS-Cov-2 has been facilitated by the globalization processes and the WHO's delay in declaring

випадків (до 21%), які дають підстави для проведення прогнозів та модифікації системи реагування. Великою проблемою є відсутність єдиної достовірної тест-системи, оскільки, це РНК-вмісний вірус, який схильний до значних мутацій, особливо у різних популяціях. Досвід попередніх епідемій Європи, сформульований наступним чином "Біжи якнайшвидше, біжи якнайдалі і повертайся якомога пізніше", на жаль, не є дієвим в умовах сьогоденної пандемії, оскільки, немає куди тікати. Ситуація повинна бути відпрацьована на тій території, на якій знаходишся. Для цього уряди держав повинні сконцентрувати всю увагу на обранні правильної тактики протиепідемічного захисту, на забезпеченні та збереженні медиків для збереження людських життів. Також, закликала не плутати грип та COVID-19, оскільки реагування на грип і на коронавірус є абсолютно різним. Статистика по захворюванню на грип проводиться за рік, а COVID-19 є респіраторною інфекцією, яка уражує велику кількість людей всієї планети зараз.

Наступним спікером виступила професор Валентина Володимирівна Чоп'як, яка акцентувала на тому, що наша імунна система, в даній ситуації, змушена приймати складний виклик від коронавірусу, який змушував і уражує зараз населення всієї планети. Це РНК вірус, який набув певний шиповий тример S, який активно взаємодіє з рецепторами до ангіотензинперетворюючого ферменту, що знаходяться у всіх клітинах людського організму. Відомо 4 серологічних штами цього вірусу, він відноситься до групи Бета, крім того, відомо ще 4 лінії (A, B, C, D), які свідчать про високу мутагенність та поліпотентність коронавірусів.

Для того, щоб зупинити збудника, імунна система повинна відреагувати своїм вродженим та набутим імунітетом. Щоб забезпечити активацію природжених клітин імунної системи і спровокувати групи інтерферонів, цитокінів та інших прозапальних факторів цитокинового характеру, які, в свою чергу, стануть на оборону нашого природного імунітету щодо даного збудника, активно включаються різні групи рецепторів. ДНК рецептори зустрічаються з даним збудником на рівні мембран та цитоплазми. В природженому імунітеті, до протівірусного захисту активно включається система комплементу, система дефенсинів і система холіцинів, особливо для бактерій, які вторин-

но приєднуються вже при розвитку пневмонії. Ці фактори, на жаль, не дуже скоординовано та чітко працюють при середньоважкому та важкому перебігу хвороби. Вироблення інтерфероніндукуючого фактору є маркером важкого варіанту перебігу цієї інфекції.

На вірусний виклик відповідає і адаптивний імунітет, працюють Т-залежні клітини, особливо цитотоксичні лімфоцити, які забезпечують специфічний клінінг та активацію проти вірусу, основна їх концентрація є у легенях. В-лімфоцити активно взаємодіють з S-шипом. Зараз виявлено більше 20 видів моноклональних антитіл до різних видів білків, які сконцентровані на поверхні самого вірусу і всередині вірусу, дуже потужним є моноклональне антитіло 336, яке працює з рецептором ангіотензинперетворюючого ферменту. Це, в перспективі, може складати серйозну терапевтичну допомогу, оскільки, блокуючи цей рецептор, вірус не зможе входити в клітини-мішені.

Валентина Володимирівна зазначила, що 85% популяції дають адекватну імунну відповідь, з них 30% є носіями, що не дають клініки, але створюють високу поширеність, а 55% хворіють на легкі форми. Проте, 15% популяції, що захворіли на важку та середньоважку форми COVID-19, особливо некеровані варіанти перебігу, створюють дуже серйозні виклики для клініцистів, фахівців з епідеміології, імунології, вірусології, молекулярних генетиків та інших. При середньоважкій формі перебігу, переважно є прояви пневмонії, міокардити і серйозні ушкодження нервової системи. З огляду імунної системи, спочатку є прояви дефіциту (в загальному аналізі крові падає кількість лімфоцитів), а приблизно на 2 тиждень іде активна її мобілізація з можливим приєднанням бактеріальної інфекції, яка, власне, ушкоджує нижні відділи дихальних шляхів, викликаючи пневмонії. Така пневмонія може набувати не тільки вірусно-бактеріальний, але й аутоімунний характер. Можливий варіант, коли в перші дні імунна система активується, але потім настає глибокий імунодефіцит з гіперімунною відповіддю та включенням потужних запальних процесів. Тут, клінічно виявляють панцитопенічний ефект, наростання ферритину, включення системи коагуляції з виявленням димерів, тяжку лімфопенію і входження в дистрес-синдром. Таких пацієнтів переводять на апарати штучного дихання, але високого

the coronavirus outbreak a Global Public Health Emergency; non-compliance with restrictions on tourist and other migration processes from/to affected regions. Early infection with the virus as a new pathogenic biological agent with a high epidemic potential has contributed to significant advances in the study of COVID-19 epidemiological and clinical peculiarities, choices of treatment tactics and anti-epidemic measures.

Professor emphasized the importance of epidemiological parameters such as active cases (5%) and the increase in the proportion of deaths in closed cases (up to 21%), which gave grounds for predicting and modifying the response system. A major problem is the lack of a single reliable test system since it is an RNA-containing virus that is prone to significant mutations, especially in different populations.

Unfortunately, the experience of previous European epidemics which can be formulated as follows: "Run as fast as possible, run as soon as possible and come back as soon as possible" is not effective in today's pandemic, because there is nowhere to run. The situation must be addressed locally. Therefore, governments must focus their attention on choosing the right anti-epidemic tactics, on supplying and preserving medical staff to save lives. She also called to refrain from mixing concepts of flu and COVID-19, because the human response to flu and coronavirus is completely different. Influenza statistics are released annually, and COVID-19 is a respiratory infection that affects many people across the globe now.

The next speaker Valentyna Chopyak emphasized that our immune system, in this situation, is forced to take on a complex challenge from the coronavirus, which mutated and hurts the world's population. It is an RNA virus that has acquired a specific spiked trimer S that actively interacts with receptors for the angiotensin-converting enzyme found in all cells of the human body. There are 4 serological strains of this virus; it belongs to the Beta group and has 4 more lines (A, B, C, D), which indicates high mutagenicity and polypotency of coronaviruses.

To stop the pathogen, the immune system must respond with its innate and acquired immunity. To activate innate cells of the immune system and groups of interferons, cytokines, and other pro-inflammatory cytokine factors, that will then defend our natural immunity against this pathogen, various groups of receptors are actively involved. DNA receptors meet this pathogen at the level of membranes and cytoplasm. In the innate immunity, the complement, defensin and colicin systems are actively involved in antiviral protection, especially against bacteria that join the development of pneumonia. These factors, unfortunately, are not very coordinated and do not work clearly in the medium and severe course of the disease. The production of the interferon-inducing factor is a marker of a severe course of this infection.

Adaptive immunity also responds to the viral challenge. T-dependent cells, especially cytotoxic lymphocytes, provide specific killing and activation against the virus while being mainly concentrated in the lungs. B-lymphocytes actively interact with the S-spike. Currently, more than 20 types of monoclonal antibodies to various types of proteins have been detected, which concentrate on the virus surface and inside it. A very powerful monoclonal antibody 336 works with the angiotensin-converting enzyme receptor. In the long run, this can be a serious therapeutic benefit because by blocking this receptor, the virus will not be able to enter target cells.

Valentyna Chopyak noted that 85% of the population gives an adequate immune response. 30% of them are carriers with no clinical manifestations, and 55% suffer from mild forms of the disease. However, 15% of the population with a severe and moderate course of COVID-19, especially uncontrolled cases, pose very serious challenges for clinicians, epidemiologists, immunologists, virologists, molecular geneticists, and others. Mainly the moderate course of COVID-19 is manifested in pneumonia, myocarditis, and serious damage to the nervous system. Such pneumonia can become not just viral-bacterial but also autoimmune. In some cases, the immune system is activated in the first days but then a deep immunodeficiency with a hyperimmune response appears and powerful inflammatory

ефекту від штучної вентиляції легень не відмічають, про це повідомляють у США, Франції та Італії. В такій ситуації використовують моноклональні антитіла, інгібітори інтерлейкіну 6 (Tocilizumab), гіперактивну імунну плазму. Доказових досліджень про високу їх ефективність поки немає, результат коливається від 27% до 35% ефекту від такої потужної імунomodуючої терапії у цих 15% хворих.

На завершення своєї доповіді, професор наголосила на основному епідемічному правилі карантину - необхідності якомога меншого навантаження на імунну систему, щоб вона могла більш чітко відповісти на контакт з цим збудником.

Професор Олександр Миколайович Зінчук зосередив свою увагу на клінічних аспектах COVID-19. Інкубаційний період, в середньому, 5 днів (може бути від 2 до 14 діб). Є дані, що в половині випадків інфекційний процес відбувається в інанарантній (безсимптомний) формі. Це означає, що вірус в організмі активний, є синтез імуноглобулінів М і потім G, але симптоматики немає.

Основними симптомами, при інших формах є підвищення температури тіла, ломота, міальгія, біль голови, кашель. Опорний симптом - це зниження відчуття смаку і запаху у пацієнта. Кашель нагадує коклюш в дорослих, з'являється біль в грудній клітці, пацієнти скаржаться, що їм навіть важко дихати. Нажаль, далеко не завжди ураження, які ми можемо бачити на рентгенограмі чи МРТ відображають ступінь гіпоксії. Треба дивитися на загальний стан хворого, на частоту дихання і на оксигенацію, обов'язково користуватися пульсоксиметром. Якщо рівень оксигенації знижується (менше 93%) і цей стан неможливо корегувати за допомогою кисневої маски, то таких пацієнтів переводять на штучну вентиляцію легень, оскільки виникають глибокі ураження легень з розвитком дистрес-синдрому. При цьому відбувається перехід рідкої частини крові з капілярів в просвіт альвеол, це, так звана, геморагічна пневмонія і легень нагадує губку, яка просочена кров'ю. Таких хворих лікувати дуже важко.

Для лабораторних показників характерне підвищення ферритину і С-реактивного протеїну, зрушення співвідношення гранулоци-

тів до лімфоцитів і явища пневмонії. Потрібне лабораторне підтвердження ПЛР. Підвищення інтерлейкіну-6 до високих цифр є поганою прогностичною ознакою, яка може вказувати на можливе летальне завершення.

На початку епідемії країни госпіталізували важкі і середньоважкі форми. Але пріоритети змінилися, тяжкі форми іноді не госпіталізують, а лише тих, хто потребує реанімаційної допомоги та інтенсивної терапії. Адже, ліжкового фонду не вистачає, людство виявилось абсолютно не готовим до такого виклику.

Щодо лікування, то професор зазначив, що при легких формах це – дезінтоксикація та «Парацетамол» при підвищенні температури. При середньо-важкій формі підключають антипіретики та кисневу терапію. При інтенсивній терапії – це респіраторна підтримка. Для протівірусного лікування (на жаль, доказової бази немає) є рекомендації застосовувати «Гідроксихлорохін», «Ретинівір». У всіх випадках, за вимогами МОЗ, просять пацієнтів заповнювати інформовану згоду про те, що це новий препарат і що це клінічні дослідження.

Кожен з лекторів наголосив на тому, щоб не плутати такий респіраторний стан при COVID-19 з легкою формою грипу. Підступністю цього вірусу є те, що, навіть, до 30 днів після одужання, є подальше виявлення вірусу, він слабший, але створює моменти зараження оточуючих, включно з тими, які вже перехворів і має сформовану імунну відповідь.

Після завершення першої частини вебінару, учасники задали наступні запитання лекторам:
1. Сергій Сушельницький (Катар): "Чи є план аналізу українських варіантів COVID-19? Технології тестування досить розроблені та реальні. Потрібні тільки рішення про застосування. Що, на вашу думку потрібно (крім фінансів, звичайно)?"

Відповідь на запитання від професора Наталії Олексіївни Виноград: "Потрібно розпочати робити ізоляти і тоді можна буде говорити про сіквенс генома, про розуміння генотипів, які у нас циркулюють, адекватність праймерів, які ми використовуємо для верифікації діагнозу. Наразі вірусологічний моніторинг не організований."

processes switch on. The pancytopenic effect, increased ferritin, the involvement of a coagulation system with the detection of dimers, severe lymphopenia and the onset of distress-syndrome are clinically detected in these cases. Such patients are helped to breathe using artificial ventilation. However, the USA, France and Italy have not noted the high effect of artificial lung ventilation. Monoclonal antibodies, inhibitors of interleukin 6 (Tocilizumab), hyperactive immune plasma are usually used in such cases. There is no evidence of a high level of efficacy yet; the results range from 27% to 35% efficiency of such potent immunomodulatory therapy in these 15 % of patients.

In conclusion, professor Chopyak emphasized a basic epidemic rule of quarantine – to put as little pressure on the immune system as possible so that it could better respond to the contact with the pathogen.

Professor Oleksandr Zinchuk focused on the clinical aspects of COVID-19. On average, the incubation period lasts 5 days (sometimes 2 to 14 days). There is evidence that in as many as half of the cases, this disease occurs in an inapparent (asymptomatic) form. This means that the virus is active in the body, synthesis of immunoglobulins M and then G takes place, but there are no symptoms.

Main symptoms of other COVID-19 forms include fever, weakness, myalgia, headache, coughing. The underlying symptom is taste and smell deterioration. Coughing resembles whooping cough in adults; patients complain about chest pain and difficulty breathing. Unfortunately, lesions that we may observe on radiography or MRI scans, do not reflect the degree of hypoxia. Doctors have to assess a patient's overall condition, the respiratory rate and oxygenation using a pulse oximeter. If the level of oxygenation is reduced (less than 93%) and this condition cannot be corrected with an oxygen mask, then such patients are transferred to artificial lung ventilation due to deep lung lesions that develop into the distress syndrome. The transition of the liquid part of the blood from capillaries to alveoli, so-called haemorrhagic pneumonia, occurs. The lungs are like a sponge impregnated with blood. Such patients are difficult to treat.

Laboratory indicators include increased ferritin and C-reactive protein, a shift in the ratio of granulocytes to lymphocytes and pneumonia. Laboratory PCR confirmation is required. Increased interleukin-6 is a sign of possible lethality.

In many countries, patients with severe and moderate forms of COVID-19 were hospitalized at the beginning of the epidemic. But priorities changed, sometimes, severe forms are no longer hospitalized, only patients in need of intensive care are treated in the hospital. After all, the bed fund is not enough, and humanity was not ready for this challenge.

When it comes to treatment, the professor noted that in mild forms, detoxification and "Paracetamol" are prescribed in case of fever. In moderate forms, antipyretics and oxygen therapy are added. Respiratory support is required for severe forms of COVID-19. Concerning antiviral treatment (which, unfortunately, has no evidentiary base), there are recommendations to use "Hydroxychloroquine" and "Retinovir". As requested by the Ministry of Health of Ukraine, patients treated with these medicines are asked to fill in an informed consent acknowledging that a clinical trial and the use of a new drug.

Every speaker emphasized that one must not confuse the respiratory condition of COVID-19 and mild flu. This virus can be still found in the body even up to 30 days after recovery; it infects others, including those who have already had it and now have an immune response.

After the first part of the webinar, participants asked lecturers the following questions:

1. Serhiy Souchelnytskyi (Qatar): "Is there a plan for analysis of Ukrainian forms of COVID-19? Testing technologies are well developed and real. Only application decisions are needed. What do you think you need (except finance, of course)?"

Answered by professor Natalya Vynograd: "We need to start isolating and then we can talk about genome sequencing, understanding genotypes that are circulating, the adequacy of primers we use to verify the diagnosis. Virologic monitoring is not currently organized."

2. Олена Зімба (Львів): "В Австралії розпочали великі клінічні дослідження протикоронавірусного ефекту БЦЖ. У топ 10 країн з найбільшою захворюваністю і смертністю відсутня масова вакцинація БЦЖ і, навпаки, у країнах з найменшою захворюваністю і смертністю є масова вакцинація БЦЖ. Яке ваше ставлення до цього?"

Відповідь на запитання від професора Валентини Володимирівни Чоп'як: "Така версія зараз розглядається. Слов'янська популяція внаслідок систематичної вакцинації, ніби, менше схильна до COVID-19. Але, це поки лише версія, наукових підтверджень немає. Зараз є деякі роботи, які свідчать про перехресність реагування антитіл, але стверджувати, що ми маємо захист від коронавірусу тому, що ми вакциновані від туберкульозу не можемо, це лише роздуми і версія, яка потребує глибокого аналізу. Мої колеги, молекулярні генетики, зараз більш серйозно вивчають особливості геному різних популяцій. Вони мають свої певні припущення стосовно мутаційних відповідей імунної системи у слов'янської популяції. Канадські, французькі та польські генетики працюють над цим питанням разом з китайськими і японськими науковцями."

3. Сергій Сушельницький (Катар): "Може бути зв'язок між БЦЖ так COVID-19. Чи задіяні гліко-детекція вірусом в клітин, як сіалова кислота та гліко-профіль БЦЖ?"

Відповідь на запитання від професора Валентини Володимирівни Чоп'як: "Такі дослідження проводяться, але конкретних результатів ми не можемо поки сказати."

4. Уляна Телішевська (Львів): "Серед стоматологів Німеччини зараз рекомендованою є вакцинація "Превенар 13" (від пневмокока). Чи справді це може бути дієвим?"

Відповідь на запитання від професора Валентини Володимирівни Чоп'як: "Однозначно, може бути дієвим. Ми знаємо, що активація пневмококової інфекції можлива на тлі імунодефіциту, який розвивається у хворих з COVID-19. Тому, "Превенар 13" є ефективною вакциною від пневмокока."

5. Оксана Заячківська (Львів): "Чи доцільно пацієнтів, які одужали після легких і важких форм хвороби, обмежувати у контактах? Оскільки вони потенційно можуть контамінувати."

Відповідь на запитання від професора Наталії Олексіївни Виноград: "З точки зору епідеміології, дуже важливим є момент заразливості, який розтягується на період реконвалесценції. Є дані, що пацієнт продовжував виділяти збудника ще протягом 41 дня без жодних ознак захворювання. Тому, такий підхід повинен бути рекомендований кожній особі, у якої встановлено стан інфікованості, яка виписується зі стаціонарного лікування або, яка проходила амбулаторне лікування. Вона повинна дотримуватись надзвичайного режиму обмежень спілкування після перенесеного захворювання."

6. Запитання, поставлене у Google-формі, підчас реєстрації на вебінар: "Чи вважають спікери доцільним обмеження прогулянок у парках на час карантину?"

Відповідь на запитання від професора Наталії Олексіївни Виноград: "При цій респіраторній інфекції, утворюється біологічний аерозоль, тому, на жаль, соціальна дистанція не захистить, якщо збудник залишений навіть декілька днів тому. Відомі такі поняття, як вторинний аерозоль, його називають аерозоль "солдатського чобота", коли людина іде, піднімає пилуку і її вдихає. В даному варіанті, є абсолютно мудрим рішення щодо припинення будь-яких прогулянок, з огляду на резистентність і стабільність збудника у довкіллі. Також, є поняття суперрозповсюджувачів, до сьогодні ми не знаємо інфекційної дози. Цей параметр дозволяє сказати коли, де і за яких обставин людина буде заражена. Є частина людей, які інтенсивно виділяють збудника, подібно до Ебола, коли 3% спричинили виникнення 61% нових випадків. Достатньо мати невелику групу суперрозповсюджувачів, щоб отримати надзвичайно інтенсивний епідемічний процес. Тому, ніхто не повинен порушувати карантин. Парки також можуть бути контамінованими."

7. Олександр Зінчук (Львів): "Яка ваша думка, шановна Наталія Олексіївна, про повітряно-пиловий шлях у поширенні цієї хвороби?"

Відповідь на запитання від професора Наталії Олексіївни Виноград: "Ми маємо бути акуратними з пилом, всюди використовувати вологе прибирання з використанням дезінфектантів і не використовувати порохотяги. Збудник спричиняє утворення біологічних аерозолів, тому важливою є си-

2. Olena Zimba (Lviv): "Extensive clinical trials have started in Australia related to the anti-coronary effect of the BCG vaccine. Top 10 countries with the highest morbidity and mortality rate have no mass BCG vaccination and, conversely, in countries with the lowest morbidity and mortality rate, most people underwent BCG vaccination. What is your opinion on this?"

Answered by professor Valentyna Chopyak: "This version is under review now. The Slavic population, due to systematic vaccination, seems to be less prone to COVID-19. However, as of now, this is only a hypothesis, since there is no scientific confirmation. Today, some papers testify to cross-reacting antibodies, but to claim that we have protection against coronavirus because we are vaccinated against tuberculosis is just a reflection and a hypothesis that needs in-depth analysis. My colleagues, molecular geneticists, are now studying the genome of different populations more seriously. They have some assumptions about the mutational responses of the immune system in the Slavic population. Canadian, French and Polish geneticists are working on this issue with Chinese and Japanese scientists."

3. Serhiy Souchelnytskyi (Qatar): "There may be a link between the BCG and COVID-19. Are there glycol-detected viruses in cells, like sialic acid, and BCG?"

Answered by professor Valentyna Chopyak: "Such studies are being conducted, but we do not have any decisive results yet."

4. Ulyana Telishevskaya (Lviv): "Prevenar 13" vaccination (against pneumococcus) is now recommended among German dentists. Can it be effective?"

Answered by professor Valentyna Chopyak: "Definitely, it can be effective. We know that activation of pneumococcal infection is possible as the background of immunodeficiency that is developed in patients with COVID-19. Therefore, "Prevenar 13" is an effective pneumococcal vaccine."

5. Oksana Zayachkivska (Lviv): "Is it advisable to restrict patients who have recovered from mild and severe forms of COVID-19 in their contacts? Because they can potentially contaminate others?"

Answered by Professor Natalia Vynograd: "The moment of contagion, extending throughout convalescence is very important. There is evidence that the patient continued to secrete the pathogen for 41 days more without any sign of disease. Therefore, patients who have recovered from various forms of COVID-19 should adhere to the emergency regime of restrictions on communication."

6. A question from the Google-form: "Do speakers consider restricting parks to quarantine?"

Answered by Professor Natalya Vynograd: "A biological aerosol is formed with this respiratory infection, so, unfortunately, the social distancing will not protect people. There exists a concept of secondary aerosol, so-called the "soldier's boot aerosol" when a person picks up dust while walking and breathes it in. Also, there is the concept of super-distributors; to this day we do not know the infectious dose. It is enough to have a small group of super-distributors to get an extremely intense epidemic process. Therefore, no one should violate quarantine. Parks can also be contaminated."

7. Oleksandr Zinchuk (Lviv): "Natalya, what is your opinion on the air-dust path in the spread of this disease?"

Answered by Professor Natalya Vynograd: "We need to be careful with dust, always use damp cleaning with disinfectants and avoid using vacuum cleaners. This pathogen causes the formation of biological aerosols, which is why ventilation of wards, offices and apartments is of great importance. Doctors need to protect themselves while performing aerosol-generating procedures and stop doing anything that will cause the dust to fly in the air turning into dust aerosol. This issue is important for the organization of anti-epidemic protection in health care offices and should be taken into account by the population. Within 5-7 days, we must be as careful as possible in places that have been contaminated with the virus. Therefore, adequate decontamination of space is important."

The second part of the webinar started with the English-speaking lectures, during which issues faced by Ukrainian scientific journals were discussed. This is a problem of improving the

стема провітрювання палат, відділення, квартир. Лікарям важливо захиститися при проведенні аерозольгенеруючих процедур і припинити робити будь-що, що спричинить підняття пилуки, яка перетвориться на пиловий аерозоль. Це питання важливе для організації протиепідемічного захисту в закладах охорони здоров'я, вони також мають бути враховані населенням. Недотримання цих правил може призвести до вторинних санітарних втрат. Первинні санітарні втрати це тоді, коли у нас з'явилося джерело інфекції, а вторинні санітарні втрати виникають при поширенні цього вторинного аерозолу. Протягом п'яти семи днів ми маємо бути максимально обережні у місцях, які були контаміновані вірусом. Тому, важливою є адекватна деконтамінація простору.

Друга частина вебінару розпочалася з англомовної частини, підчас якої обговорювали проблеми, з якими стикаються на сьогоднішній день українські наукові журнали. Це питання покращення якості журналів для того, щоб вони могли індексуватися в міжнародних наукометричних базах, таких як Scopus і Web of Science. Далі обговорювали можливість створення Української асоціації наукових редакторів, адже така асоціація є вкрай необхідною на сьогоднішній день.

Армен Гаспарян, як один з редакторів індексованих наукових журналів в галузі ревматології та експертний рецензент наукометричної бази Scopus поділився досвідом роботи в сфері доказової медицини у доповіді "Нормативні документи світових Асоціацій редакторів" (рис. 1).



Рисунок 1. Доповідає Армен Гаспарян (модератор – Олена Зімба)

Його лекція проходила під гаслом Експертна оцінка - це процес саморегуляції професією ... із залученням кваліфікованих осіб... (Вікіпедія). (рис. 2).



Рисунок 2. Доповідає Армен Гаспарян

Він хотів підкреслити важливість дотримання вказівок від важливих редакційних асоціацій, таких як: Рада наукових редакторів (Американська асоціація), Міжнародний комітет медичних журналів, Комітет з етичних питань публікацій та порадив використовувати ці три асоціації у щоденній практиці як редакторам, так і авторам та рецензентам (рис. 3).

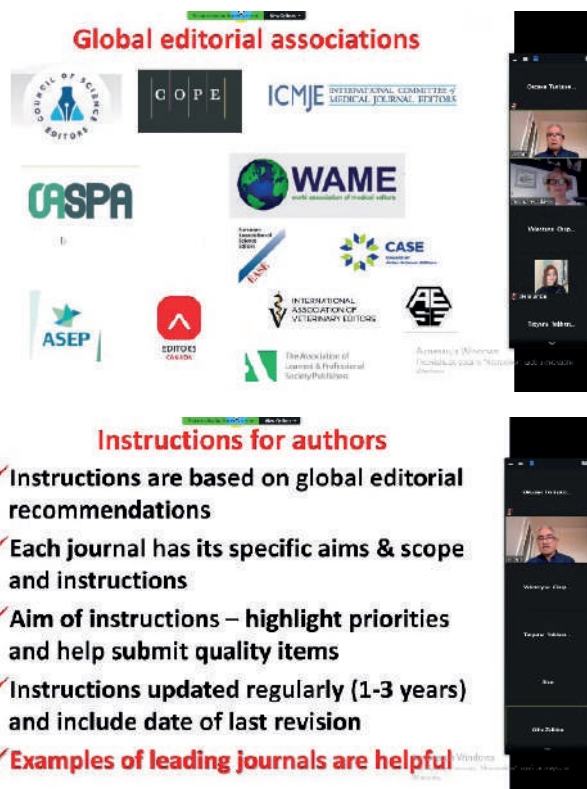


Рисунок 3. Сучасні Асоціації редакторів (зверху) та перелік основних правил для авторів (знизу)

quality of journals for their increased visibility in the international scientific databases such as Scopus and Web of Science.

Armen Gasparyan, MD, PhD, FESC, one of the editors of index journals in the field of rheumatology and an expert reviewer for Scopus database shared his experience of dealing with evidence-based medicine in his report "Policy documents of global editorial associations" (Fig.1).



Figure 1. Lecture by Armen Gasparyan (moderator – Olena Zimba)

His lecture was delivered under the motto: Peer review is a process of self-regulation by a profession... involving qualified individuals... (Wikipedia) (Fig.2).



Figure 2. Lecture by Armen Gasparyan

He wanted to highlight the importance of observing editorial guidelines from important editorial associations such as the Council of Science Editors (America-based association), the International Committee of Medical Journals, Committee on Publication Ethics

and using these 3 associations in our daily practice as editors, authors and reviewers (Fig.3).

Dr Armen Gasparyan emphasized the need to target influential journals with high visibility and high editorial standards and avoid wasting time on other journals, upgrade journal's standards by prioritising evidence-based publications and publish a limited number of papers. For example, we can follow instructions given by *Lancet* as a major journal in the field of evidence-based medicine that is publishing highly influential articles.

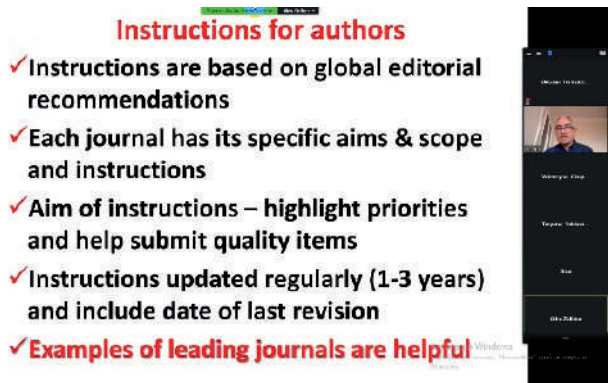


Figure 3. Modern Editors' Associations of the World (upper) and the main rules for compiling instructions for authors (lower)

We must have our strategy for reporting our articles, be responsible for what we publish, which peer reviewers we choose and rely on guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors. Usually, it is required to have at least two external peer reviews, but we can adjust our editorial strategies having at least one strong peer review and one editorial comment.

Лектор наголосив, що потрібно орієнтуватися на впливові журнали з високим рівнем цитувань та редакційними стандартами, оновлювати вимоги існуючих журналів, віддавати перевагу публікаціям, що мають доказову базу та публікувати обмежену кількість статей. Як приклад, навів вимоги журналу "Lancet", як основного журналу в сфері доказової медицини, що друкує дуже вагомі статті.

Необхідно створити власну стратегію для оформлення та редагування наукових статей, бути відповідальними за те, що друкуємо та яких експертів для оцінки обираємо. Можна опиратися на вимоги Міжнародного комітету редакторів медичних журналів. Зазвичай вимагають експертну оцінку від двох незалежних зовнішніх експертів, але ми можемо корегувати свої редакційні стратегії та мати лише одну вагому експертну оцінку та один редакторський коментар.

Він наполягав на відповідальності експертного рецензента, яка повинна базуватися на засадах Комітету з етичних питань публікацій та обирати релевантних рецензентів для відповідних статей. Всесвітня асоціація медичних редакторів дає рекомендації щодо етичної політики публікацій для медичних журналів.

Армен Юрійович Гаспарян закликав створити власну Асоціацію редакторів, яка, на його думку, може бути Східноєвропейською, регіональною чи локальною з власною електронною формою для обговорення доказових випадків, гіпотез чи клінічних випадків, щоб контролювати якість публікацій.

За словами лектора, кваліфіковані рецензенти для якісного журналу повинні бути обрані редакторами і зазвичай не входять до колективу редакції. Ми можемо залучати та запрошувати рецензентів з інших країн (рис.4).

Рекомендації для рецензентів та основні принципи рецензування можна почерпнути у Міжнародного комітету медичних журналів та Сінгапурської постанови про доброчесність досліджень (рис.5)

Усі рецензенти повинні мати власний доступ до наукометричних баз Scopus та Web of Science. Для редакторів українських медичних журналів рекомендованим є перехід

на англomовні статті, створення DOI, подача заявки до провідних світових служб індексації, щоб підвищити впізнаваність журналів в базах Scopus та Web of Science. Усе це допоможе підвищити наукову репутацію українських авторів.

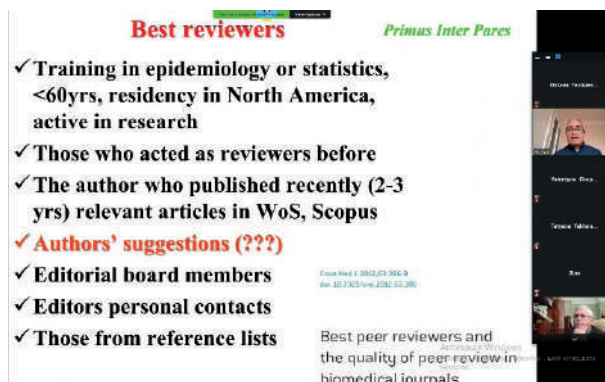


Рисунок 4. Критерії для кращих рецензентів



Рисунок 5. Основні принципи для рецензування

Професор Оксана Станіславівна Заячківська розповіла, що під час пандемії COVID-19 об'єднання однодумців з різним професійним досвідом у галузі наукового редагування в українську Асоціацію наукових редакторів допоможе конструктивному діалогу з ключових тем наукового редагування сьогодні. Це допоможе уникнути повного припинення на рік - або потенційно довше, наукового спілкування, адже стрімке поширення нової небезпечної хвороби вказує на вкрай потрібні нові наукові знання та їх промоцію. Члени української Асоціації наукових редакторів могли б брати участь у заходах, що забезпечать актуальні знання та отримувати переваги, налагоджувати зв'язки та співпрацю. Це допоможе досягти головних цілей вдосконалення навичок

He insisted on peer reviewer responsibilities based on the Committee on Publication Ethics and choosing a relevant reviewer for the article. World Association of Medical Editors gives Recommendations on publication ethics policies for medical journals.

In the summary, Dr A. Gasparyan noted the importance of Editors' Associations, "It can be Eastern European, regional or local with its own electronic form to discuss essential issues of importance when dealing with evidence-based opinion pieces, hypotheses and case reports aiming to monitor what is published in journals".

Regarding authorship, researchers "should take responsibility for their contributions to all publications, reports and other representations of their research. Lists of authors should include all those and only those that meet applicable authorship criteria".

Each publication must have a message on the "Conflict of interest" where researchers must disclose financial and other conflicts of interest that can compromise the trustworthiness of their work in research proposals, publications and public communications as well as in all review activities. The Council of science editors gives guidelines on this topic.

Skilled peer reviewers must be chosen by editors and usually are not part of the editorial staff. We can involve and invite reviewers from other countries, neighbouring countries (fig.4).

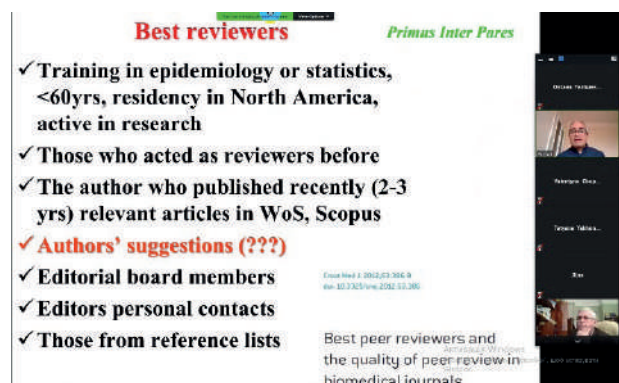


Figure 4. Main criteria for best reviewers

One can find recommendations and main principles for reviewers from the International

Committee of Medical Journals and the Singapore Statement on Research Integrity (fig.5).

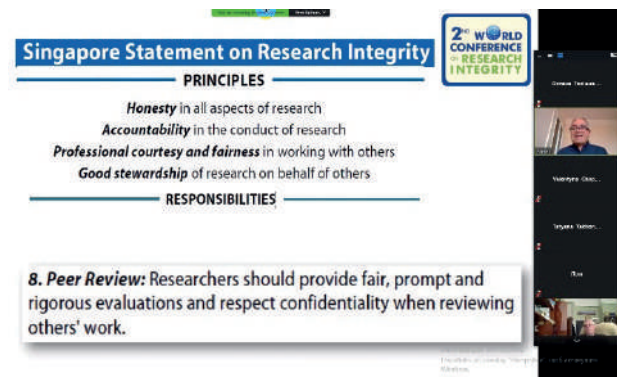


Figure 5. Main principles for reviewers

All reviewers must have access to Scopus, Web of Science databases. For editors, he recommended to switch the journal language to English and submit an application to leading global indexing services, to increase scientific reputation of Ukrainian authors by indexing journal in Scopus, Web of Science. Creating DOI is also very important to increase journal visibility.

Professor Oksana Zayachkivska shared that in the times of COVID-19 pandemic, the idea to gather like-minded people with different professional experience in science and editing into the Ukrainian Science Editors Association will help strike a constructive dialogue around key topics of scientific editing. It will help avoid complete suspension of scientific communication for a year – or potentially longer, as a rapid spread of the new dangerous disease indicates the need for new knowledge and its promotion. Members of the Ukrainian Science Editors Council could participate in various events to obtain new relevant knowledge and reap benefits, establish networking and collaboration. It would help achieve main goals of bringing scientific editing skills in line with global standards, and motivate the new generation of science editors to professional development in accordance with the international standards.

Professor Valentyna Chopyak joined a subsequent discussion on the possibility of establishing a Ukrainian Scientific Editors'

наукового редагування і наблизити якість українських видань до світових стандартів, тим самим, мотивуючи нове покоління наукових редакторів до професійного розвитку відповідно до міжнародних стандартів.

Валентина Володимирівна Чоп'як закликала Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Наукове товариство імені Шевченка, Західний науковий центр та Лікарську комісію Наукового товариства імені Шевченка згуртуватися для швидкого виконання вимог щодо створення Асоціації наукових редакторів для розвитку інтегральних наукових зв'язків та впізнаваності українських науковців у міжнародних наукометричних базах даних. Кооперація з іноземними науковцями дозволить обміню-

ватися досвідом для створення спільних тактик реагування в умовах теперішньої ситуації з COVID-19.

Роман Михайлович Кушнір, як голова Наукового товариства імені Шевченка, також підтримав ідею створення Асоціації наукових редакторів і наголосив на актуальності цього рішення, оскільки зараз в Україні проводиться робота по ранжуванню рівня наукових журналів.

За результатами проведеної конференції, можна зробити висновки, що обрані теми є надзвичайно актуальними для сучасного наукового світу. Усі обговорені аспекти потребують впровадження в щоденну практику як практикуючих лікарів, так і науковців.

Association. She invited representatives of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, the Shevchenko Scientific Society, Western Scientific center of the National Academy of Sciences of Ukraine and the Ministry of Education and Science of Ukraine to unite for the common goal of quickly fulfilling the requirements for the establishment of the Scientific Editors' Association. This is important for the development of integrated scientific relationships and the recognition of Ukrainian scientists in the international scientometric

databases. Cooperation with foreign scientists will allow exchanging experience in the development of common response tactics in the current situation with COVID-19.

Roman Kushnir, Academician of the National Academy of Sciences of Ukraine, Chairman of the Shevchenko Scientific Society, supported the idea of creating the Ukrainian Scientific Editors' Association and declared the urgency of this decision in times of the scientific journal's active rank.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.03

For correspondence:
69 Pekarska Str, Lviv, Ukraine, 79010
E-пошта: zimbaolena@gmail.com
chopyakv@gmail.com

Received: Apr, 11, 2020

Accepted: Apr, 12, 2020

Published online: Apr, 15, 2020



© Olena Zimba,
Oksana Zayachkivska,
Valentyna Chopyak,
2020

ORCID IDs

Oksana Zayachkivska
<https://orcid.org/0000-0002-4309-2473>
Valentyna Chopyak
<https://orcid.org/0000-0003-3127-2028>
Olena Zimba
<https://orcid.org/0000-0002-4188-8486>

Disclosures. Authors state that there is no conflict of interest

Author Contributions:

All authors were equally involved in the preparation of this review. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Funding. This review did not require funding.

UDC 050.4(477)

Launching Ukrainian Council of Science Editors and Educating Regional Journal Editors

Olena Zimba, Oksana Zayachkivska, Valentyna Chopyak

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Global editorial associations have accumulated knowledge and resources that could be helpful for emerging editors groups and societies. Increasing awareness of and enforcing the available editorial recommendations is essential for improving the quality of scholarly journals. Journal editors operating in non-Anglophone environment may benefit from a platform enabling discussion of their daily problems, upgrading their skills, and networking with like-minded experts. Ukrainian journal editors can take the lead by establishing their Council with an online communication and publication forum. Such a forum can serve professional interests of regional editors across academic disciplines.

Keywords: Periodicals as topic, professional societies, writing, publication ethics, Europe, Ukraine.

Cite this article as: Zimba O, Zayachkivska O, Chopyak V. Launching ukrainian council of science editors and educating regional journal editors. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci 2020;59(1):30-33. <https://doi.org/10.25040/ntsh2020.01.03>

Publishing reliable and trustworthy journals that offer good service to professional societies is a challenging task. There are widely publicized instructions and recommendations that have been drafted and regularly updated by global editorial associations. These are currently the main documents enforced at quality scholarly journals that aim to publish evidence-based and innovative works. The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE; <http://www.icmje.org/>) is perhaps the only organisation that unites the most influential medical journals and updates its recommendations annually to keep the global scientific community informed of the latest developments in research reporting and quality publishing. The membership scheme of the ICMJE with its relatively small number of journals and a wide scope of interests, ranging from authorship to referencing and ethical publishing, is a good example for editorial groups and emerging societies taking their

first steps. Although the ICMJE is primarily representing interests of medics, allied specialists and research managers across academic disciplines may also benefit from adapting their recommendations to specific professional circumstances.

The Council of Science Editors (CSE; <https://www.councilscienceeditors.org/>) is another international organization with a large member base that may be of interest to representatives of any scholarly journal. Their updated recommendations and the official journal (*Science Editor*) are essential sources for advancing editorial credentials and disseminating knowledge accumulated by several generations of the world's leading science editors.

The emerging editorial societies, particularly those in non-Anglophone countries, may benefit from those two successful examples for organizing their own work and improving

УДК 050.4(477)

Започаткування української ради наукових редакторів та навчання редакторів регіональних журналів

Олена Зімба, Оксана Заячківська, Валентина Чоп'як

*Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, Львів, Україна*

Авторитетні міжнародні асоціації наукових редакторів володіють знаннями та ресурсами, вкрай необхідними для новостворених національних організацій редакторів, які ще не мають достатнього власного досвіду в інтеграцію у світові наукометричні ресурси. Найбільш актуальним завданням для редакторів наукових журналів з неангломовних країн є дотримання загальновизнаних міжнародних рекомендацій, що стане основою забезпечення високої якості власних наукових журналів. Вільний доступ до ресурсів і співпраця з міжнародними організаціями редакторів сприятиме отриманню усіх необхідних знань, що можуть бути використані для втілення власних національних проєктів. Започаткування української ради наукових редакторів наблизить нас до розвитку та дотримання високих світових стандартів наукового редагування українськими фаховими журналами.

Ключові слова: наукові журнали, професійні організації, етика наукової публікації, Європа, Україна.

the quality and visibility of regional journals. The role of such journals is impossible to overestimate in the challenging times, when limited access to global sources of information may jeopardize evidence accumulation locally and result in dire societal consequences. Editorial societies that guide their members and propose solutions to a variety of ethical editing, reviewing, publishing, and indexing issues may integrate with other structures and contribute to the safety and prosperity of the society.

For decades, Eastern European, and particularly Ukrainian scholarly journals, have been operating in a non-mainstream and non-Anglophone environment, with limited guidance from English experts and inadequate representation at global databases, such as Scopus and Web of Science. In such a scenario, quality assurance and development have been hindered, primarily affecting viability

and international recognition of the regional medical and life science journals. The lack of adherence to globally acceptable research reporting standards, limited space for English works, and inertia of responsible editors have marginalized several potentially valuable journals. Such a negative scenario is also a result of the absence of regional professional societies interested in regularly examining journal publication practices and development strategies, supporting their representatives, and advocating their interests at global editorial and indexing organisations.

With that in mind, a group of Ukrainian journal editors gathered for an online meeting on 7 April, 2020. There were 35 participants representing *Medical Sciences* journal of Taras Shevchenko Society, other regional journals, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Western Scientific Center of National Academy of Sciences and Ministry

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.03

Для листування:

м. Львів, вул. Пекарська, 69, Україна 79010
E-пошта: zimbaolena@gmail.com
chopyakv@gmail.com

Стаття надійшла: 11.04.2020

Прийнята до друку: 12.04.2020

Опублікована онлайн: 15.04.2020



© Олена Зімба,
Оксана Заячківська,
Валентина Чоп'як,
2020

ORCID IDs

Olena Zimba

<https://orcid.org/0000-0002-4188-8486>

Oksana Zayachkivska

<https://orcid.org/0000-0002-4309-2473>

Valentyna Chopyak

<https://orcid.org/0000-0003-3127-2028>

Конфлікт інтересів: Автори декларують, що немає конфлікту інтересів.

Особистий внесок авторів:

Всі автори в рівній мірі брали участь у підготовці цього огляду. Всі автори прочитали та затвердили остаточний варіант рукопису.

Фінансування. Підготовка цього огляду не потребувала фінансування.

of Education and Science of Ukraine, Ivan Franko Lviv National University, Institute of Cell Biology, Institute of Animal Biology (National Academy of Agrarian Sciences of Ukraine), Ukrainian Catholic University. The meeting was chaired by Professors V.Chopyak and O. Zayachkivska and moderated by Dr. O. Zimba. Dr. A.Gasparyan, an invited lecturer of the meeting, covered editing and reviewing issues and highlighted the importance of adhering to the global editorial recommendations (Fig.1). He also stressed the importance of opening a channel for online communication for Eastern European and Ukrainian science editors and directing their efforts toward improving indexability of Ukrainian scholarly journals. All participants agreed to establish Ukrainian Council of Science Editors to host regular online meetings, upgrade editing skills of their members, expand cooperation with established editorial organizations, and expedite indexing of Ukrainian peer-reviewed journals by global databases.

Within the frames of the meeting below listed questions and answers were recorded.

Question (R. Stoika): Due to the current situation, it is expected that the publishing enterprise will face some difficulties. How should editorial policy of scholarly journals respond to the expected decrease in scientific research productivity?

Answer (A.Gasparyan): Scholarly journals should set their priorities and upgrade journal instructions accordingly. To fulfil their journal's main function - knowledge transfer – responsible editors have to act promptly, distinguish evidence-based data from unsubstantiated claims, and publish truly influential articles. The flow of research articles may change in some countries in the foreseeable future. International journals with advanced editorial policies and practices will attract the best articles. Ukrainian authors, reviewers and editors should strive to advance their skills to successfully compete and contribute to the global science growth.

Question (R. Stoika): How scholarly journals should respond to the expected quality issues in the submissions?

Answer (A.Gasparyan): Journal editors and reviewers should not downgrade the quality threshold for processed manuscripts.

Rejection rates can be increased to lower annual publication activity across most medium- and lower-rank journals. Peer review specifications can also change in line with the ICMJE recommendations, i.e. slightly increased timelines for peer review rounds (7-21 day) and flexibility in the number of external reviewers (3-1) without any negative impact on the quality of published articles.

Question. (O. Zayachkivska): What about the fast-track publication of articles? Is it possible to publish accepted articles online ahead-of-print without Digital Object Identifiers (DOI)?

Answer (A.Gasparyan): DOI is now essential for article visibility and dissemination via social media. Fast publication implies assigning DOI and posting accepted and tagged with DOI articles on journal websites prior to composing a regular issue. Ahead of print online publication is now the optimal option for fast publication and timely attracting readers' attention.

Question (G. Koterlyn): Shall we launch an editors association as a NGO?

Answer (A.Gasparyan): The editors association should be launched to unite efforts of all those who are involved in quality assurance and editorial decision-making. The optimal format for the association is definitely a NGO with several founding and endorsing organizations (universities, professional societies, and publishing houses).

Question (S. Shakhno): Is there a future for print journals?

Answer (A.Gasparyan): Print publications are an unacceptable luxury for small professional societies and emerging scientific powers. Most print journals have ceased to exist. Printed copies of journal issues are now required in small quantities (10-20) for archiving at journal offices and for shipping to major established libraries such as the British Library. Online journals with appropriately registered electronic codes (ISSN) are the future of scholarly publishing.

Question (O.Tomeniuk): What is your opinion about switching from national language to English journals? How about national scientific terminology? Is it possible

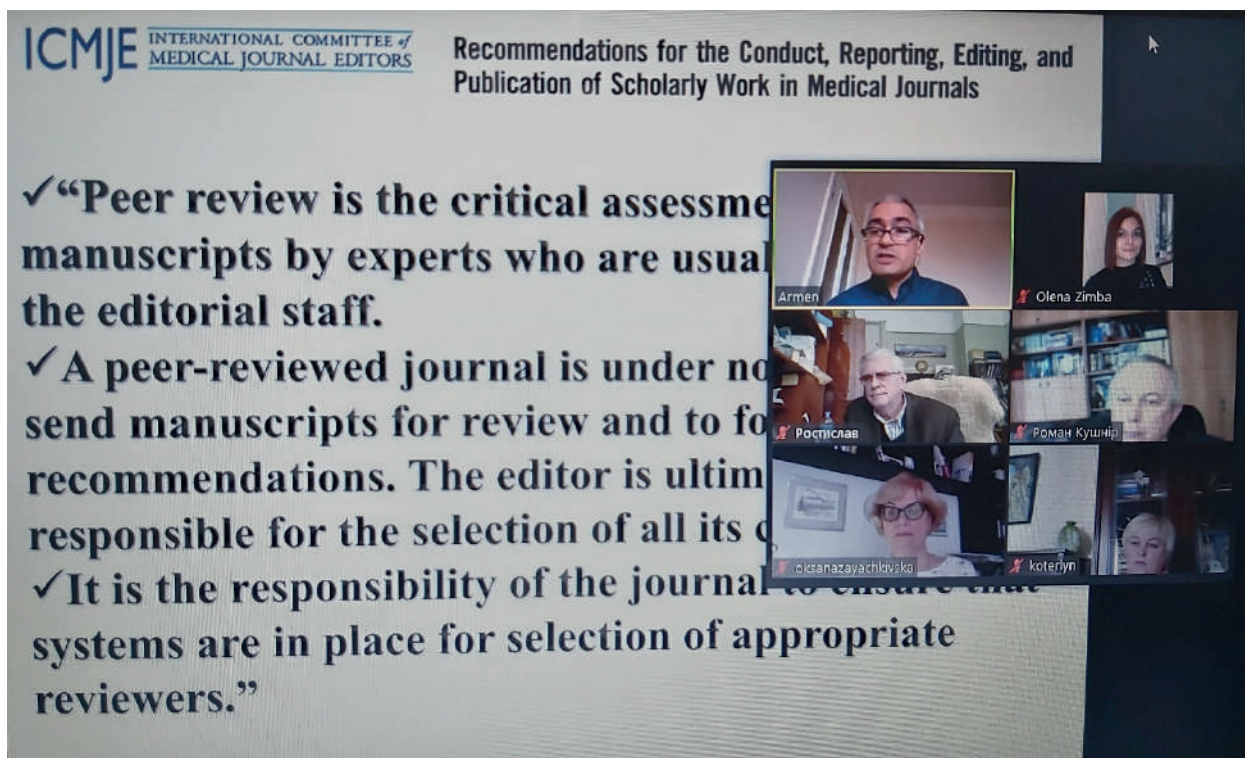


Figure 1. Webinar: Journal Editorial Policies in the Modern Scientific World and the Role of Editors Associations, 7 April 2020, Lviv, Ukraine

to decrease the percentage of English articles in a national journal?

Answer (A.Gasparyan): English articles are becoming increasingly important in the era of digitization and open access. Journals with established infrastructure and English editing are prioritized by global indexing services. Arguably, English journals will continue playing a crucial role in the knowledge dissemination and research evaluation. International/regional/global biomedical journals should rely on English as the main language of scientific communications and online collaboration. National terminology is required for abstracts and full texts in journals of local importance. A limited number of national journals in arts and humanities and social sciences may also choose to continue publishing in national languages.

To sum up, we ask all our fellows and collaborators support our initiative to launch a new editors society in this challenging time and contribute to the science growth in the country and in the Eastern European region. All interested regional journal editors, information facilitators and publishers are welcome to join the Ukrainian Council of Science Editors and participate in the upcoming online trainings on science editing, publication ethics and indexing. We also plan to establish a new publication platform and online channels for sharing regular updates and maintaining ties with our members and collaborators from all over the world. Hopefully, our joint efforts will help advance editorial credentials and increase international recognition of numerous emerging scholarly sources.

OPEN  ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.04

Для листування:

м. Львів, вул. Пекарська, 69, Україна 79010
Е-пошта: vynogradno@ukr.net

Стаття надійшла: 11.04.2020

Прийнята до друку: 12.04.2020

Опублікована онлайн: 15.04.2020

© Наталія Виноград,
2020

ORCID ID

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

Конфлікт інтересів: Автори декларують, що немає конфлікту інтересів.

Фінансування. Підготовка цього огляду не потребувала фінансування.

УДК 616.988:578.834

Пандемія COVID-2019:
епідеміологічні аспекти

Наталія Виноград*

*Кафедра епідеміології, Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна*

Вступ. Пандемія нового коронавірусного захворювання, яке дістало назву COVID-19, стала новим викликом для усіх країн світу, що потребував адекватного протиепідемічного захисту населення і територій для зменшення медичних, економічних, політичних та інших втрат внаслідок стрімкого поширення збудника SARS-Cov-2. Системи готовності та реагування на біологічні загрози суттєво

різняються на національних рівнях, що суттєво вплинуло на можливості своєчасного виявлення епідемічних ускладнень і мінімізації різнопланових втрат.

Метою роботи було співставлення епідеміологічно важливих маркерів розвитку пандемії, оцінювання різнопланових тактики реагування на пандемію в динаміці її розвитку у різних регіонах ВООЗ.

Методи. Використано аналітичний прийом комплексного епідеміологічного методу для оцінювання тенденцій пандемії; динаміка і тенденції визначали за даними ВООЗ, euroCDC, CDC (Atlanta, USA), МОЗ України та інших інтернет-ресурсів.

Результати. Швидкому поширенню нового коронавірусу SARS-Cov-2 сприяли процеси глобалізації, відтермінування визнання ВООЗ цього захворювання міжнародною подією, що має міжнародне значення; недотримання обмежень на туристичні та інші види переміщень населення і товарів з / до уражених регіонів. Рання індикація нового патогенного біологічного агента сприяла суттєвому прогресу у вивченні епідеміологічних, клінічних особливостей COVID-19, визначенні тактики лікування і протиепідемічних заходів.

Висновок. Розвиток пандемії COVID-19 визначався спроможністю національних систем реагування на біологічні загрози, обраною тактикою протиепідемічного захисту відповідно до спроможності держав і етапності виникнення нештатних ситуацій в динаміці пандемії у часових і просторових характеристиках.

Ключові слова: пандемія, COVID-19, SARS-Cov-2, протиепідемічний захист.

* Оприлюднено під час конференції «Пандемія COVID-2019. Редакційна політика журналів у сучасному науковому просторі та роль асоціації редакторів», 7 квітня 2020 р., Львів (Україна)

UDC 616.988:578.834

COVID-2019 pandemic: epidemiological aspects

Nataliya Vynograd**

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Department of Epidemiology, Lviv, Ukraine*

Introduction. The new COVID-19 pandemic has become a new challenge for all countries in the world, requiring adequate anti-epidemic protection of populations and territories with the purpose to reduce medical, economic, political and other losses due to the rapid spread of the SARS-Cov-2 pathogen. Systems of preparedness and response to biological threats are significantly different at national levels, which has essentially influence at possibility of timely assessment of unusual event and minimization of multiple losses.

The aim of the work was to compare epidemiologically important markers of pandemic course, to evaluate different pandemic' response tactics in the dynamics of events on different WHO regions.

Methods. Analytical method of complex epidemiological method was used to evaluate of pandemic trends; dynamics and trends were determined according to WHO, euroCDC, CDC (Atlanta, USA), MoH of Ukraine and other online resources.

Results. The rapid spread of the novel coronavirus SARS-Cov-2 has been facilitated by globalization processes, and the delaying of WHO's declared the coronavirus outbreak a Global Public Health Emergency; non-compliance with restrictions on tourist and other migration processes of the population and goods from / to the affected regions. Early contracted the virus as a new pathogenic biological agent with a high epidemic potential has contributed to significant advances in the study of the epidemiological, clinical features of COVID-19, choices of treatment tactics and anti-epidemic measures.

Conclusion. The development of the COVID-19 pandemic was determined by the capacity of national biological threat response systems, the chosen tactics of anti-epidemic protection systems in accordance with the states capacity and the stage of emergency situations in the dynamics of the pandemic in temporal and spatial characteristics.

Keywords: Pandemic, COVID-19, SARS-Cov-2, anti-epidemic protection

Cite this article as: Vynograd N. COVID-2019 pandemic: Epidemiological aspects. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci 2020;59(1):34-40. <https://doi.org/10.25040/ntsh2020.01.04>

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.04

For correspondence:
69 Pekarska str. Lviv, Ukraine, 79010
E-mail: vynogradno@ukr.net

Received: Apr, 11, 2020
Accepted: Apr, 12, 2020
Published online: Apr, 15, 2020



© Nataliya Vynograd,
2020

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

Disclosures. Authors state that there is no conflict of interest

Funding. This review did not require funding.

** Presented as a lecture during conference "COVID-2019. Editorial policy of journals in the modern scientific space and the role of editors' associations", Lviv, April, 7, 2020 (Ukraine)

ВСТУП

Медичне значення патогенних мікроорганізмів, з огляду проблем біологічної безпеки, оцінюють за їх епідемічним потенціалом і спроможністю системи реагування своєчасно виявити та локалізувати епідемічні ускладнення, а також можливостями щодо мінімізації спричинених ними втрати.

Посеред низки реальних і потенційних біологічних загроз, особливе місце належить виникненню нештатних ситуацій, спричинених невідомими патогенами, які швидко поширюються у часі та просторі, уражають значну частку населення з розвитком тяжких клінічних форм захворювань і високою летальністю, щодо яких не існує ефективних терапевтичних і профілактичних втручань.

Світова спільнота, маючи досвід протистояння пандеміям і епідеміям, у тому числі зумовленими збудниками особливо небезпечних інфекцій, під егідою ВООЗ формувала системи готовності та реагування на біологічні загрози. Поява нового особливо небезпечного вірусу, який дістав назву SARS-Cov-2, у грудні 2019 року в китайському місті Ухань провінції Хубей стала випробуванням і перевіркою національних систем реагування на біологічні загрози.

ОСНОВНІ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ та ЗАКОНОМІРНОСТІ COVID-19

Захворювання, спричинене новим коронавірусом, за інформацією китайських медиків епідеміологічно було пов'язане з ринком морепродуктів у багато мільйонному місті [1]. Велике занепокоєння викликала значна частка тяжких вірусних пневмоній, високі темпи приросту нових випадків заражень населення міста Уханя, винесення збудника на «чисті» території [2, 3, 4]. Епідеміологічні дослідження, розпочаті на ураженій території, здійснювали з метою визначення основних параметрів, що були необхідні для адекватної організації протиепідемічного забезпечення [5].

Пошук резервуарів і джерел збудника інфекції серед живих і неживих об'єктів довкілля став можливим від самого початку, оскільки система ранньої індикації та іден-

тифікації невідомих збудників у Китаї спрацювала ефективно, що дозволило не лише визначити вид патогену [6], але й вже 12 січня 2020 року на підставі повногеномного секвенування охарактеризувати його молекулярно-генетичні ознаки [7]. Вірусологічний моніторинг серед багатьох видів тварин, птахів, плазунів та інших об'єктів не виявив жодного виду, який міг бути резервуаром вірусу в природі. Ізоляти коронавірусів від низки тварин (кажанів, плазуни, панголін тощо), мали близькі молекулярно-генетичні характеристики, але не були ідентичними SARS-Cov-2. Досі питання походження цього патогену залишається відкритим. Після встановлення факту сталої передачі вірусу від людини до людини, COVID-19 було визнано антропонозним захворюванням, оскільки коронавірус адаптувався до біологічного виду *Homo sapiens sapiens* як резервуару і нової екологічної ніші [8, 9].

На часі був пошук відповідей на низку питань: який період заразливості інфікованої людини; яка інфікувальна доза патогену; які механізми і шляхи передачі збудника; яка стабільність і резистентність вірусу, у тому числі у довкіллі; які варіанти клінічної маніфестації, які оптимальні профілактичні та протиепідемічні заходи. Саме в Ухані вдалося у короткі терміни отримати необхідну інформацію щодо основних зазначених характеристик, які були використані у процесі розгортання системи протиепідемічного захисту не лише в первинному осередку, але й на всіх територіях, куди поширився новий коронавірус [10].

Слід зазначити, що ефективність захисту населення від ураження новим збудником є низькою з об'єктивних причин.

По-перше, це складність своєчасного виявлення джерел збудника інфекції та їх блокування. Період заразливості інфікованої особи розпочинається ще за 5 днів до появи клінічних симптомів хвороби, триває як у періоді клінічної маніфестації, так і у періоді реконвалесценції (до 21-28 діб від моменту зникнення симптомів у пацієнта). Інша епідеміологічно важлива ознака – це значна частка асимптомних і легких форм хвороби (до 80 %), коли інфіковані особи активно виділяють збудника у довкілля, не дотриму-

ючись обмежувальних заходів. Не достатньо вивченим є ще значення «супер розповсюджувачів» коронавірусу, з ними пов'язані великі спалахи COVID-19, про що повідомили дослідники з Китаю, Південної Кореї, Канади.

По-друге, поширення патогену реалізується декількома механізмами передачі: повітряним, фекально-оральним і контактним, – з яких найефективнішим є повітряний [11]. Аерозолі затримуються у вигляді зависини від 30 хвилин до 3 год. і поширюються на відстань до двох, а в разі наявних турбулентних потоків повітря – до п'яти метрів. У подальшому вони осідають на горизонтальні поверхні і предмети, контамінуючи їх. Не з'ясована можливість вертикальної передачі вірусу від матері до плоду [12, 13]. Досліджують питання епідеміологічного значення домашніх тварин (котів, собак) у поширенні нового коронавірусу.

Експериментально, з використанням чистої культури SARS-Cov-2 досліджено тривалість збереження його інфекційності на різних предметах. Встановлено, що це залежить від параметрів довкілля (температура, вологість, інсоляція) та фізико-хімічних характеристик поверхонь. Так, за температури + 22° С і вологості 40 % коронавірус залишається інфекційним від декількох годин до 5 днів. За наявності білкових субстанцій (слиз носових ходів і дихальних шляхів), вірус має високу стабільність на пластику – 5-9 днів; папері – 4-5 днів; керамічних поверхнях – 5 днів; дверних ручках – 5 днів; склі та деревині – 4 дні; сталі – 48 год.; алюмінії – 2-8 год.; міді – до 4 годин (14). Незважаючи на зазначені обставини, дискусія щодо можливості інфікування людей контактно-побутовим шляхом, де чинниками передачі є контаміновані предмети довкілля, триває. За стійкістю до дезінфікуючих засобів SARS-Cov-2 належать до групи вірусів з відносно низькою стійкістю.

Стійкий біологічний аерозоль у місці його утворення через 3 години осідає на горизонтальні поверхні, звідки може перейти у пилову фазу – вторинний пиловий аерозоль, і уразити людей у більш віддалені терміни.

Третя – критично важлива обставина. Сприйнятливість популяції до нового коро-

навірусу є абсолютною, а, отже, необхідно тривалий час для так званого природного проепідемічування населення за рахунок формування постінфекційного імунітету. Для ефективного стримання епідемічного поширення SARS-Cov-2 імунний прошарок населення має досягти щонайменше 70 % з урахуванням того, що це є інфекція дихальних шляхів. Прискорити цей процес може хіба специфічна імунопрофілактика, але вакцини ще немає.

Швидке пандемічне поширення COVID-19 зумовлене процесами глобалізації. Перший випадок за межами Китаю виник 13 січня в Таїланді, а вже станом на квітень місяць ураженими виявилися 210 країн [15]. Перша нарада експертів ВООЗ із Надзвичайних ситуацій 22-23 січня не визнала COVID-19 подією у сфері охорони здоров'я, що має міжнародне значення, як і не було прийнято рішення щодо обмежень у туристичній галузі та інших міжнародних зв'язках і відносинах [15]. На жаль, ідея «мінімальних втручань у процеси міжнародних відносин» була домінуючою, бо так зазначено у меті Міжнародних медико-санітарних правил (2005), які регламентують діяльність світової спільноти у реагуванні на надзвичайні події, що можуть мати міжнародне значення.

Інтенсифікація міжнародного співробітництва після визнання 30 січня 2020 року ВООЗ COVID-19 надзвичайною подією у галузі охорони здоров'я, що має міжнародне значення, дозволила низці країн швидше привести у готовність системи реагування, використавши досвід Китаю, де були встановлені чинники ризику, групи ризику ураження, перевірені схеми реагування, ефективність первинної, вторинної і третинної профілактики, а також протиепідемічних заходів [15, 16].

Важливим напрямком досліджень був аналіз варіантів клінічної маніфестації захворювання, епідеміологічного анамнезу, що дозволило у стислі терміни укласти стандарти визначення випадку хвороби з градацією на підозрілий, ймовірний і підтверджений. У китайських клініках було вивчено ефективність медичних втручань і означено раціональні напрями ведення пацієнтів за різнопланових клінічних ситуацій [17, 18].

До моменту поширення COVID-19 за межі азійського континенту стало відомо, що серед уражених є більше осіб чоловічої статі (понад 70 %), хворіють особи усіх вікових груп, спостерігається кореляція тяжкості клінічного перебігу хвороби і летальних завершень із віковими характеристиками і низкою супутніх захворювань; сталою є частка хворих із пневмоніями і тих, хто потребує інтенсивної терапії зі штучною вентиляцією легень [8].

Обрана тактика посиленого медичного спостереження, обсервації та карантину виявила ефективність: знизилася темп приросту уражених на території провінції Хубей, – що дозволило упродовж 76 днів стабілізувати епідемічну ситуацію з COVID-19 і перейти в режим послаблення обмежувальних протиепідемічних заходів [19].

ГОЛОВНІ КОМПОНЕНТИ ПРОТІЕПІДЕМІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ У ПЕРІОД ПАНДЕМІЇ COVID-19

Одним із важливих напрямків роботи ВООЗ була багаторічна оптимізація національних систем готовності та реагування на біологічні загрози. Для цього країни мали створити і удосконалювати три основних компоненти, які мали забезпечити реагування у разі нештатних ситуацій: систему епідеміологічного нагляду, лабораторну мережу та можливість раннього виявлення випадків захворювань у закладах охорони здоров'я і надання медичної допомоги ураженим високо контагіозними збудниками особливо небезпечних інфекцій [20, 21, 22, 23, 24]. Слід зазначити, що міжнародні експерти завжди приділяли особливу увагу питанням захисту медичних працівників в осередках особливо небезпечних інфекцій [15, 25, 26]. Питання інфекційного контролю є пріоритетними у структурі заходів у період пандемії [15, 19, 24, 27, 28, 29].

Оптимальним варіантом реагування на нові невідомі високо патогенні мікроорганізми залишається запровадження карантину, який, незважаючи на низку негативних впливів на економіку та інші сторони існування популяції, є єдиним способом мінімізувати втрати людських життів, зменшити навантаження на систему охорони здоров'я [16, 21, 24, 30].

Ключовим елементом є організація моніторингу за патогенним агентом, що спричинив епідемічне ускладнення, від моменту його ідентифікації. У разі змін визначальних ознак патогену (вірулентності, антигенної структури, стабільності у довкіллі, формування резистентності до лікувальних засобів, дезінфектантів тощо), регламенти реагування можуть змінюватися у процесі відпрацювання ситуації.

Вірусологічний моніторинг за SARS-Cov-2 дозволив виявити 5 генотипів коронавірусу, які суттєво різнилися за патогенністю, а також за ареалами поширення [31, 32]. Генетичні зміни, в залежності від їх варіантів і локалізації, можуть зумовити необхідність суттєвих змін у регламентах виробництва діагностичних препаратів: праймерів для ПЛР-ЗТ, антигенів для ІХА й ІФА; протоколу лікування – у разі формування резистентності до препаратів. Вірусологічний моніторинг є потужним інструментом при епідеміологічних дослідженнях, оскільки дозволяє з'ясувати епідеміологічні зв'язки низки явищ.

Значення лабораторної ланки у подоланні пандемії є вагомим з позиції верифікації діагнозу, виявлення джерел SARS-Cov-2, вивчення патогенетичних механізмів [31, 32].

Епідеміологічний блок реагування в більшості уражених країн спромігся за короткий час відпрацювати систему збирання, аналізування інформації, на підставі якої оптимізовані заходи захисту населення і території. Моніторинг у розрізі країн відрізняється за стандартами обліку і подання інформації, що не дозволяє однозначно оцінювати реальну епідемічну ситуацію і прогнозувати її зміни [33, 34]. Одне, що є спільним – має місце експоненціальний приріст уражених, а кількість закритих випадків значно відстає. Серед останніх зберігається стале співвідношення поміж тими, що вилікувалися (79 %), і тими, хто помер (21 %).

ВИСНОВКИ

Поява нового інфекційного захворювання з високим епідемічним потенціалом, що дістало назву COVID-19, визнана ВООЗ надзвичайною подією у галузі охорони здоров'я, що має міжнародне значення. Пандемія ще не досяг-

нула піку, але досвід країн, що першими розпочали боротьбу з цим особливо небезпечним захворюванням, став підґрунтям протиепідемічного захисту в країнах, що пізніше зазнали нищівного впливу SARS-Cov-2.

У процесі розвитку пандемії оптимальними стратегіями визнано активне тестування, епідеміологічне обстеження з відслідковуванням контактів, контроль обмежувальних заходів (карантин, соціальне дистанціювання). Важливими є комплекс заходів, спрямованих на розривання механізму передачі, зокрема де-

зінфекція потенційно контамінованих об'єктів довкілля, дотримання особистої гігієни та використання індивідуальних засобів захисту. Дезінфекція поверхонь у громадських місцях є важливою ланкою в профілактиці зараження коронавірусом, оскільки на них може бути коронавірус, внаслідок осідання аерозолів, що утворюються при фізіологічних (дихання, розмова, крик) і патологічних актах (чихання, кашель) у разі присутності джерела збудника інфекції. Обнадійливими є наукові дослідження зі створення вакцин, але це лише у майбутньому.

Література/References

1. China CDC has Detected Novel Coronavirus in Southern China Seafood Market of Wuhan. (in Chinese) (2020-01-27)[2020-03-15]. http://www.chinacdc.cn/yw_9324/202001/t20200127_211469.html
2. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., Peng, Z. 2020. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. Published online February 7, 2020.
3. Chan JF, Yuan S, Kok K, To, K.K., Chu, H., Yang, J., Xing, F., Liu, J. 2020. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*. Published online January 24, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
4. Li Q, Guan X, Wu P, Zhou L, Tong Y, Ren R, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001316.
5. Chinese Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for Epidemiological Investigation of COVID19. (in Chinese) (2020-03-09)[2020-03-15]. http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_11815/202003/t20200309_214241.html
6. Ren LL, Wang YM, Wu YQ, Xiang YC, Guo L, Xu T, Jiang, Y.Z., Xiong, Y., Li, Y.J., Li, X.W., Li, H., Fan, G.H., Gu, X.Y., Xiao, Y., Gao, H., Xu, J.Y., Yang, F., Wang, X.M., Wu, C., Chen, L., Liu, Y.W., Liu, B., Yang, J., Wang, X.R., Dong, J., Li, L., Huang, C.L., Zhao, J.P., Hu, Y., Cheng, Z.S., Liu, L.L., Qian, Z.H., Qin, C., Jin, Q., Cao, B., Wang, J.W. 2020. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)*. 2020. doi:10.1097/CM9.0000000000000722.
7. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. Published online January 29, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
8. Wang, C., Horby, P., Hayden, F., Gao, G. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet*. Published online January 24, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)
9. Chinese Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for Investigation and Management of Close Contacts of COVID-19 Patients. (in Chinese) (2020-03-09)[2020-03-15]. http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_11815/202003/t20200309_214241.html
10. Chinese Center for Disease Control and Prevention. Technical Guidelines for Disinfection of Special Sites. (in Chinese) (2020-03-09)[2020-03-15]. http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_11815/202003/t20200309_214241.html
11. To, K.K., Tsang, O.T.Y., Chik-Yan, Yip, C., Chan, K.H., Wu, T.C., Chan, J.M.C., Leung, W.S., Chik, T.S., Choi, C.Y., Kandamby, D.H., Lung, D.C., Tam, A.R., Poon, R.W., Fung, A.Y., Hung, I.F., Cheng, V.C., Chan, J.F., Yuen, K.Y. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clinical Infectious Diseases*. Published online February 12, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa149>
12. Huijun C, Guo, J, Wang, C, Luo, F, Yu, X., Zhang, W., Li, J., Zhao, D., Xu, D., Gong, Q., Liao J., Yang, H., Hou, W., Zhang, Y. 2020. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*. Published online February 12, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3).
13. Zhu, H., Wang, L., Fang, CL., Peng, S., Zhang, L., Chang, G., Xia, S., Zhou, W. 2020. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl. Pediatr*, 9(1): 51–60. doi: 10.21037/tp.2020.02.06.

14. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* February 6, 2020. pii: S0195-6701(20)30046-3. doi: 10.1016/j.jhin.2020.01.022.
15. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/>
16. Kickbusch, I. and G. Leung, Response to the emerging novel coronavirus outbreak. *BMJ*, 2020. 368: p. m406.
17. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., Gao, H., Guo, L., Xie, J., Wang, G., Jiang, R., Gao, Z., Jin, Q., Wang, J., Cao, B. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
18. National Health Commission and National Administration of Traditional Chinese Medicine of the People's Republic of China. Protocols for Diagnosis and Treatment of COVID-19 (7th Trial Version). (202003-04) [2020-03-15]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml> (in Chinese)
19. National Health Commission of the People's Republic of China. Protocols for Prevention and Control of COVID-19 (6th Version).(2020-03-09)[2020-03-15]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/202003/4856d5b0458141fa9f376853224d41d7.shtml> (in Chinese)
20. WHO, 2019. Health Emergency and Disaster Risk Management Framework, WHO: Geneva.
21. 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): Strategic Preparedness and Response Plan. <http://www.who.int/emergencies/en>
22. WHO, 2016. Guidance for Managing Ethical Issues in Infectious Disease Outbreaks. 2016, WHO: Geneva, Switzerland.
23. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330857/WHO-2019-nCoV-SurveillanceGuidance-2020.3eng.pdf>
24. WHO. International Health Regulation. <http://www.who.int/publications/9789241580496/en/>
25. WHO. How to put on and take off personal protective equipment (PPE). Geneva: WHO; 2008 (<http://www.who.int/csr/resources/publications/putontakeoffPPE/en/>)
26. Chinese Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for Personal Protection of Specific Groups. (in Chinese) (2020-03-09)[2020-03-15]. http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_11815/202003/t20200309_214241.html
27. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html>
28. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331133/WHO-nCov-IPC-HomeCare-2020.2-eng.pdf>.
29. https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/case-management/eng
30. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov>
31. Pachetti M, Marins Br, Beneditti Fr, Giudici F, Mauro El, Storici P, Masciovecchio, Angeletti S, Ciccozzi M, Gallo R Ch, Zella D, Ippodrino R. Emerging SARS-Cov-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent_RNA polymerase variant J. *Translation medicine.* <https://www.researchsquare.com/article/rs-20304/v1>. DOI: 10.21203/rs.3.rs-20304/v1
32. <https://www.gisaid.org/epiflu-applications/next-hcov-19-app/?fbclid=IwAR3ZtLvjNY46s6xRVxq6BTH2HqHpJ2M-brkZDFS6GHwrmcS5iCymli2QHQ>
33. WHO, 2020. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases: interim guidance January 2020. Geneva: <https://www.who.int/healthtopics/coronavirus/laboratory-diagnostics-for-novelcoronavirus>
34. Chinese Center for Disease Control and Prevention. Technical Guidelines for COVID-19 Laboratory Testing. (in Chinese) (2020-03-09)[2020-03-15]. http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_11815/202003/t20200309_214241.html

UDC 616.988:578.834]-036.21-06:616.89-008.441.1

COVID-19: New disease and chaos with panic, associated with stress

Sandor Szabo

American University of Health Sciences, Signal Hill/Long Beach, CA, Departments of Pathology & Pharmacology, School of Medicine, University of California, Irvine, CA, USA

COVID-19 (**coronavirus disease – 2019**) caused by SARS-CoV-2 (also known as 2019-nCoV) is a new infectious disease by etiology, but in manifestations it has some similarities with SARS (Sever Acute Respiratory Syndrome) that ravaged several countries of the world around 2003. Coronaviruses are RNA containing microbes that 'hijack' mammalian cells to replicate themselves intracellularly, just to be released in large quantities. SARS-CoV-2 first replicates in the upper respiratory tract, as opposed to SARS-CoV viruses in the 'old' SARS that attack the lower respiratory tree, especially the lungs and cause severe pneumonia. About 80% of COVID-19 patients are mild, some of them are even asymptomatic and only about 10-20% require hospitalization because of pulmonary edema and rapidly developing bronchopneumonia that often leads to multiorgan failure, especially in older patients with chronic comorbidities or immunocompromised system (e.g., obesity, diabetes mellitus, cardiovascular diseases). The overall worldwide mortality is about 1-2%, but some of the genetic variants of the virus caused 4-6% mortality, especially in densely populated areas, like Northern Italy, New York city, Spain. In the most severe cases a 'cytokine storm' (a massive release of cytokines) have been described that aggravate the initial damage in the lungs and heart. Epidemiologically, the true incidence and prevalence of COVID-19, most likely, will never be known because of uneven testing in most of the countries for the viral RNA and/or for the developed IgM and IgG antibodies against the virus. From public health perspectives, the hardest hit areas of the world are those that were not prepared, had a poorly organized or underfunded public health service, and/or did not follow the preventive measures such as social distancing, isolation and frequent hand washing. The poor organization of public health services, especially if associated with initial denial of the rapid spread of the disease lead to chaos, panic and, predictably, sever distress in many people.

Keywords: COVID-19, pathogenesis, cytokine, public health, distress, mental health

Cite this article as: Szabo S. COVID-19: New disease and chaos with panic, associated with stress. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci 2020;59(1):41-62. <https://doi.org/10.25040/ntsh2020.01.14>

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.14

For correspondence:

AUHS/American University of Health Sciences, 1600 E, Signal Hill/Long Beach, CA 90755, USA
E-powта: sszabo@auhs.edu

Received: Apr, 17, 2020

Accepted: Apr, 23, 2020

Published online: Apr, 15, 2020



© Sandor Szabo, 2020

ORCID ID

Sandor Szabo

<https://orcid.org/0000-0002-1185-797X>

Disclosures. Authors states that there is no conflict of interest

Funding. This review did not require funding.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.14

Для листування:

Американський університет медичних наук, 1600 Е, Сігнал Хілл/Лонг Біч, Каліфорнія 90755, США

Е-пошта: sszabo@auhs.edu

Стаття надійшла: 17.04.2020

Прийнята до друку: 23.04.2020

Опублікована онлайн: 15.04.2020



© Шандор Сабо, 2020

ORCID ID

Sandor Szabo

<https://orcid.org/0000-0002-1185-797X>

Конфлікт інтересів: Автори декларуює, що немає конфлікту інтересів.

Фінансування. Підготовка цього огляду не потребувала фінансування.

УДК 616.988:578.834]-036.21-06:616.89-008.441.1

COVID-19: нова хвороба та хаос із панікою унаслідок стресу

Шандор Сабо

*Американський університет медичних наук,
Сігнал Хілл/Лонг Біч, Каліфорнія,
Каліфорнійський університет, Ірвайн, Каліфорнія, США*

COVID-19 (**coronavirus disease – 2019** (коронавірусна хвороба 2019)), викликана вірусом SARS-CoV-2 – етіологічно нова інфекційна хвороба, але у проявах має певні подібності із SARS (Sever Acute Respiratory Syndrome), яка мала місце у кількох країнах у сіті у 2003 р. Коронавіруси є РНК-вмісні агенти, які атакують клітини савців, щоб реплікуватися внутрішньоклітинно з подальшим вивільненням у великих кількостях. SARS-CoV-2 розмножується у верхніх дихальних шляхах, на відміну від SARS-CoV вірусів, які спричиняли так

званий старий SARS, атакуючи нижні дихальні шляхи, а також легені, призводячи до важкої пневмонії. Близько 80% хворих на COVID-19 пацієнтів мають легкі симптоми, дехто навіть не має жодних, і тільки 10-20: потребують госпіталізації у зв'язку з набряком легень і швидкопрогресуючою бронхопневмонією, яка часто призводить до поліорганної недостатності, особливо у старших пацієнтів із хронічними коморбідностями та скомпроментованою імунною системою, як-от ожиріння, цукровий діабет, серцево-судинними захворюваннями. Загальносвітова смертність є близько 1-2%, але деякі генетичні варіанти вірусу викликали смертність 4-6%, особливо у густонаселених регіонах, таких як Північна Італія, місто Нью-Йорк, Іспанія. У найважчих випадках був описаний «цитокіновий шторм» (масове вивільнення цитокінів), що посилював пошкодження легень і серця. Епідеміологічно справжній рівень первинної захворюваності і поширеність COVID-19, правдоподібно, ніколи не будуть відомі через нерівномірне тестування у більшості країн з метою виявлення вірусної РНК і/або циркулюючих антитіл IgM та IgG до вірусу. З перспективи Організації Охорони Здоров'я найбільше постраждали ті регіони, які були найменше підготовані, мали не досить організовану або недофінансовану систему охорони здоров'я і/або не впроваджували превентивних заходів, як-от соціальне дистанціювання, ізоляція та часте миття рук. Погана організація служб охорони здоров'я особливо пов'язана з первинним запереченням швидкого поширення хвороби призводила до хаосу, пініки та, передбачувано, значного дистресу у багатьох людей.

Ключові слова: COVID-19, патогенез, цитокіни, громадське здоров'я, дистрес, психічне здоров'я.

COVID-19 (**coronavirus disease – 2019**) caused by SARS-CoV-2 is the subject of lot of scientific rapid publications and of news media coverage, because of its rapid, pandemic spread. The name of the virus originates from a similar coronavirus which caused the also pandemic SARS (Sever Acute Respiratory Syndrome) around 2003, and as we will see below, there are some similarities

and differences between the old SARS and the new COVID-19. One of the best examples of urgency and the need for rapid distribution of objective scientific information is the fact that a recent issue of *Science*, one of the best scientific journals in the world, dedicated the cover page and most of its content to COVID-19. The other best weekly scientific journal *Nature* also

devotes substantial coverage in every issue during the last two months. Furthermore, the electronic daily *Nature Briefs* is an excellent platform for the fast dissemination of new data and new developments in COVID-19.

This short review article is written at the beginning of April 2020, i.e., within about two months after the declaration of pandemic by the World Health Organization (WHO) and since only a few peer-reviewed scientific papers have been published in reputable journals, I also quote data from credible news organizations, such as the BBC, daily Guardian, Japan Times, The New York Times, Washington Post and Wall Street Journal. The review is divided into sections on the etiology, i.e., the new virus, then to new disease COVID-19 and its epidemiology, followed by the ensuing chaos and panic that was bordering on hysteria, associated with stress in several countries.

The etiology: SARS-CoV-2

Viruses are virtual 'cells', or nuclei without cytoplasm. This definition implies that viruses cannot live long and multiply without entering mammalian cells, essentially hijacking the cell genetic material and its endoplasmic reticulum in the cytoplasm. Then they multiply in the animal or plant cells, just to be released in a large number, often destroying their host cells that helped the virus to survive and multiply.

Viruses can be classified by many criteria, but probably the most useful distinction is

dividing them into DNA and RNA-containing viruses [1]. SARS-CoV-2 is an RNA virus, the 7th coronavirus so far identified (Table 1). The name of coronaviruses originates from their protein-containing corona-like nuclear membranes. As the SARS-CoV-2 picture on the cover page of *Science* (Fig. 1) shows, out of viral membrane protein spikes are



Figure 1. Title page of *Science*, on March 27, 2020, one of the best scientific journals in word, devoted to COVID-19

Table 1.

Human Coronavirus Types

Coronaviruses are named for the crown-like spikes on their surface. There are four main sub-groupings of coronaviruses, known as alpha, beta, gamma, and delta.

Human coronaviruses were first identified in the mid-1960s. The seven coronaviruses that can infect people are:

Common human coronaviruses

1. 229E (alpha coronavirus)
2. NL63 (alpha coronavirus)
3. OC43 (beta coronavirus)
4. HKU1 (beta coronavirus)

Other human coronaviruses

1. MERS-CoV (the beta coronavirus that causes Middle East Respiratory Syndrome, or MERS)
2. SARS-CoV (the beta coronavirus that causes severe acute respiratory syndrome, or SARS)
3. SARS-CoV-2 (the novel coronavirus that causes coronavirus disease 2019, or COVID-19)

From: <https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html>

protruding and serve as the invasion tools for coronaviruses. Namely, these can attach to the ACE-2 (angiotensin-converting enzyme 2) receptor in our cells and after endocytosis, the virus can access the intracellular machinery of the mammalian cell. The receptor attachment and endocytosis are the first steps in the viral hijacking of our cells and the process is best illustrated in a figure published in the Science Times supplement of the New York Times [2].

Since discoveries in basic sciences are often not accepted and appreciated, it's worth mentioning that the first coronavirus was discovered in the 1960s by virologist June Almeida, who grew up in Glasgow, UK and left school at age 16, but subsequently mastered electron microscopy as a lab technician and went on to obtain a Ph.D. Her discovery could have been recorded even sooner: an earlier paper featuring her images was rejected as "just bad pictures of influenza" [3].

SARS-CoV-2 is remarkably similar not only to the initial SARS-inducing coronavirus from 2003, but also to RNA viruses that caused the Middle East Respiratory Syndrome (MERS) a few years ago, and the seasonal common cold ("flu"). These coronaviruses mutate very rapidly, and this is one of the main reasons why it is so difficult to develop long-lasting vaccine against influenzas, i.e., almost every year new mutations occur, hence new vaccines need to be produced. A recent issue of Science published not only the molecular structure of the SARS-CoV-2 (also known as 2019-nCoV), the virus genome but also the structure and composition of protein-membrane and the protruding spikes [4] (Fig. 2). The latter is particularly important for designing new drugs that may block viral attachment via the spikes to the ACE-2 receptors on mammalian cells. But the accompanying review article in this issue of Science provided another startling revelation: since December 2019 more than 350 genomic variants of new coronaviruses have been identified around the world... Furthermore, apparently new mutations occur almost every other day! [5]

The analysis of these genetic variants also revealed what was suspected during the preceding weeks, i.e., the deadly virus that suddenly appeared in nursing home patients

in Washington state of the USA jumped from animals to humans in the state of Washington and apparently was not imported from China. Furthermore, another deadly virus variant originated in or around Munich, Germany, and was somehow transferred to Italy. Also, the coronavirus which hit New York City so hard was apparently transported from Europe [5]. These great genetic variations in SARS-CoV-2 are one of the reasons for different mortality rates which were around 6% in Italy, 4% in Washington state, while 1-2% in China & USA.

It should be also acknowledged that coronaviruses are the etiologic factors in zoonosis, i.e., diseases when the pathogens jump from wild or domestic animals. SARS-CoV-2 in Wuhan, China apparently jumped from bats to other animals (e.g., civets, cats, wild dogs) that are sold as delicatessens in 'wet markets' that are so popular in China. New studies also indicate that animals exposed to severe or frequent environmental stressors, like temperature extremes, starvation, overcrowding (in farmed or domestic animals), shed the viruses much easier to other animals and humans, than healthy and well-bred animals [6]. It is also interesting that coronaviruses that are pathogens to us, do not make the host animal sick. And these zoonoses are becoming more frequent with global warming, adding one more example of environmental stressors affecting human health.

The new disease: COVID-19

It is interesting that the etiologic virus is new, actually novel, and the disease it creates is also new and unusual. Although it has a few similarities with other viral respiratory diseases, it also demonstrated major differences. The original SARS virus in 2003 attacked mainly the lower respiratory tract, especially the lung, and created severe bronchopneumonia that was exceedingly difficult to treat. The SARS-CoV-2, on the other hand, attaches mostly to the upper respiratory tract, e.g., nose and nasopharynx [7]. This differential target specificity is the main reason that COVID-19 starts with a dry cough, often before the detectable fever, within 3-5 days after exposure.

Then, depending on the immune status of the infected person, the clinical progression may include the spread of the virus to the

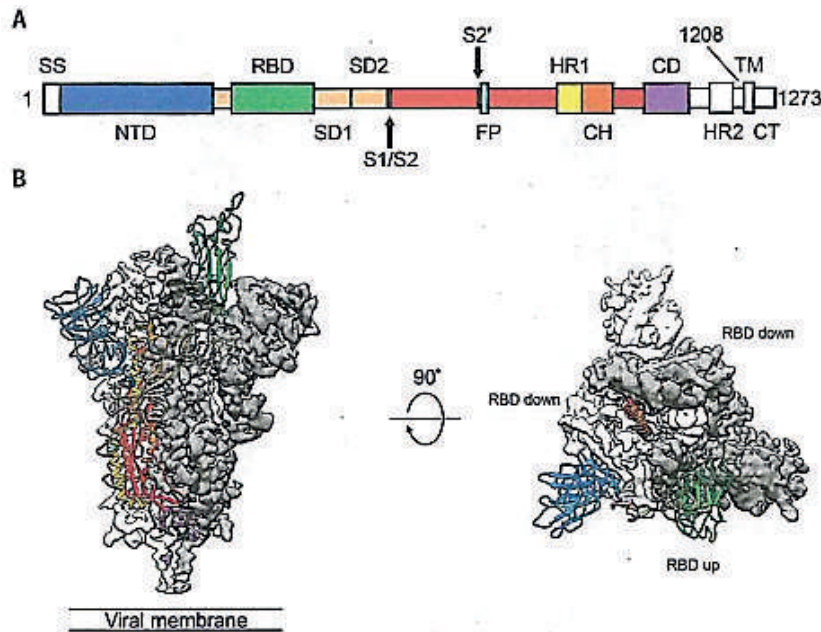
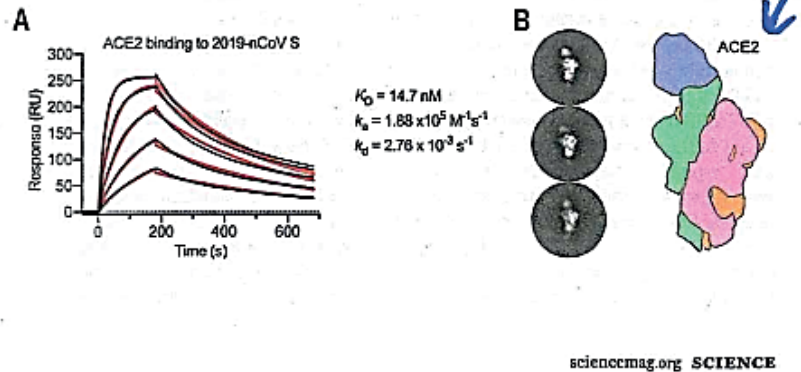


Fig. 3. 2019-nCoV S binds human ACE2 with high affinity. (A) Surface plasmon resonance sensorgram showing the binding kinetics for human ACE2 and immobilized 2019-nCoV S. Data are shown as black lines, and the best fit of the data to a 1:1 binding model is shown in red. (B) Negative-stain EM 2D class averages of 2019-nCoV S bound by ACE2. Averages have been rotated so that ACE2 is positioned above the 2019-nCoV S protein with respect to the viral membrane. A diagram depicting the ACE2-bound 2019-nCoV S protein is shown (right) with ACE2 in blue and S protein protomers colored tan, pink, and green.



1262 13 MARCH 2020 • VOL 367 ISSUE 6483

sciencemag.org **SCIENCE**

CORONAVIRUS

Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation

Daniel Wrapp^{1*}, Nianshuang Wang^{1*}, Kizzmekia S. Corbett², Jory A. Goldsmith¹, Ching-Lin Hsieh¹, Olubukola Abiona², Barney S. Graham², Jason S. McLellan^{1†}

The outbreak of a novel coronavirus (2019-nCoV) represents a pandemic threat that has been declared a public health emergency of international concern. The CoV spike (S) glycoprotein is a key target for vaccines, therapeutic antibodies, and diagnostics. To facilitate medical countermeasure development, we determined a 3.5-angstrom-resolution cryo-electron microscopy structure of the 2019-nCoV S trimer in the prefusion conformation. The predominant state of the trimer has one of the three receptor-binding domains (RBDs) rotated up in a receptor-accessible conformation. We also provide biophysical and structural evidence that the 2019-nCoV S protein binds angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) with higher affinity than does severe acute respiratory syndrome (SARS)-CoV S. Additionally, we tested several published SARS-CoV RBD-specific monoclonal antibodies and found that they do not have appreciable binding to 2019-nCoV S, suggesting that antibody cross-reactivity may be limited between the two RBDs. The structure of 2019-nCoV S should enable the rapid development and evaluation of medical countermeasures to address the ongoing public health crisis.

Figure 2. Cryo-EM (electron microscopic) structure of 2019-nCoV (also known as SARS-CoV-2) spike proteins (adapted from *Science*, March 13, 2020)

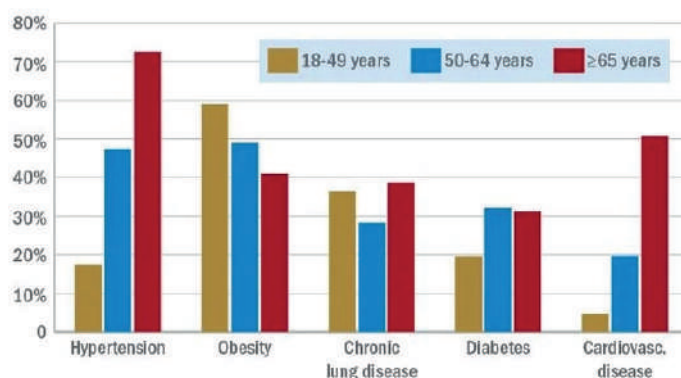
lower respiratory tract, including the alveolar sacs of terminal bronchi. There, since the alveoli are covered by thin epithelial layer what the virus attacks, defensively releases VEGF/VPF (vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor) from the surrounding connective tissue and macrophages. The peptide then increases vascular/capillary permeability, plasma fluid escapes, and often fills the alveolar sacs. This resulting pulmonary edema impairs, in severe cases completely blocks the oxygenation of venous blood that normally happens in the healthy lung. The resultant tissue hypoxia causes more VEGF/VPF release, because of the upregulation of HIF (hypoxia inducible factor) that triggers the increased synthesis and release of VEGF/VPF.

This early vascular damage in the pathogenesis of pulmonary edema is not unique to the lung. My research lab systematically demonstrated this in the initial stages of gastric erosions and ulcers, as well as in the molecular pathogenesis of ulcerative colitis [8-11]. Like in experimental ulcerative colitis, where anti-VEGF neutralizing antibodies prevented the full development of colitis, now after clinical reports showed that the blood levels of VEGF in severely ill COVID-19 patients were markedly elevated [12], clinical trials with commercially available anti-VEGF drugs like Avastin (bevacizumab) and Lucentis (ranibizumab) are in treating COVID-19 patients are appearing [12, 13].

The rapidly developing pulmonary edema is the reason for shortness of breath, and the need for respiratory ventilators in severely ill COVID-19 patients. If increased vascular permeability and edema, which are the first stage in any acute inflammation, not treated early, the cellular stage of inflammation is ensuing when infiltration of leukocytes in the next response to early tissue damage. This may progress to mild or severe bronchopneumonia that is the cause of death in the minority of COVID-19 patients. Fortunately, in about 80% of patients, the symptoms are mild or moderate, and only in 10-15%, the outcome is death. But the main concern from the public health point of view is that 5-20% of the infected people remain asymptomatic, i.e., unknowingly they may spread the virus, especially if they do not wear appropriate masks [14, 15].

Comorbidities and pathogenesis of COVID-19: - Another important clinical and public health pattern is emerging that seems to be consistent from the very early reports from China to the most recent cases in Italy, Spain & USA: the hospitalized patients who suffer the most severe outcome are those who have other underlying chronic diseases, such as diabetes mellitus (DM), obesity, hypertension, chronic lung and cardiovascular diseases (Fig. 3) and/or naturally compromised drug-induced immune suppression [16, 17]. The underlying mechanism is not clear, but a few elements in the pathogenesis of very severe COVID-19 are emerging, e.g., nonre-

Underlying conditions among adults hospitalized with COVID-19



Note: Based on data from the COVID-19–Associated Hospitalization Surveillance Network for patients hospitalized in 99 counties in 14 states from March 1-30, 2020.
Source: MMWR. 2020 Apr 8;69(early release):1-7

Figure 3. Major comorbidities associated with COVID-19 and their age-dependent distribution (modified from MMWR – Morbidity & Mortality Weekly Reports, April 8, 2020)

sponsive or poorly responsive immune system and the already existing tissue damage in the lungs and heart. It may be like the obesity-DM type 2 connection: obesity leads not only to non-responsive insulin receptors but also to sluggish immunity which allows the proliferation and dissemination of coronaviruses in the body. New reports are also emerging indicating "multi-organ failures" in a deadly form of the disease: inflammation in heart muscle, especially around the conduction system in the heart resulting in fatal cardiac arrhythmias. The existing atherosclerotic plaques become more prone to rupture that will lead to, often occlusive, thrombus formation, which is aggravated by abnormal blood coagulation, as first reported in patients from Wuhan, China [17]. In patients with COVID-19-related pneumonia, 10% had venous thromboembolism that contributed to their death. Almost half of COVID-19 patients have blood or protein in their urine, indicating kidney damage. Gastrointestinal (GI) symptoms and signs (e.g., nausea, vomiting, diarrhea) have also been reported and the GI signs may precede or follow the upper respiratory manifestations [18].

Very recent data and publications indicate that the multi-organ involvement and pathogenesis of COVID-19 is more complex and detrimental than initially thought. This is very nicely integrated and illustrated in a very recent review article in Science [19] (Fig. 4). It confirms that although the initial target in the pathogenesis is the respiratory tract, including the lungs, with direct damage to the alveolar epithelial and endothelial cells, other organs are also involved, especially in the minority of very severe cases. In this sequence, damage to the liver, kidney and the GI tract has been documented, but lesions in the heart, blood vessels, and brain are the major contributors, in addition to pulmonary edema, to the cause of mortality in very ill COVID-19 patients. The figure also includes the recently identified early sign and symptoms in this disease: the loss of smell because of viral proliferation in the nose in some of the infected people.

Thus, regarding the frequently discussed question "how SARS-CoV-2 kills" certain patients, i.e., by direct organ damage or via "cytokine storm" (reviewed in the next section), we could probably state that by both pathways [20].

The 'cytokine storm' – Among the complications of COVID-19, a new syndrome, the 'cytokine storm' is emerging. 'Cytokine storm' is a massive release of inflammatory cytokines, in a second wave of secondary cytokines (Fig. 5) in response to SARS-CoV-2 or influenza virus, i.e., when the release of defensive cytokines is much larger and last longer than in the usual inflammatory response to microbial or viral invasion [20]. The 'storm' may occur during the clinical course of COVID-19 and rarely in influenzas, and it often kills the patient... Even worse, it may develop 3-5 days after recovery in healthy-looking individuals and may exacerbate pulmonary edema, pneumonia, and cardiac complications.

Very recent studies started to shed light on the molecular mechanisms of 'cytokine storm'. Namely, during infection, our T-lymphocytes are activated to release cytokines which trigger additional T-lymphocytes to be made, which release more cytokines. Among the proliferating lymphocytes, cytotoxic T-cells roam the body and kill infected cells to stop the increased production of viruses that cause COVID-19 [20]. Normally, cytotoxic T-lymphocytes target only infected cells, but when the immune response goes into overdrive, these cytotoxic T-cells and the massive release of cytokines damage or kill healthy cells in our organs, especially in the lungs and heart. This storm is the major cause of mortality in about half of the 20% of hospitalized COVID-19 patients. Fortunately, it is relatively easy to diagnose the 'cytokine storm' by laboratory tests that show elevated serum ferritin level (the usual 200 ng/ml goes up to 500-800 ng/ml), accompanied by also increased serum D-dimer proteins and lactate dehydrogenase enzyme, originating from liver and heart [20].

Because of the clinical importance of 'cytokine storm', recent intensive research revealed an additional molecular/biochemical pathway: "glucose metabolism pathway [is] critical to the dysregulated immune response that kills many infectious disease patients, including those with COVID-19" [20]. The other main culprit is the transcription factor interferon regulatory factor 5 (IRF5) which is critical for pro-inflammatory cytokine production, and if it is genetically deleted in mice, the animals are protected against influenza-induced cytokine storms. During the

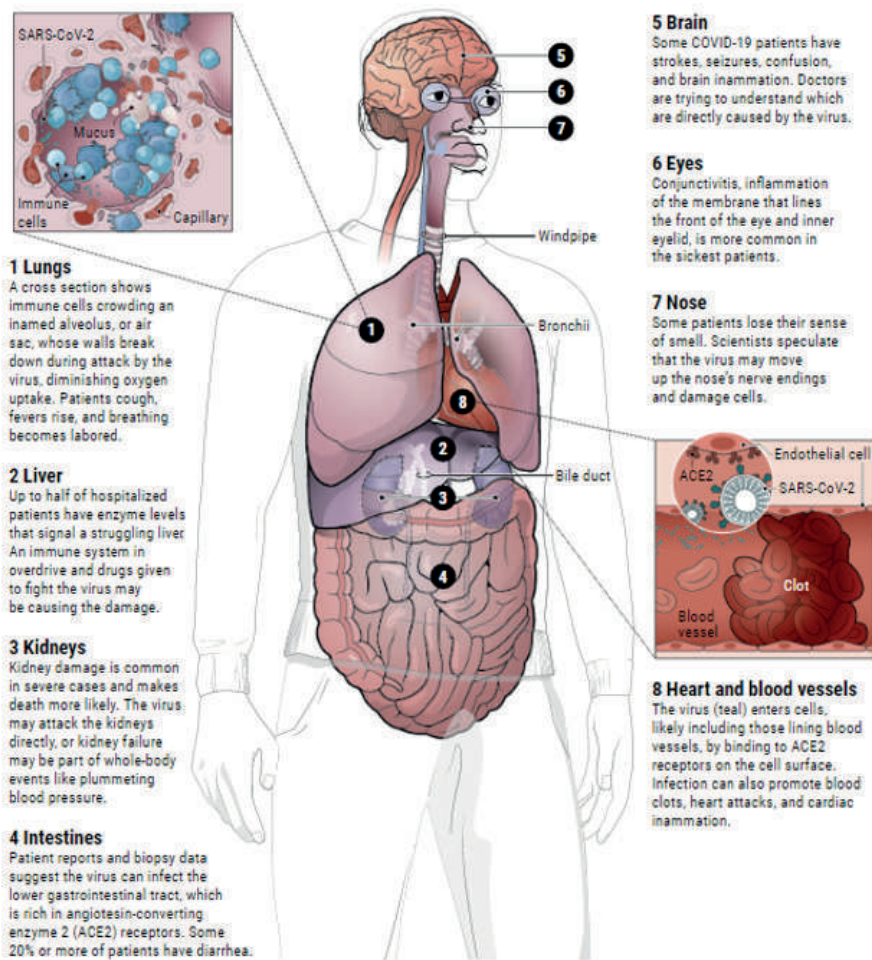


Figure 4. The multi-organ involvement in the pathogenesis of COVID-19 (modified from Science, April 17, 2020)

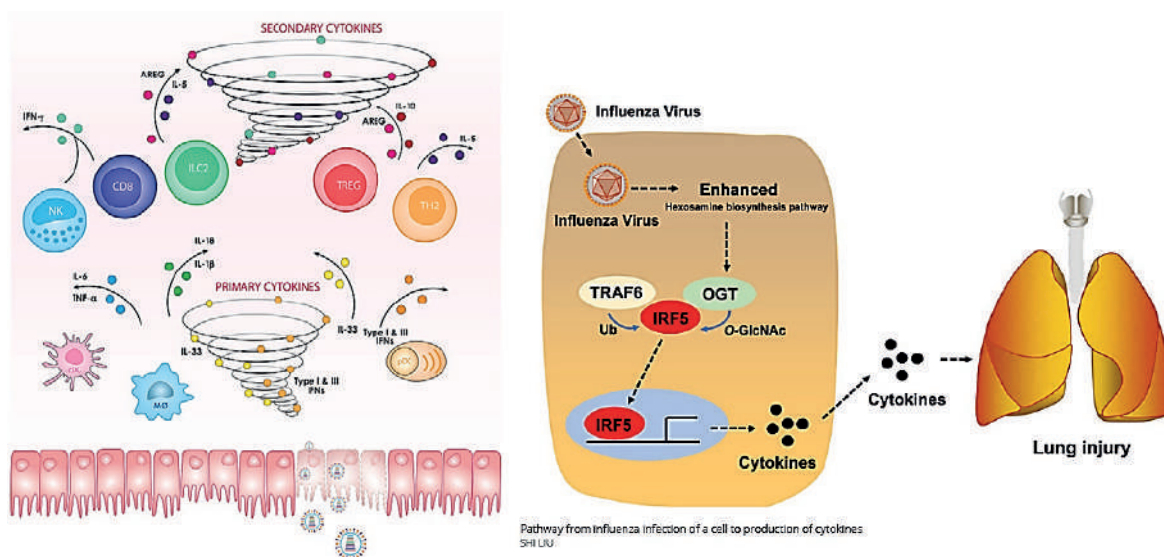


Figure 5. The 'cytokine storm': illustrating the importance of primary & secondary cytokines (adapted from Guo XJ et al. *Semin. Immunopathol.*2017; 39: 541-550), and its new molecular mechanism involving glucose metabolism (adapted from Williams R., *The Scientist*, April 15, 2020)

inflammatory response to infections, glucose metabolism is upregulated, in part to provide an energy source to our immune cells. The specific glucose metabolism pathway now identified is the hexosamine biosynthesis pathway which leads to the production of uridine diphosphate N-acetylglucosamine (UDP-GlcNAc)—pronounced UDP-GlickNack (Fig. 6). This nucleotide sugar is sometimes added to proteins in a process called O-GlcNAcylation. Namely, O-GlcNAcylation of IRF5 is necessary for the cytokine-producing activity of transcription factor IRF5 [21]. The research team also showed that patients infected with influenza coronavirus have higher blood glucose levels and more O-GlcNAcylation of IRF5 than healthy controls. Furthermore, blood glucose levels correlated tightly with levels of inflammatory cytokines [19].

Tests for COVID-19 detection. - The growing number of approved tests around the world (so far more than 25 tests have been approved by the USA FDA), the confusion, as well as intentional and unintentional misinformation, is also spreading in the news and social media, often even in the scientific literature. Thus, it is important to clarify some facts and to distinguish the two types of tests so far available in most of the countries:

- Direct detection of SARS-CoV-2 (the new official name of the virus) which causes COVID-19: These tests detect the viral RNA fragments in the mucus secretion (obtained by upper respiratory tract swabs that are inherently prone to error) or in the blood (more reliable and accurate). These biochemical methods usually involve PCR (polymerase chain reaction) tests that could be performed, until recently, only in specialized molecular pathology labs. At the end of March 2020, the FDA approved a very rapid PCR test that can be performed in office/desktop type "ID NOW" instruments produced by Abbott Labs. These instruments are in common use to detect influenza and other viral or bacterial products. With this technique, positive qualitative results can be seen in 5 mins, negative ones in 13 mins. To measure the viral levels of RNA in the blood, samples still must be sent to specialized labs. A very recent study, in part originating from China indicates that "throat washing outperforms nasopharyngeal swabs for coronavirus detection" [22].

- Measuring the antibodies against SARS-CoV-2 in the plasma, obtained by centrifugation the venous blood samples: Recently approved methods use only saliva or a drop of blood, obtained after needle pick of fingers, as source material for the qualitative detection of specific IgG and IgM. Thus, these tests do NOT detect the virus, only our antibodies that develop in a few days or weeks after the exposure, irrespective if a person is sick, or asymptomatic. Positive results may also indicate that the patient is immune to this virus. This is the medical reason why people with the defective or drug-suppressed immune system are so susceptible to COVID-19, i.e., since they cannot develop antibodies against the virus.

It's also important to understand that there is no such thing as "drive through testing" – only drive-through sample collection (of swabs) that need to be sent to specialized labs, where the results may be ready in 2-4 days.

Prevention and treatment. - As with any infectious disease, the best medical approach to COVID-19 caused by the SARS-CoV-2 is to eliminate, kill the bug... But since there is no truly affective, FDA-approved antiviral drug for this disease, we must rely on our own immune system. Naturally, our immune cells, mostly B-lymphocytes and plasma cells develop IgG & IgM antibodies against virtually all pathogenic bacteria and viruses. If a patient recovers from an infectious disease, these antibodies can be recovered and concentrated from their plasma. The purified or synthetic antibodies may then be administered to severely ill patients and this has been the standard of medical care for more than 100 years before antibiotics became available following World War II.

During the COVID-19 pandemic, this kind of natural plasma transfusion has been used successfully and several companies, as well as government agencies, are rushing to synthesize large quantities of effective IgG & IgM antibodies. But until these antibodies will become commercially available, we may use other natural products. Among these, our first line on nonspecific defense against almost any type of cell & tissue injury is the antioxidant system which protects against oxidative stress in our body:

- Vitamins C and E are the best known – but we have to take them in higher doses than the 'daily recommended amount'. The water-soluble vitamin C need to be ingested in 1-2 grams/day (e.g., 1 g or 1000 mg tablets in the morning and evening). The lipid-soluble vitamin E, if taken as 400 IU (180 mg), is probably enough every other day.
- Selenium (Se) is an essential trace element for animals and humans that need to obtain selenium from dietary sources. Plants convert selenium mainly into Se-methionine & selenocysteine which are potent antioxidants. Furthermore, glutathione peroxidase (GPx) is a selenium-containing antioxidant enzyme & the GPx/glutathione system is a major defense against oxidative tissue damage (stress). Since the about 30 selenoproteins are also immunomodulators, we need to consume at least 200 micrograms of organic selenium tablets, obtained usually from yeast (the inorganic selenium present in 'multivitamins & multimineral' tablets is not absorbed from our gut).
- Zinc is not a direct antioxidant and no COVID-19 magic bullet but has shown to help with other coronaviruses that also cause common cold. There zinc lozenges helped to shorten the misery phase (e.g., running nose, soar-throat) of common colds.

Since the COVID-19-inducing virus accumulates and proliferates in the upper respiratory tract, i.e., nose and nasopharynx/throat (as opposed to SARS-inducing coronavirus which attacks the lower respiratory tract, like lungs and lower bronchi), based on experience with zinc lozenges in common cold, the natural alcohol (22% ethanol) present in Listerine-like lozenges may also be helpful in the current pandemic (e.g., some of us use Listerine gargles several times a day...) Nevertheless, let us keep everything in perspective: all these are temporary measures until vaccine and new, specific antiviral drugs will become widely available.

It should be emphasized that we are referring here only to chemical means of prevention, and this should be parallel or preceded by physical means of prevention, such as frequent hand-washing with soap and water, wearing masks (Fig. 6) in public spaces as well as a social

distancing of at least 2 m. Be aware that not all masks created equal: the most effective ones are the N95 masks that exclude 95% of the very small, tiny particles (i.e., 0.3 microns, in comparison the human hair is about 70 microns). (Fig. 6). The next best masks the medical/surgical ones that have 3-ply of special material and protect against 60-80% of small particles.

Another important dictum of public health and preventive medicine is that 'if primary prevention fails, we have to start secondary prevention', i.e., treatment. As stated before, there is no approved drug treatment for COVID-19 in any country of the world, - but there is the emerging pipeline of potentially other medicines that proved to be effective in other viral or bacterial diseases [23]. Among these, apparently, the most effective seems to be is remdesivir which was used successfully against Ebola virus, and several controlled clinical trials are now on the way with this drug around the world; University of California Irvine (UCI) Medical Center, under the leadership of Dr. Alpesh Amin was the first to start clinical trial with remdesivir. Other drugs in the pipeline are chloroquine and hydroxychloroquine which have long been used for treatment of malaria, rheumatoid arthritis and lupus, but these drugs have a narrow therapeutic window and people who used these for COVID-19 prevention without medical supervision often died because of cardiac toxicity [19, 20]. Chloroquine derivatives block the attachment of SARS-CoV-2 virus spikes to ACE-2 receptors on human cells. Colchicine is an FDA-approved anti-inflammatory drug to treat gout and pericarditis but now applied to mitigate the 'cytokine storm' in severe COVID-19 patients, along with or independently from the also potent anti-inflammatory glucocorticoids. A group of researchers at the Montreal Heart Institute and the University of Montreal aggressively investigate to stop the overproduction of immune cells and cytokines that damage the lungs in the 'cytokine storm', resulting in acute respiratory distress and multi-organ failure (19, 20). But as much as these drug trials and investigations are important now, these are not replacement for the intensive research to find specific antiviral drugs and vaccines to treat or prevent COVID-19, respectively.

N95

The N95 is the most recognizable and effective mask. Its name means it can block at least 95 percent of tiny particles — 0.3 microns — that are the hardest to capture. An average human hair is about 70 to 100 microns wide.



Medical

Medical masks come in a few varieties and are less effective than N95s: Some filter as much as 60 to 80 percent of small particles under lab conditions. When worn properly, they can help prevent the spread of the coronavirus by catching droplets when you cough or sneeze.



Homemade

With medical masks in short supply, many have turned to making or buying homemade ones. Depending on the fabric and how it's made, a homemade mask can sometimes protect the way a simple medical version does. And any face covering is better than nothing.



Homemade With Filters

This is another homemade mask, made from 100-percent cotton t-shirts, with a pocket sewn in to hold an additional filter.



We used a coffee filter in this mask. Paper towels have also been tested. One experiment found that two layers of paper towels on their own blocked between 23 and 33 percent of 0.3-micron particles.



Figure 6. The various forms of masks (modified from the New York Times, <https://www.nytimes.com/interactive/2020/health/coronavirus-best-face-masks.html?auth=login-email&login=email>)

COVID-19 epidemiology and public health

If we learned anything so far from the pandemic of this new disease is the importance of public health that my former dean at the Harvard School of Public Health Dr. Howard Hyatt defined 'our patient is the nation'... Most countries of the world neglect the funding for public health, dismantle, diminish, or under-fund national surveillance and preventive programs.

The USA is one of the worst examples in this and now we are paying a price for it (Fig. 7). Most of the nation-states of Eastern Europe do not even have modern schools/faculties of public health at university levels... Even worse is the almost total lack of education of our children about the basic principles of public health and epidemiology in our elementary and high schools. Should we then be surprised that people accept misinformation about the

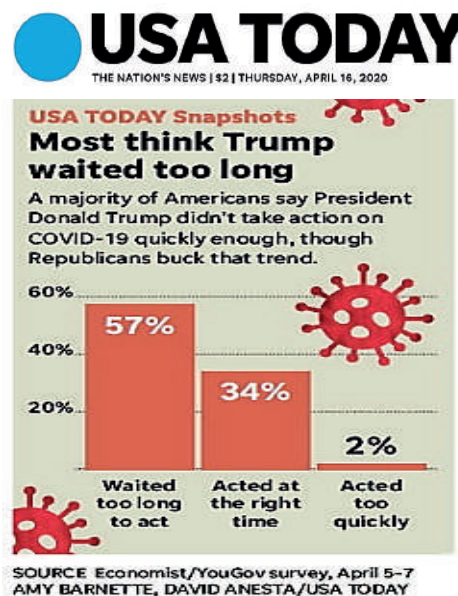


Figure 7. One of the main reasons for the late response to COVID 19 in the USA & the public reaction to it in mid-April 2020 (modified from the Los Angeles Times & the USA Today, respectively)

pandemic, do not follow or outright resist preventive measures? Or that our TV, radio, print news, and social media keep repeating scary news about the TOTAL number of virus-positive people and daily new cases, also emphasizing only the daily deaths...

One of the first principles of epidemiology is that we should not look only at the total number of cases, but rather the ratio of cases per unit of population or percent (%) of the total population in the state or county/region or city. For example, as I am finishing this review article in the middle of April, the total number of COVID-19 positive cases world-wide has been 2,243,512, with 154,209 deaths, while the USA had on April 17, 2020, 701,475 cases and 37,054 deaths (24). If we look at these numbers as a ratio, e.g., per 100,000 or millions of people, we get a very different and more realistic picture wherein both the number of COVID-19 cases and the number of deaths in Spain, Switzerland, and Italy show the worst statistics (Fig. 8). It is interesting that some of these statistical comparisons, originating from Europe and USA, do not include Chinese data – in part, because by numerous experts believe that the 'Chinese data are suspect', they keep changing, e.g., even in the middle of April 2020, the Chinese death toll suddenly jumped, apparently due to their initial underreporting thousands of cas-

es in some parts of China... Nevertheless, as the colored world map indicates (Fig. 8), it is probably safe to assume that the number of COVID-19 patients in China was not as prevalent as in some countries of Europe or in some states of the USA.

Another scary example of lack of epidemiologic insights and public health perspectives is not being able to distinguish the prevalence (total number of cases in a population) from incidence (new cases per day or week or month) and reporting these numbers only in daily totals. In California, we have seen the daily deluge of TV news and other news/social media reporting the TOTAL numbers that enhance the anxiety, bordering on hysteria in some segments of the society. Surely, every new case and death are a tragic example of our inability to save lives, but if we look at these numbers as PERCENT changes, the most recent data indicate much rosier, almost encouraging picture (Fig. 9). Namely, the percent changes in both new cases and deaths in California are dropping and started to 'flatten the epidemiologic curve', most likely because California was the first (on March 15, 2020) state, among the 50 states of the in the USA, to order a strict 'stay at home order' and closing all public gatherings, including sport events, schools, restaurants, bars, and non-essential businesses.

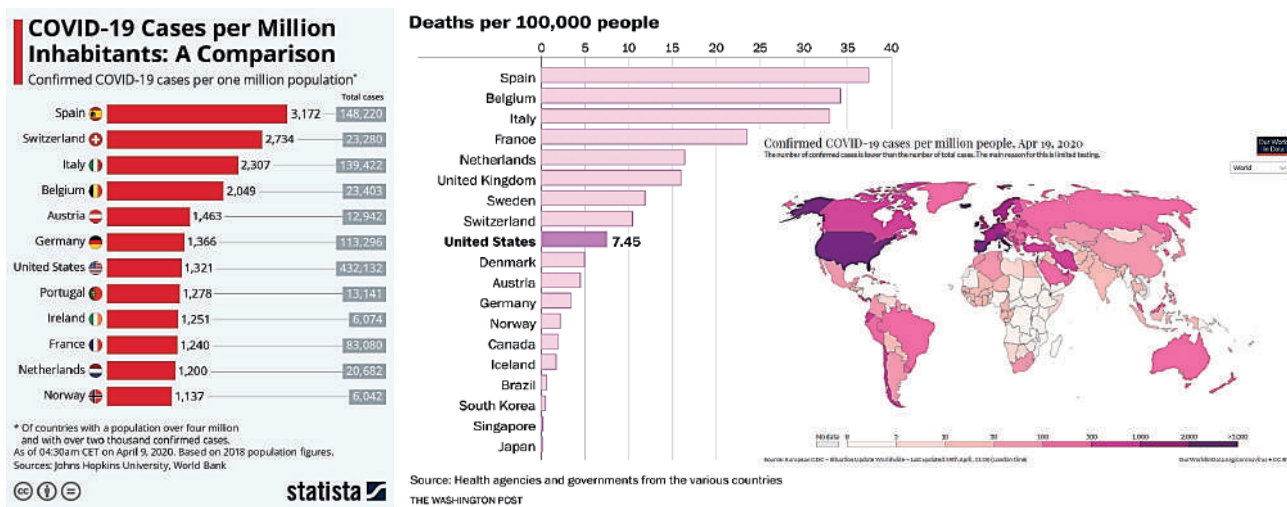


Figure 8. COVID-19 cases per million of inhabitants and deaths per 100,000 people in various countries of the world (sources are indicated in the figures)

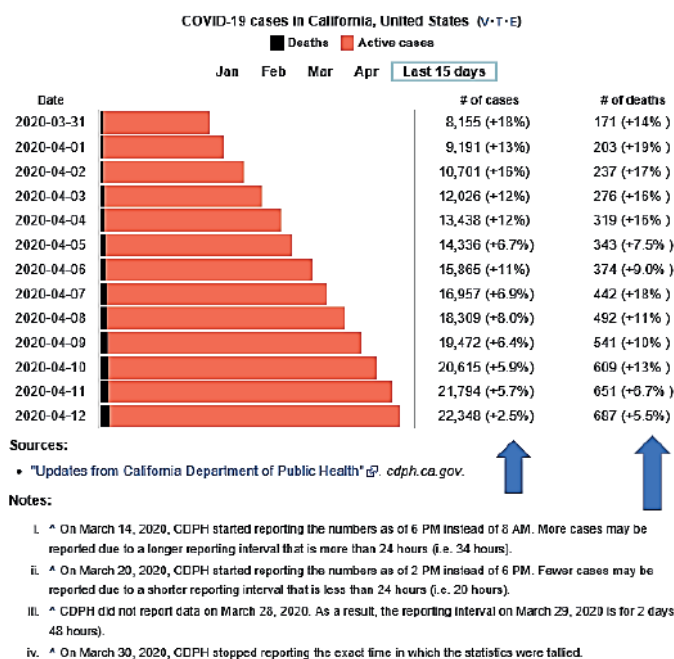


Figure 9. Comparisons of TOTAL number of new cases of COVID-19 and related deaths vs. the PER CENT daily changes (source as indicated in the figure)

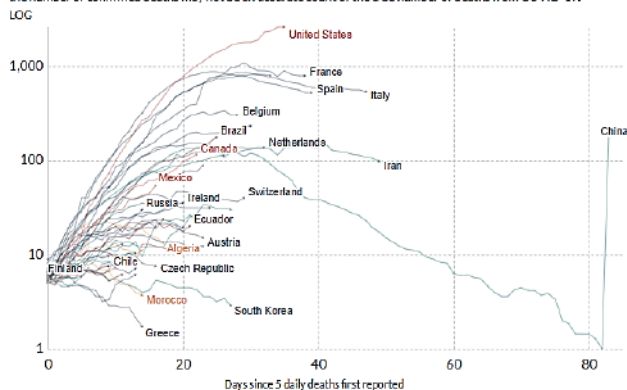
Bending the curve and case fatality ratios. - 'Flattening the curve' is frequently used term during this pandemic both in the scientific literature and in the lay press. It also refers to flattening the peak in the rapidly rising incidence of new cases that may overwhelm the capacity of the healthcare system in any community. The underlying logic is that if we slow the occurrence of new cases, e.g., by social distancing, contact tracing, and isolation, the slow rise of new COVID-19 cases could be

handled by the available outpatient clinics and hospital beds. Epidemiologically, it refers to the decreasing the daily incidence of new cases or COVID-19 deaths, eventually reaching a pick, then starting a decline. As shown in Fig. 10, most of the countries started this decline, except the USA, due to multiple reasons, as we will see later in this review.

Another important epidemiologic and public health parameter is the 'case fatality ra-

Daily confirmed COVID-19 deaths: are we bending the curve?

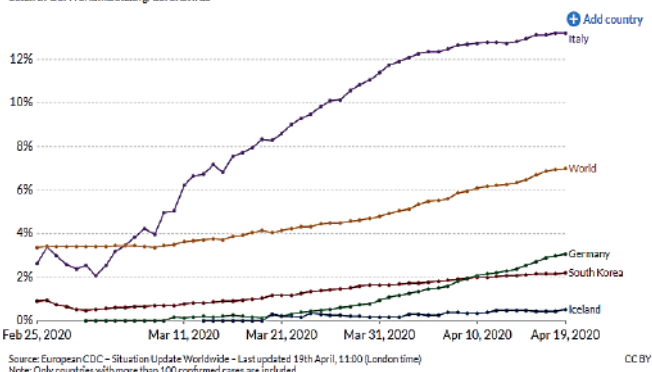
Shown is the 7-day rolling average. Limited testing and challenges in the attribution of the cause of death means that the number of confirmed deaths may not be an accurate count of the true number of deaths from COVID-19.



Source: European CDC - Situation Update Worldwide - Last updated 19th April, 11:00 (London time)

Case fatality rate of the ongoing COVID-19 pandemic

The Case Fatality Rate (CFR) is the ratio between confirmed deaths and confirmed cases. During an outbreak of a pandemic the CFR is a poor measure of the mortality risk of the disease. We explain this in detail at [OurWorldInData.org/Coronavirus](https://ourworldindata.org/coronavirus)



Source: European CDC - Situation Update Worldwide - Last updated 19th April, 11:00 (London time)
Note: Only countries with more than 100 confirmed cases are included.

Figure 10. Daily COVID-19 deaths and the case fatality rates in several countries, in time-dependent fashion from mid-February to mid-April 2020 (sources are indicated in the figure)

ratio' that refers to the ratio between confirmed deaths and confirmed clinical cases (Fig. 10). In this COVID-19 pandemic, in the case fatality statistics, unfortunately, Italy is on the top of the curve, much above the world average, while Germany, South Korea, and Iceland are below the world average. Iceland, in this case, deserves special attention... Probably because it is a relatively small, isolated country, led by enlightened public health and political leaders, the majority of the population was tested, a few cases have been detected, then traced and isolated. Then it should not be surprising to all of us that from the public health point of view, Iceland is the best country in the world, especially in this pandemic.

This brings us to another surprising, sad conclusion: we should not blame only China since most of the declared "new cases" are unreliable since it depends on what part of the population has been tested either for SARS-CoV-2 RNA fragments or antibodies against it... The USA is probably one of the worst examples in this, since test kits, despite all the promises and predictions are still lagging... How can we then tell what the REAL incidence of disease is if we do not test the majority of the population? Even worse (and only a public health-trained pathologist can say or write this), we can only count death bodies with great certainties. This is one of the reasons that we have this surprising distribution of COVID-19 confirmed cases vs. deaths per million population (Fig. 11): African countries (in the lower left of the distri-

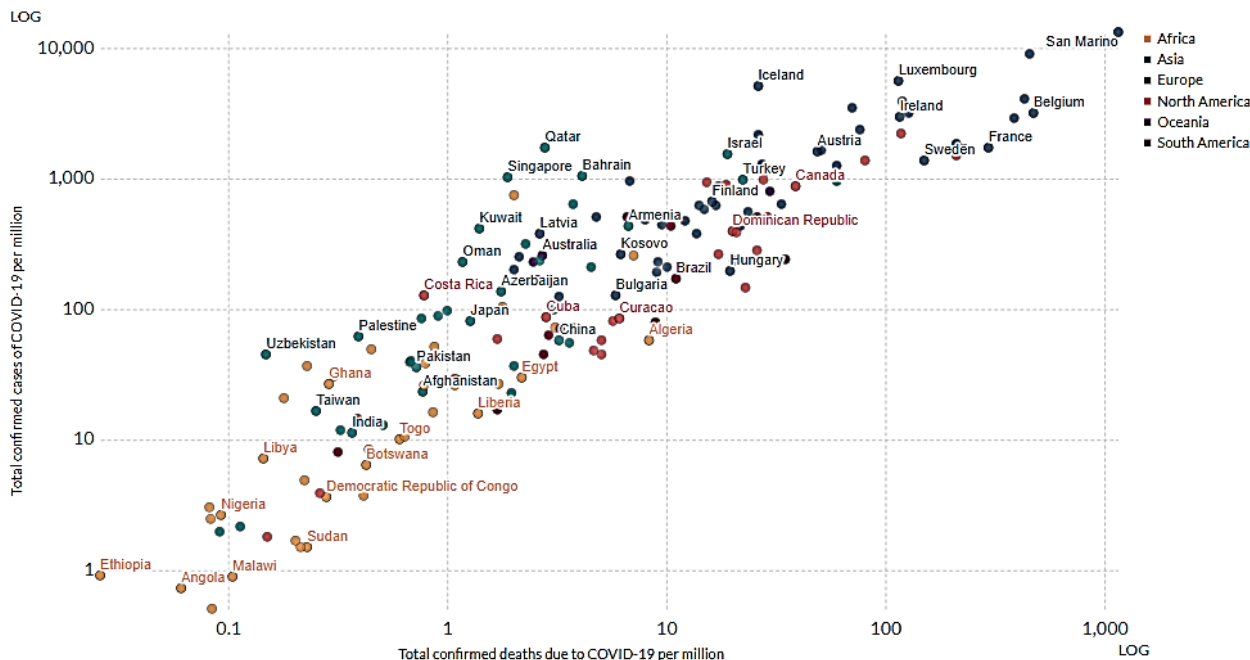
bution) have low death rates because they don't test the majority of their populations, while wealthy countries of Europe that try to test most of their inhabitants have the highest rates of confirmed COVID-19 cases of death rates per millions of their population (Fig. 11). Sadly, we will never know the real prevalence and incidence, because the large parts of the population were not tested (25), either because of the non-availability of test kits or poor organization of public health services or for other reasons. More concerning is what the recent results and estimates in California indicate: the more realistic prevalence of COVID-19 cases maybe 40-50 times higher than the current infection rates indicate...

Comparison of COVID-19 calamities vs. other pandemics.

– When we are in the middle of the public health crisis, it is natural to assume that it is terrible, we have never seen something similar or never lived through, but we have to put this pandemic in perspective... The best example is probably the influenza epidemic that returns almost every fall or winter and it is caused by another coronavirus: when a lot of people are panicking about COVID-19, they forget that they may get "flu" more likely than the new disease... The prevalence of "flu" is almost 10 times higher than that of COVID-19, but fortunately, 'flu' mortality is lower (0.1 % vs. 1-2 % of COVID-19). But, despite lower mortality of 'flu', because of its much higher prevalence, more people die of influenza than that of COVID-19.

COVID-19: Confirmed cases vs. deaths per million, Apr 19, 2020

Both measures are expressed per million people of the country's population.
The confirmed counts are lower than the totals. The main reason for this is limited testing.



Source: European CDC – Situation Update Worldwide – Last updated 19th April, 11:00 (London time)

OurWorldInData.org/coronavirus • CC BY

Figure 11. COVID-19 cases vs. deaths per million people, worldwide (sources are indicated in the figure)

Another useful comparison is to compare deaths in each country with other main causes of mortality. In the USA, the CDC (Center for Disease Control and Prevention) This season CDC estimates that, as of mid-March, between 29,000 and 59,000 have died due to influenza illnesses. Add to that the misery of hundreds of thousands of flu-related hospitalizations and millions of medical visits for flu symptoms this season. This is like the current COVID-19 deaths of more than 37,000 in the USA. This year's flu season will be possibly less severe than the 2017-2018 season when 61,000 deaths were linked to the virus. Globally, the World Health Organization (WHO) estimates that the flu kills 290,000 to 650,000 people per year, vs. the COVID-19-related more than 155,000 deaths until now [26].

Comparison with other seasonal infectious diseases may give us some hope since most of the other seasonal diseases show a clear pattern of waxing and waning over the years (Fig. 12) [27]. The incidence of these diseases decreases for several reasons, one of these being the warm weather, like with influenza... Population density is another major factor for the rapid

spread and high prevalence of infectious diseases (Fig. 13). Expert opinions are sharply divided with COVID-19; some predicting a drop in new cases during the summer, but others, especially some of my alumni at the Harvard School of Public Health doubt that. New data on the prevalence and incidence of new COVID-19 cases in hot Brazil and Australia indicate that this new disease may persist even during the hot and wet summer months... There are also pessimistic predictions that the second wave of COVID-19 cases might be much worse than the initial prevalence.

COVID-19: Chaos, panic and stress

Chaos and anxiety are often seen in epidemics, especially when it grows to a pandemic level. As a recent article stated, "crisis response has always been chaotic" (Fig. 14) which might be an exaggeration but citing the example of 'Spanish flu' (1918) and the Great Depression (1933) in the USA, the article quips "we start with inertia, bestir ourselves with hubris, move on to bungling, and spice things with venality" [28]. These articles also analyze the mistakes and lessons learned from the 1918 pandemic, com-

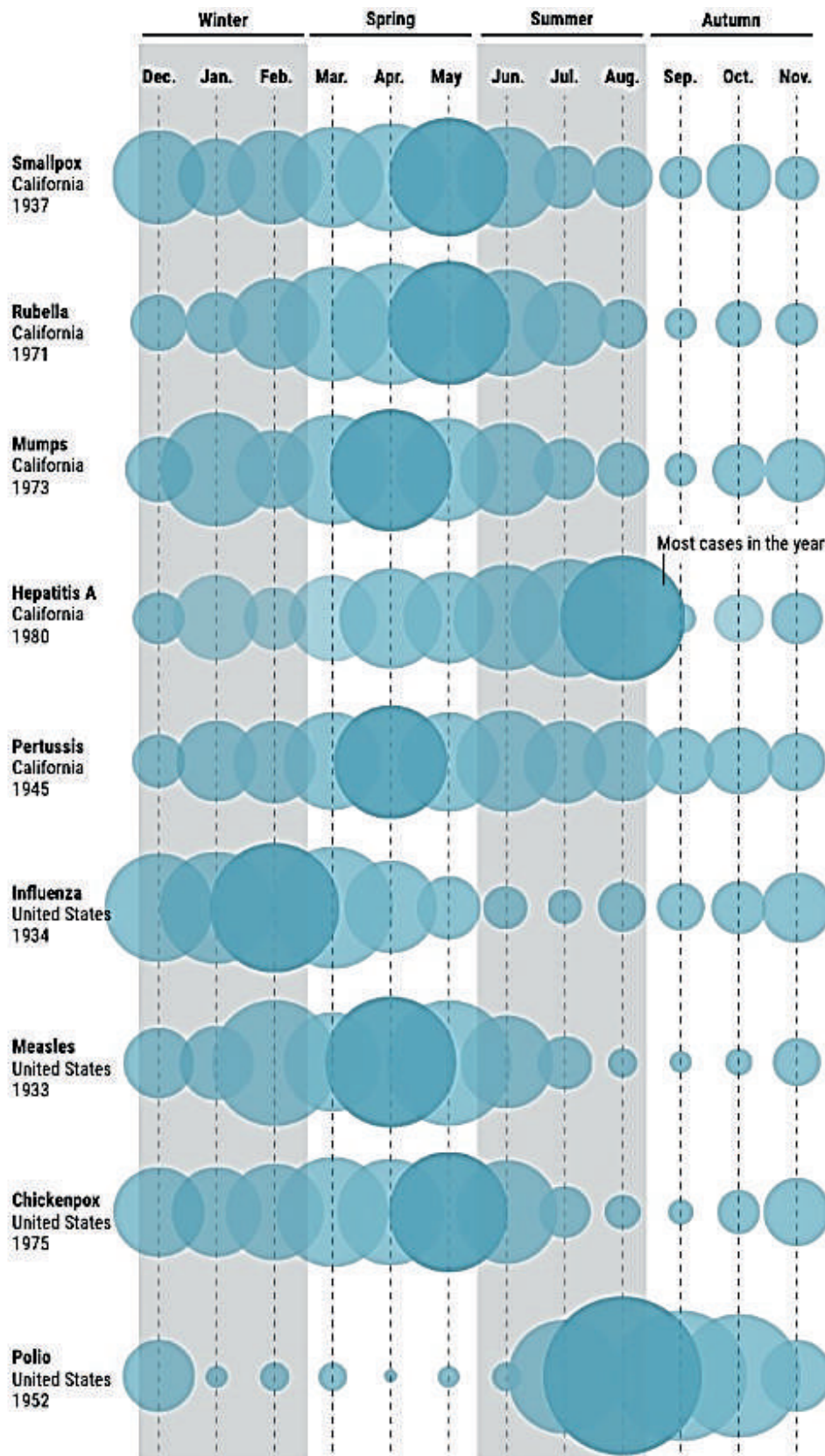


Figure 12. The seasonal waxing and waning in the epidemics of several diseases, in historical perspectives (modified from *Science*, March 20, 2020)

paring the responses in four cities (Los Angeles vs. San Francisco, and Philadelphia vs. Saint Louis). Cities that shut down public gatherings, closed shops, factories, and schools very early in the 1918 pandemic had a much lower number of influenza cases and mortality, in comparison with those that reacted late or initially denied the existence of any danger [29].

But we do not even have to go back to the early 20th century – we have examples of disorganized or unresponsive leadership in the COVID-19 pandemic: “Where Germany had success in fighting coronavirus, Britain failed: “Johnson proclivity for wartime bravura rings hollow in the midst of a public health emergency” [30]. UK has performed about 350,000 tests and almost completely dropped any attempt of contact tracing – leading to chaos, panic and anger in their population and healthcare sector. Germany, on the other hand, gave itself a head start in testing that resulted in much better public health outcomes.

In the Americas, Brazil and the USA are bad examples when and how to react to a pandemic like the COVID-19 storm... Although the WHO announced the pandemic on January 30, 2020, when it was obvious that the new virus was rapidly spreading around the globe, the USA did nothing in the entire month of February; no testing, no suggestions for social distancing or other preventive measures... In some circles, COVID-19 was considered just ‘another flu-like disease that will disappear with warmer weather’... It was only the State of California that on March 15 first announced the state-wide stay-at-home order, closures of schools, shops, and all non-essential businesses... Other states followed that a few days or weeks later.

No wonder then that some segments of the population were bewildered, confused and angry – that lasts until the present days. Furthermore, that led to panic buying of food, toilet papers, sanitizing tools, followed by a rush on face masks, bordering on hysteria. If we combine these stressors and add home isolation, loneliness, depression, and anxiety, the predictable outcome is a stress reaction, i.e., distress. All this could have been prevented by good planning, ‘prepare for the worst, - hope for the best’, and follow the basic tenets of public health and preventive medicine. i.e., test/

detect the disease, isolate the infected person, followed up with contact tracing.

The stress of COVID-19. - As stated above, the distress was almost predictable in this pandemic, also illustrated in Figs. 14&15. “Stress is the nonspecific response of the body to any demand made upon it”, as we stated and discussed in our recently published book on Stress [31]. By definition, stress should be caused by different factors (stressors) eliciting similar neuroendocrine changes, like the rapidly released catecholamines and sustained, elevated levels of secreted glucocorticoids [31]. The multifactorial etiology is almost given in a pandemic like this, e.g., anxiety about what the future may bring, depression, isolation, family arguments in closed quarters, real or perceived food shortages, unemployment, (temporary) loss of income, all culminating in increased domestic violence and suicides. The more psychological, societal, and physical stressors hit us, the more serious is the resultant distress reaction [31, 32].

The distress may involve all segments of the population, but the most severely affected are the healthcare workers (e.g., emergency room and intensive care unit doctors and nurses), and contact tracers. The additional stress on healthcare workers, besides almost all the other factors that hit any segment of the society, are the long hours they must put in, in part because of the shortages of doctors and nurses, lack of sufficient personal protective equipment, triaging patients that cannot be saved either due to lack of respirators or hospital beds, seeing dying patients... No wonder then that in some hospitals nurses and others demonstrate (Fig. 15), demand improvements or a few refuses to work to protect themselves and their families from potential exposure to the new virus. All this is compounded by the fact that thousands of doctors and nurses died worldwide, apparently in a much larger percentage than any other segment of the population.

Another unappreciated and stress-prone profession are the contact tracers [33] who are doing a critical, often very stressful job in the initial stages of epidemiology: after detecting a virus-positive, symptomatic or asymptomatic patient, they have to speak to the patient, often in their home. Sometimes, they don't let

NATION'S HEALTH

© USA TODAY / MEGHA/AFPL (2); GETTY IMAGES



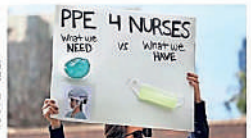
Nurses and other hospital staff protest outside a hospital as they call for adequate protective equipment during a protest outside Westchester Medical Center in New York on Thursday, some coronavirus cases surge.

Stress, shortages push nation's nurses to brink

Hospitals: We're trying to preserve the PPE we have

By Matthew

A week after receiving from a brief, nurse Heidi Cruz was given a hospital mask and assigned to a hospital. Medical Center's need of patients suspected of having the virus that causes COVID-19, but nurses are not fully equipped. A hospital nurse managers for an 1800-bed hospital. She took shifts, experienced from her hospital and mentioned for a different hospital.



School closures raising parents' stress levels

Many are concerned that their children will fall behind in studies, a new survey shows.

BY SONALI KOHLI

Parents across California are more stressed than usual about school — or lack thereof — is a major source, according to a statewide survey of 1,300 public school parents commissioned by a nonprofit research and advocacy group.

Most parents gave their schools and districts credit for about 6 weeks of planning but worry about their kids falling behind academically. The same equity issues long entrenched in California schools remain scorching the pandemic, said Jill Smith Arrillaga, executive director of Education Trust West, which sponsored the survey conducted by the research firm Global Strategy Group from March 26 to April 1.

According to the poll, 89% of parents are concerned about ensuring their children do not fall behind academically during school closures, and 79% are wor-



YADIRA DE ROSA and her second-grader, Yhadira, pick up computers at Ellen Ochoa Learning Center.

ried about their children's mental well-being while at home. The poll showed that 80% of parents said their own stress is higher or much higher than usual, and 49% reported that their children's stress was higher than usual.

"Our poll finds that parents crave consistent contact with teachers and equitable access to academic resources," Smith Arrillaga said. The poll found that access to remote learning was not equal. Families that were either low-income parents, African American par-

ents or Latino parents were less likely to have been in contact with their child's teacher, she said. At first, when school closures were thought to last only through spring break, parents felt the expectations were manageable, said Araedil Simoes, project director for the Parent Organization Network. But now, as the length of closures stretch into the unknown and financial burdens increase, parents' stress is growing, she said.

"The length of time has been extended as days and

weeks go by," Simoes said. "So right now a part of the stress is coming — from the uncertainty and really from not having a clear plan" for long-term distance learning or enrollment.

Schools should now think about distance learning plans that extend for six to nine months and help families understand how to track their children's progress, she said.

Beyond income and race, parents of students with disabilities and English learners reported greater challenges.

Also unanticipated parents "will not be benefiting from the federal relief that many of us will be benefiting from," said Xilvina Cruz-Gonzalez, president of the California School Nurses Association and an Assisi Unified school board member. Because of that financial uncertainty, she said, it is important to "make sure we are communicating with the parents in the language they understand."

A group of educators and school leaders is working to address achievement gaps that are exacerbated by the

USA TODAY ■ THURSDAY, MARCH 26, 2020 ■ B 8

Meditation apps ease angst in stressful time

Exercises, coping tips offered for free

Jessica Goodwin
USA TODAY

As uncertainty continues to grow around the coronavirus pandemic and life in restriction remains, so has the level of stress and anxiety for many consumers.

Popular health and wellness apps are now offering free services to help people cope in the midst of unprecedented times.

Meditation app Headspace announced Monday that it is offering free premium services



Meditation apps including Headspace, Simple Habit and others are offering free services as stress and anxiety rise over coronavirus. HEADSPACE/GETTY IMAGES

Figure 15. Other stressors in COVID-19 pandemic and coping tips, like meditation (sources are indicated in the figures)

the contract tracers in, or if the patient agrees to speak, s/he may deny that they are in danger and refuse to reveal who they were with during the preceding week, since the contacts may also need to go to self-isolation for at least for two weeks, losing potential income for a few weeks... Then, the contact tracers must speak to all the people whose names were revealed to them, going through the same, often unpleasant conversation as with the initial patient. And this could be repeated 10-15 times a day... Thus, that it's not surprising that thousands of contract tracers are needed in the USA, and only after their entry salaries were substantially increased, like in Massachusetts [34], candidates showed up in throws, despite the distress they may face, since the stressful job may relax the financial burden in their families...

We should also mention a few remedies in the pandemic stress, and fortunately, the social media and lay press are full of stress-reduction exercises, diets, and other measures. Among these ones of the simplest, science-proven intervention is meditation, yoga and the easy, seven-minute workout (Figs. 15, 16). All these should be preceded or associated with a healthy diet (with a lot of vegetables, minimal carbohydrates, and salt), plenty of hydration with regular tap water, daily exercise (at least

30 min of walking), breathing exercise, and (if available) plenty of sunshine... If none of these steps help, to avoid going into a deep depression or alcoholism, or domestic violence, obtaining professional help from licensed mental health experts is crucial!

Lessons learned and planning for the future. - Despite all the challenges, chaos, panic and stress associated with the COVID-19 pandemic, we should extract some beneficial lessons. Although there are pessimistic predictions (e.g., 'end of globalization' - actually, we need coordination and cooperation in response to pandemics like the new coronavirus), and truly futuristic musings on 'how pandemic could reshape civilization', a rational, multidisciplinary global plan should emerge.

Among the first things we should be ready to accept that zoonoses, disease caused by viruses jumping from animals to humans, are becoming more prevalent, and these viruses mutate very frequently [5]. This makes very difficult to develop new vaccines and specific antiviral drugs. Next, we should be vigilant that these zoonoses may linger long time, especially in rural areas and if the first symptoms are very nonspecific or flu-like, and they may be detected too late. Also, we must be

Distress reduction:

Get in shape with the best seven-minute workout apps

USA TODAY US Edition 8 Jan 2018 Jennifer Jolly

Here are my favorite seven-minute workout apps.

Johnson & Johnson 7-Minute Workout App

If you're looking for a customizable, well rounded, safe and truly free seven-minute workout app, you can download this one and get to work right this second. It features 12 different 30-second exercises, with five seconds of rest in between.

It's great for beginners and athletes, syncs with your iPhone Health App to take your other daily movement into account, and the workout library has 22 presets that you can customize to create thousands of variations. You can swipe right or left during the exercises to see how much time you have left, watch the instructor or listen to music from your iTunes.

Seven App by Perigee



JUMPING JACKS

28

The Seven App by Perigee guides users through jumping jacks. THE SEVEN APP

This app has a huge variety of exercises and would have made the #1 spot if it weren't for the fact that even though you can do it for free, you'll end up paying for a subscription to access all of the exercises and motivational tools. Seven has you do each exercise for 30 seconds, with 10 seconds of rest in between. It shows each move with 3D illustrations and written prompts for beginners.



Wahoo 7-Minute Workouts

This app doesn't give you the fancy video demo's or illustrations the ways the others do. If you want to see how to do an exercise, you have to watch a video separately, which is a little jarring. Other than that, it delivers just fine in a series of exercises, with a firm voice to get you through them.

7 Minute Fitness Challenge App

This is another one you can try for free, but you'll end up paying \$2.99 and more for full access to all of the various exercises. I like that the video instructions are led by both male and female trainers, and they do a great job guiding you through each exercise via video, audio, image and text.

Blogilates

The tagline for this one is, "Train like a beast, look like a beauty." Again, you can try it for free but will end up paying \$1.99 to access the timer and another 99 cents to access the best videos. (All About That Butt

is one of my favorites.) It's less about jumping jacks and more about holding a particular pose (like a half squat) until you're crying. The workouts are designed to tone, strengthen and elongate muscles.

7-Minute Workout For Kids

OK, this one if for the kids, but grown-ups can do it to too. With animated instructions, catchy music, and all the basics of the other full-body workouts, this is another top choice overall. The exercises include some more advanced moves, like tripe dips with a chair and push-ups with rotation, so it's a great one to do with your kids.

Yoga Wake Up (iOS only)

This one is different from the others in that it's yoga (duh), but also really mellow. You won't be wheezing or sweating buckets, but you likely will feel better. The best part? You can do the movements from bed.

Figure 16. Distress reduction with the seven-minute workout (adapted from USA Today, January 8, 2018)

ready that the new infectious diseases usually 'explode' in densely populated areas of any country. This was the case with COVID-19 which started in the huge, congested city of Wuhan, China, just to be reincarnated a few months later in the densely populated and industrialized Italian north. The rapid spread of COVID-19 in the USA confirms that, since it 'exploded' in New York city and its surrounding areas that are densely connected by public transportation (e.g., buses, subways, trains, ferries) (Fig. 13). Chicago, Detroit and Seattle have smaller populations, but they heavily rely on public transportation where social distancing is almost impossible to practice and enforce. The high prevalence of cases in New Orleans is apparently caused by the fact that the city ignored the early warnings in middle of February and allowed the hugely popular Mardi Grass street-city wide celebrations and gatherings that actually lasted several days...

This population-density theory of epidemiologic spread of respiratory infectious diseases may also explain the relatively small case number in the huge cities of California, (e.g., Los Angeles County, with its more than 10

million people is like New York City; and San Francisco with the Bay Area, with its 6 million inhabitants) had relatively low prevalence of COVID-19 cases (Fig. 13). These big California cities have minimal public transportation since people traditionally use personal cars, resulting in almost daily, notorious traffic congestions when people sit in their idling cars, well isolated from each other.. The other factor is the previously mentioned first state-wide shutdown that the governor of California first introduced in the nation on March 15, 2020.

As with COVID-19, the "asymptomatic transmission is the Achilles' heel" (14) of any existing or emerging epidemic. That is one more reason to rush with the development of new vaccines, but that may take about a year, just for early testing of its effectiveness... Then the mass-production of the vaccines usually requires 2-4 years.

Last, but not least, one of the most important lessons should be that cities, states and regions around the world should not neglect, underfund and underplay the importance of public health, where 'nation is the patient'. This should in-

clude establishing new, modern schools of public health, especially in eastern Europe, and increase the support for existing schools, along with investing in public health education and research. After all, the best treatment of any disease as its prevention, which makes sense even economically. We owe this not only to the

current, post-COVID-19 generation, but also to our children and grandchildren.

Acknowledgment: The author expresses a great appreciation to Albert Szabo for his technical expertise in designing many of the figures used in this review.

References

1. Gelderblom HR. Structure and Classification of Viruses - NCBI. In: Medical Microbiology, 4th ed., Baron S. editor, Univ. of Texas Med. Branch, Galveston, TX, 1996.
2. How coronavirus hijacks mammalian cells for its own reproduction and spread (modified form the New York Times Science supplement, March 17, 2020); <https://www.nytimes.com/interactive/2020/03/11/science/how-coronavirus-hijacks-your-cells.html>).
3. Graham F. Daily briefing: Meet the unsung virologist who discovered the first coronavirus. Nature Briefing, April 16, 2020.
4. Wrapp D et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science, 2020; 367: 1260-1263.
5. Kupferschmidt K. Genome analyses help track coronavirus' moves. Science, 2020; 367: 1176-1177.
6. Phillips C. Coronavirus: live animals are stressed in wet markets, and stressed animals are more likely to carry diseases. The Conversation – Academic rigor, journalistic flair, April 15, 2020, <https://theconversation.com/coronavirus-live-animals-are-stressed-in-wet-markets-and-stressed-animals-are-more-likely-to-carry-diseases-135479> .
7. Editorial. COVID-19: Fighting panic with information. Lancet, 2020; 395:537.
8. Szabo S, Trier JS, Brown A, Schnoor J. Early vascular injury and increased vascular permeability in gastric mucosal injury caused by ethanol in the rat. Gastroenterology 1985; 88: 228-236.
9. Szabo S, Pihan G, Trier JS. Alterations in blood vessels during gastric injury and protection. Scand. J. Gastroenterol. 1986; 21 (Suppl. 125): 92-96.
10. Tolstanova G, Deng XM, French S, Lungo W, Paunovic B, Khomenko T, Ahluwalia A, Kaplan T, Dacosta-Iyer M, Tarnawski A, Szabo S, Sandor Zs. Early endothelial damage and increased colonic vascular permeability in the development of experimental ulcerative colitis in rats and mice. Lab. Invest. 2012; 92: 9-21.
11. Tolstanova G, Khomenko T, Deng XM, Chen L, Tarnawski A, Ahluwalia A, Szabo S, Sandor Z. Neutralizing anti-VEGF antibody reduces severity of experimental ulcerative colitis in rats. Direct evidence for the pathogenic role of VEGF. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2009; 328: 749-757.
12. NIH: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04275414>
13. Anti-VEGF COVID-19 clinical trial: <https://www.smartpatients.com/trials/NCT04305106>
14. Gandhi M, Yoke DS, Havir DV. Asymptomatic transmission, the Achilles' heel of current strategies to control COVID-19. New Engl. J. Med. 2020.
15. Arons MM et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. New Engl. J. Med. 2020.
16. Del Rio C, Malani PN. 2019 Novel coronavirus – important information for clinicians. J. Amer. Med. Assoc (JAMA), 2020; 323; 1039-1040.
17. Basilio P. COVID-19: Damage found in multiple organ systems. MDLinx, April 15, 2020.
18. White T. Gastrointestinal symptoms common in COVID-19 patients, Stanford Medicine study reports. <http://med.stanford.edu/news/all-news/2020/04/stomach-complaints-common-in-covid-19-patients.html>
19. Wadman M et al. How does coronavirus kill? Clinicians trace a ferocious rampage through the body, from brain to toes. Science, 2020; 368; 356-360.
20. Estes C. What is the cytokine storm and why it is so deadly for coronavirus patients? Forbes, April 16, 2020.
21. Williams R. By studying influenza in mice and cells, researchers identify a glucose metabolism pathway critical to the dysregulated immune response that kills many infectious disease patients, including those with COVID-19. The Scientist, April 15, 2020.
22. Reuters Staff: Throat washings outperform nasopharyngeal swabs for coronavirus detection. MDLinx, April 16, 2020.

23. Mullard A. Flooded by the torrent: the COVID-19 drug pipeline. *Lancet*, 2020; 395; 1245-1246.
24. Coronavirus updates from April 17, 2020. *CBS News & Washington Post*, April 17, 2020.
25. Leading the News. Total number of people infected and killed by coronavirus remains unknown due to testing limitations and other factors. *AMA Morning Rounds*, April 16, 2020.
26. Gillespie C. This is how many people die from the flu each year, according to the CDC. <https://www.health.com/condition/cold-flu-sinus/how-many-people-die-of-the-flu-every-year>
27. Cohen J. Why do dozens of diseases wax and wane with the seasons—and will COVID-19? *Science*, 2020; 367; 1292-1298.
28. Akst D. Crisis response has always been chaotic. *Los Angeles Times*, April 19, 2020.
29. Rainey J, Lin RG. California lessons from the 1918 pandemic: San Francisco dithered; Los Angeles acted and saved lives. *Los Angeles Times*, April 19, 2020.
30. Tharoor I. Where Germany had success in fighting coronavirus, Britain failed. *Washington Post*, April 12, 2020.
31. Szabo S, Szabo K, Zayachkivska Stress: From Hans Selye to today. Lviv, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Shevchenko Scientific Society, 2019.-120 pp.
32. Danylyak O, Marinets S-A, Zayachkivska O. The Evolution of Stress Conception: From Hans Selye to Modern Achievements. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci*. 2016; 280: 27-30.
33. Contact tracing: Part of a multipronged approach to fight the COVID-19 pandemic. CDC – Centers for Disease Control and Prevention, 2020: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/principles-contact-tracing.html>
34. Massachusetts expands contact tracing for people with COVID-19. *NPR – National Public Radio*, April 21, 2020: <https://www.npr.org/2020/04/21/839522373/massachusetts-expands-contact-tracing-for-people-with-covid-19>

УДК 616.988:578.834]-036.21-092.19

Пандемія COVID-2019: імунологічні аспекти

Валентина Чоп'як*

*Львівський національний медичний університет імені
Данила Галицького, Львів, Україна*

Вступ. COVID-19 – нове захворювання, яке стало викликом для імунної системи людини. Імунні механізми були не готові для захисту на рівні всіх природжених і набутих механізмів. Лише мобілізація імунної системи, її «навчання» можуть дати бій вірусу SARS Cov-2.

Мета роботи – проаналізувати доказові дослідження щодо імунологічних особливостей на рівні природжених і набутих механізмів, різних типів реагування імунної системи людини на COVID-19.

Методи. Використано аналітичний прийом доказовості оцінювання імунологічних методів щодо функціонального стану імунної системи хворих на COVID-19 порівняно з практично здоровими людьми на підставі доказових наукових пошукових баз PubMed, MedLine, SpringerOpen The Journal of the American Medical Association (JAMA), The Cochrane Librar, Medknow, Google Scholar, BioMed Central, EBSCO – ERIC, а також джерел BOO3, euroCDC, CDC (Atlanta, USA), МОЗ України.

Результати. Імунна система відповідає на контакт з SARS-CoV-2 своїм природженим і набутих імунітетом. Відомі порушення природжених механізмів імунної системи: рецепторний апарат (TLR, RIG, NOD, CLR, CDR) антигенпрезентуючих клітин, активності НК-клітин, надмірна продукція хемокіну 10 тощо. Адаптивний імунітет характеризується надмірною активністю Т-хелперів 17, 1 типів з надмірним виділення прозапальних інтерлейкінів IL17, IL6, IL1 тощо та недостатністю функції Т-хелперів 3 типу. Активність В-лімфоцитів проявляється продукцією понад 30 видів моноклональних антитіл. Особливості імунної відповіді на SARS Cov-2 у людській популяції: 30 % – безсимптомні відповідачі (фізіологічна імунна відповідь), 55 % – легкий перебіг (скоординована робота імунної системи), 10 % – середньо-тяжкий перебіг (дефіцит імунної системи, гіперактивність імунної системи), 5 % – тяжкий перебіг (значний дефіцит імунної системи, цитокиновий «шторм», розбалансування імунної відповіді).

Висновок. Необхідне подальше вивчення імунних механізмів для оцінки формування специфічного імунітету, попередження імунозалежних ускладнень, що дасть змогу створити вакцини до SARS-Cov-2, специфічні імуноглобуліни, моноклональні антитіла.

Ключові слова: пандемія, COVID-19, SARS-Cov-2, імунологічний захист.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.05

Для листування:

м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна
E-пошта: timecodex@ukr.net

Стаття надійшла: 10.04.2020

Прийнята до друку: 12.04.2020

Опублікована онлайн: 15.04.2020



© Валентина Чоп'як,
2020

ORCID ID

Valentyna Chopyak
<https://orcid.org/0000-0003-3127-2028>

Конфлікт інтересів: Автор декларує, що немає конфлікту інтересів.

Фінансування. Підготовка цього огляду не потребувала фінансування.

* Оприлюднено під час конференції «Пандемія COVID-2019. Редакційна політика журналів у сучасному науковому просторі та роль асоціації редакторів», 7 квітня 2020 р., Львів (Україна) з використанням літератури [1-50]

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.05

For correspondence:

69 Pekarska str., Lviv, Ukraine, 79010
E-пошта: timecodex@ukr.net

Received: Apr, 11, 2020

Accepted: Apr, 12, 2020

Published online: Apr, 15, 2020



© Valentyna Chopyak,
2020

ORCID ID

Valentyna Chopyak
<https://orcid.org/0000-0003-3127-2028>

Disclosures. Author states that there is no conflict of interest

Funding. This review did not require funding.

UDC 616.988:578.834]-036.21-092.19

The COVID-2019 pandemic: immunological aspects (lecture)

Valentyna Chopyak**

*Department of Clinical Immunology and Allergology,
Danylo Halytskyi National Medical University, Lviv, Ukraine*

Introduction. COVID-19 is a new disease that has become a challenge for the human immune system. Immune mechanisms were not ready for protection at the level of all innate and acquired mechanisms. Only the mobilization of the immune system, its «training» can give the fight to the virus SARS Cov-2.

The purpose of the study was to analyze the evidence based studies on immunological features at the level of innate and acquired mechanisms, different types of human immune system response to COVID-19.

Methods. Analytical acceptance of evidence of evaluation of immunological methods for the functional state of the immune system of patients with COVID-19 was used in comparison with almost healthy people based on evidence-based scientific search bases PubMed, MedLine, SpringerOpen The Journal of the American Medical Association (JAMA), The Cochrane Librar, Google Scholar, BioMed Central, EBSCO - ERIC as well as WHO sources, euroCDC, CDC (Atlanta, USA), Ministry of Health of Ukraine.

Results. The immune system responds to contact with SARS-CoV-2 by its innate and acquired immunity. Known disorders of the innate mechanisms of the immune system: the receptor apparatus (TLR, RIG, NOD, CLR, CDR) of antigen presenting cells, NK cell activity, excess production of chemokine 10 and the like. Adaptive immunity is characterized by the overactive activity of T-helper 17, type 1 with excessive secretion of the proinflammatory interleukins IL17, IL6, IL1, etc., and insufficient function of T-helper type 3. B-lymphocyte activity is manifested by the production of more than 30 species of monoclonal activites. Features of the immune response to SARS Cov-2 in the human population: 30% – asymptomatic responders (physiological immune response), 55% – mild course (coordinated work of the immune system), 10% – moderate-severe course (immune system deficiency, hyperactivity deficiency, hyperactivity deficiency)), 5% – severe course (significant immune system deficiency, cytokine «storm», imbalance of the immune response).

Conclusion. Further study of the immune mechanisms is needed to evaluate the formation of specific immunity, the prevention of immune-dependent complications, which will allow to create vaccines for SARS-Cov-2, specific immunoglobulins, monoclonal antibodies.

Keywords: Pandemic, COVID-19, SARS-Cov-2, immunological protection.

Cite this article as: Chopyak V. The pandemic COVID-2019: Immunological features. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci 2020;59(1):63-68. <https://doi.org/10.25040/ntsh2020.01.05>

** Presented as a lecture during the conference "COVID-2019. The editorial policy of journals in the modern scientific space and the role of editors' associations", Lviv, April 7, 2020 (Ukraine) based on references [1-50]

Пандемія COVID-19 – виклик біологічного оточення людству. Ми повинні мобілізуватися, як найрозумніші істоти цієї планети, і діяти в одному ключі – науковці, практики та й увесь соціум нашої планети.

Імунна система людини в цій ситуації беззбройна, бо вона не знає збудника, який працює в людському організмі. Враховуючи свою складну і досить досконалу організацію, імунна система приймає виклик щодо коронавірусної інфекції (за матеріалами доказових наукових пошукових баз PubMed, MedLine, SpringerOpen The Journal of the American Medical Association (JAMA), The Cochrane Librar, Medknow, Google Scholar, BioMed Central, EBSCO – ERIC, а також джерел BOO3, euroCDC, CDC (Atlanta, USA), МОЗ України [1-50]. SARS COV 2 – це досить великий за розмірами РНК вірус, у нього змутовув певний шиповий тример S, який значною мірою і визначив особливість цього збудника. Він активно взаємодіє з досить відомими нашими рецепторами, які розкидані по всіх клітинах людського організму. Це рецептори до ангіотензин-перетворюючого ферменту-2. Відомо 4 серологічних штами коронавірусу, теперішній зачисляють до групи Бета. Крім того, відомо ще 4 лінії – А, В, С, D, які також свідчать про високу мутагенність і поліпотентність коронавірусів.

Імунна система мобілізується і відповідає своїм вродженим і набутих імунітетом, намагається захистити та включити свою армію для того, щоб цей збудник був зупинений. Найперше з природженого імунітету активно задіюються 5 основних рецепторів на мембранах епітеліальних клітин, завдання яких активізувати клітини природженого імунітету, забезпечити продукцію інтерферонів та інших прозапальних чинників цитокінового характеру, щоб захистити організм від цього збудника. Не можу не згадати сім'ю TLR-рецепторів, RIG-рецепторів, NOD-рецепторів, CLR-рецепторів, CDR-рецепторів, які мобілізованою армією намагаються розібратися з цим збудником на рівні мембран і цитоплазми. В подальшому через сигнальні системи забезпечать активацію клітин природженої імунної системи, щоб вони спродукували інтерферони та інші прозапальні цитокіни, а також активізували імунні клітини адаптивного імунітету на специфічну боротьбу з цим збудником.

У цій ситуації маємо виклик, коли коронавірус не дає активно включитися природному імунітету, що веде до низької інтерферонпродукції. У зв'язку з цим функція дендритичних клітин, які є прекрасними антигенпрезентуючими клітинами, блокується, що не дає в перші дні активізуватись нашим клітинам адаптивного імунітету і продукувати достатньо відповідних цитокінів, стимулюючих і гальмуючих. Тобто, забезпечити регуляторну відповідь нашої імунної системи на вірусний виклик. В умовах депресії імунна система починає надпотужно активуватися і через певний період настає її значна гіперактивація, що призводить до системного запального процесу.

Є цікаві праці японських, американських, французьких вчених щодо досить потужного вироблення інтерферон-індукуючого протеїн-гама (ІП-гама), який продукується дуже багатьма клітинами природженого імунітету в великій кількості, який є потужним блокатором як природженого імунітету. Рівень цього протеїну в сироватці крові досить високий. ІП-гама – це досить потужний маркер важкого варіанту перебігу цієї інфекції.

Звичайно, в природженому імунітеті, крім клітинних і цитокінових механізмів, також включається до противірусного захисту й інші гуморальні чинники: система комплементу, система дефенсинів, система коліцинів тощо.

Противірусний виклик після природжених чинників приймає адаптивний специфічний імунітет, передусім Т-залежні лімфоцити, зокрема їхні субпопуляції. Особливе значення належить цитотоксичним лімфоцитам: вони забезпечують специфічний кілінг і близько 80% сконцентровані в легенях. На початках Т-хелпери не так активно працюють, але надалі їхні функції досить потужні, зокрема, хелперів 1 та хелперів 17 типів, які особливо небезпечні для легень. Водночас функції хелперів 2 і 3 типів відстають, які продукують регуляторні цитокіни, що веде до некерованого запального стану.

Про участь В-лімфоцитів свідчить вироблення специфічних антитіл. Нині виявлено понад 30 видів моноклональних антитіл

до різних видів білків, які сконцентровані на поверхні самого вірусу і всередині. Ідентифіковано дуже потужне антитіло, яке працює з рецептором ангіотензинперетворюючого ферменту. Це моноклональне антитіло 336, яке, в перспективі, може становити терапевтичну серйозну допомогу, бо, блокуючи цей рецептор, вірус не зможе входити в клітини-мішені. Ось так, приблизно, побудована наша адаптивна та гуморальна імунна відповідь. Ми розібрали варіант фізіології та відповіді, яку забезпечує імунна система в умовах роботи коронавірусу SARS COV2.

Щодо клінічних моментів, то маємо приблизно 4 варіанти імунної відповіді на контакт з цим збудником. Маємо 30% носіїв – люди з хорошою імунною системою не дають клініки, але успішно переносять збудник, що створює високу поширеність. У цьому значна небезпечність цього вірусу. Другий варіант – це 55% популяції, коли маємо легкі форми перебігу COVID19. Отже, у підсумку 85% популяції дають адекватну хорошу імунну відповідь, добру організацію імунної системи. Тому такий респіраторний стан часто пацієнти та й лікарі плутають з легкою формою грипу, а насправді – це COVID19. І знову проявляється підступність цього вірусу, бо після одужання легких форм, від 10 до 40 днів є подальше виділення вірусу, що створює моменти зараження навколишніх. Отже, приблизно у 85% людської популяції імунна система має контроль над цим збудником і формує специфічну імунну відповідь та імунну пам'ять. Проте 15% створюють дуже серйозні виклики та роздуми для клініцистів і фахівців з епідеміології, імунології, вірусології, молекулярних генетиків та інших фахівців, які серйозно думають, як можна зупинити агресивний некерований варіант перебігу COVID19, з яким зіткнулось людство.

Щодо середньо-тяжкої та тяжкої форм, то маємо прояви пневмонії, міокардиту і серйозні ушкодження нервової системи. З огляду імунної системи, маємо стадійність: спочатку незначна активація імунної системи (1 доба), швидкий розвиток імунодефіциту (2-7 доба), коли в загальному аналізі крові падає кількість лімфоцитів. Після цієї фази, приблизно на 7-14 добу йде активна мобілізація імунної системи на тлі імуноде-

фіциту і в цей період дуже часто приєднується бактеріальна інфекція, яка активно ушкоджує нижні відділи дихальних шляхів, розвиваючи пневмонію. Водночас надпотужно активована імунна система, дякуючи хелперним мобілізаціям, особливо хелперів 17 типу, які посилюють продукцію інтерлейкіну 6 – ключового цитокіну в формуванні системного запального процесу. За цих умов намагаються включитися регуляторні механізми для того, щоб зупинити таку агресивність імунної системи, але безуспішно. Тому пневмонія набуває не тільки вірусно-бактеріальний характер, а й аутоімунний. Розвиваються тяжкі альвеоліти, інтерстиціальні ушкодження сполучної тканини легень. Четвертий варіант – це незначна активація з вираженим глибоким дефіцитом імунної системи з гіперімунною відповіддю, включенням потужних запальних процесів і розвитком дистрес-синдрому. У клініці маємо панцитопенічний синдром, наростання феритину, гіперактивації системи коагуляції з виявленням димерів, тяжку лімфопенію з гострою дихальною недостатністю. Таких пацієнтів треба підключати до апарату штучного дихання. Високого ефекту від штучної вентиляції легень не можна відмітити, про це повідомляють і у США, Франції та Італії. У тій ситуації використовують моноклональні антитіла, інгібітори інтерлейкіну 6 (Тоцилізумаб), гіперімунну реконвалісцентну плазму, але доказових досліджень про високу ефективність немає, результат коливається від 27 до 35% ефекту від такої потужної імуномодулюючої терапії у цих 15% хворих. Доки ми не маємо доказових ефективних специфічних противірусних ліків і вакцин, які б цільово працювали та врегулювали імунну відповідь цієї ситуації. Цікавим маркером коронавірусної інфекції є інтерфероніндукуючий протеїн гама, який є хемокіном-10. Цей білок, як ключик, перемікає природжену й адаптивну імунну відповідь. Його гіперпродукція створює певний параліч імунної відповіді у цих пацієнтів. Така ситуація потребує серйозніших і глибших генетичних, імунологічних досліджень. Можливо є певна генетична схильність до такої ненормальної імунної відповіді, а також і вікові виклики, бо знаємо, що у старших людей після 65 років імунна відповідь ослаблена. Більш чутливими до цих викликів є також діти та вагітні. Що менше наван-

таження даємо на імунну систему, то чіткіше вона може відповісти на контакт з цим збудником. Це є головне епідемічне правило карантину. Ми повинні пояснювати людям, чому мають бути такі жорсткі правила ка-

рантину. Це пов'язано з тим, що наша імунна система не справляється з таким високим вірусним навантаженням, а потім вона відплачує імунонекерованими процесами – системним запаленням.

Література/References

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020 Apr;5(4):536-44.
2. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl).* 2020 Jan 30 [Epub ahead of print].
3. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. 2020 [internet publication].
4. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause – China. 2020 [internet publication].
5. Tang X, Wu C, Li X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Nat Sci Review.* 2020 Mar 3 [Epub ahead of print].
6. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
7. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):507-13.
8. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 Mar 26;382(13):1199-207.
9. Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, et al. Full-genome evolutionary analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol.* 2020 Jan 29; 79:104212.
10. Ji W, Wang W, Zhao X, et al. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020 Apr;92(4):433-40.
11. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Curr Biol.* 2020 Mar 13 [Epub ahead of print].
12. Lam TT, Shum MH, Zhu HC, et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature.* 2020 Mar 26 [Epub ahead of print].
13. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):514-23.
14. Burke RM, Midgley CM, Dratch A, et al. Active monitoring of persons exposed to patients with confirmed COVID-19 - United States, January-February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Mar 6;69(9):245-6.
15. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020 Mar 17 [Epub ahead of print].
16. World Health Organization. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. 2020 [internet publication].
17. Zhang H, Kang Z, Gong H, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. 2020 [internet publication].
18. Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):386-9.
19. To KK, Tsang OT, Chik-Yan Yip C, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis.* 2020 Feb 12 [Epub ahead of print].
20. Xia J, Tong J, Liu M, et al. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2020 Feb 26 [Epub ahead of print].
21. Centre for Evidence-Based Medicine; Ferner RE, Murray PI, Aronson JK. Spreading SARS-CoV-2 through ocular fluids. 2020 [internet publication].
22. Sun T, Guan J. Novel coronavirus and central nervous system. *Eur J Neurol.* 2020 Mar 26 [Epub ahead of print].
23. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Feb 7 [Epub ahead of print].
24. McMichael TM, Clark S, Pogojans S, et al. COVID-19 in a long-term care facility: King County, Washington, February 27 – March 9, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Mar 27;69(12):339-42.

25. Moriarty LF, Plucinski MM, Marston BJ, et al. Public health responses to COVID-19 outbreaks on cruise ships: worldwide, February-March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Mar 27;69(12):347-52.
26. World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV) situation report - 6. 2020 [internet publication].
27. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): symptoms of coronavirus. 2020 [internet publication].
28. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med.* 2020 Mar 10 [Epub ahead of print].
29. Jiang X, Niu Y, Li X, et al. Is a 14-day quarantine period optimal for effectively controlling coronavirus disease 2019 (COVID-19)? 2020 [internet publication].
30. Yu P, Zhu J, Zhang Z, et al. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. *J Infect Dis.* 2020 Feb 18 [Epub ahead of print].
31. Du Z, Xu X, Wu Y, et al. Serial interval of COVID-19 among publicly reported confirmed cases. *Emerg Infect Dis.* 2020 Mar 19;26(6).
32. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, et al. Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2: Singapore, January 23 – March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr 1 [Epub ahead of print].
33. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020 Mar 5;382(10):970-71.
34. Kupferschmidt K. Study claiming new coronavirus can be transmitted by people without symptoms was flawed. 2020 [internet publication].
35. Tong ZD, Tang A, Li KF, et al. Potential presymptomatic transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang province, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020 May 17;26(5).
36. Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci.* 2020 Mar 4 [Epub ahead of print].
37. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine.*
38. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao S-Y. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2020.
39. Hui DSC, Zumla A. Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. *Infect Dis Clin North Am* 2019, 33(4): 869-889.
40. Rockx B, Baas T, Zornetzer GA, Haagmans B, Sheahan T, Frieman M, et al. Early upregulation of acute respiratory distress syndrome-associated cytokines promotes lethal disease in an aged-mouse model of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol* 2009, 83(14): 7062-7074.
41. Smits SL, de Lang A, van den Brand JM, Leijten LM, van IWF, Eijkemans MJ, et al. Exacerbated innate host response to SARS-CoV in aged non-human primates. *PLoS Pathog* 2010, 6(2): e1000756.
42. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiology and molecular biology reviews* : *MMBR* 2012, 76(1): 16-32.
43. Giavridis T, van der Stegen SJC, Eyquem J, Hamieh M, Piersigilli A, Sadelain M. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nature medicine* 2018, 24(6): 731-738.
44. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017, 39(5): 529-539.
45. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020.
46. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* 2020.
47. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* 2020.
48. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med* 2005, 202(3): 415-424.
49. Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, Ng WF, Lai ST, Leung CY, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003, 361(9371): 1773-1778.
50. Cui W, Fan Y, Wu W, Zhang F, Wang JY, Ni AP. Expression of lymphocytes and lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis* 2003, 37(6): 857-859.

Designed at QU
with contribution of
clinics and Oranta CDx AB,
by Prof. Serhiy Souchelnyskyi

COVID-19 detection kit

- * PCR-based detection
- * 3 markers (genomic regions of the virus)
- * Saliva can be used as a sample

The kit is designed for use as it is in variants for 100 or 500 tests and in a standard and extended versions. The kit is designed to visualize COVID-19 genetic markers for analysis of virus mutations, to be prepared for variability of the virus.

The kit can be adapted to specific requirements of a Hospital in terms of detection methods (Reverse Transcriptase/Electrophoresis or Real-Time/curve of amplification).

A) Sample collection (stabilization of the sample, sterilization upon collection)

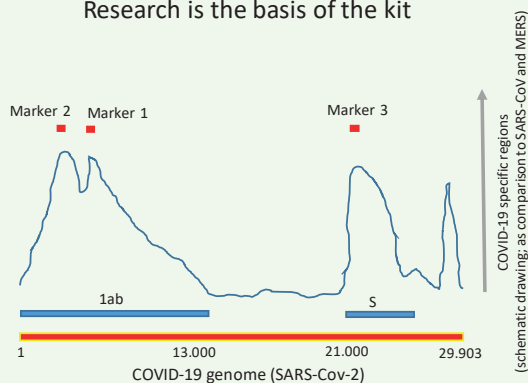
B) Preparation of the sample for the test (preparation of nucleic acids)

C) Detection of markers (PCR reaction)

D) Visualization of results (Conclusion)

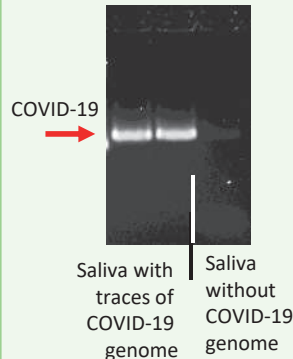
4 steps of the test

Research is the basis of the kit

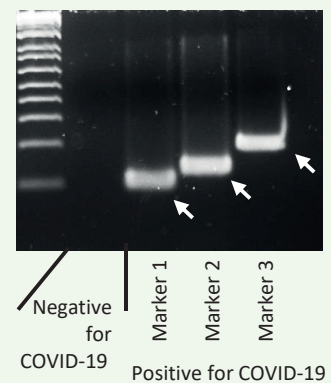


Schematic drawing shows COVID-19 genome, 2 products (ORF1ab and S), and location of genetic markers detected by the kit as Markers 1, 2 and 3. Note that the Markers target most COVID-19 specific regions of the virus, and do not overlap even with similar SARS-CoV and MERS.

Viral genome can be detected in saliva



COVID-19 detection (3 markers-detection)



Packaging of the kit

(sample solution, primers, controls, etc.)



This flyer is an information about development of the test at Qatar University.

It is one of many QU efforts supported by the Office of Research and Graduate Studies of QU.

The test is the basis for tailoring diagnostics to needs and requirements of hospitals.

If you are interested in this test, would like to evaluate it at your hospital, and tailor to your requirements, please contact Prof. Serhiy Souchelnyskyi at serhiy@qu.edu.qa

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.06

Для листування:

Вул. Гашека, 2а, м. Львів, 79031, Україна
E-пошта: yshparyk@ukr.net

Стаття надійшла: 4.04.2020

Прийнята до друку: 8.04.2020

Опублікована онлайн: 15.04.2020



© Ярослав Шпарик, 2020

ORCID ID

Yaroslav Shparyk
<https://orcid.org/0000-0003-2074-6320>

Конфлікт інтересів: Автор декларує, що немає конфлікту інтересів.

Фінансування. Підготовка цього огляду не потребувала фінансування.

УДК 616.988:578.834]-06:616-006.6

Між Сциллою і Харибдою: COVID-19 і рак (огляд літератури)

Ярослав Шпарик

*Комунальне некомерційне підприємство Львівської
обласної ради «Львівський онкологічний регіональний
лікувально-діагностичний центр», Львів, Україна*

Реферат. Продовжується світове поширення інфекційної хвороби COVID-19, яке спричинене SARS-CoV-2. Неприятливе протікання COVID-19 частіше спостерігається у хворих з супутньою патологією, зокрема злюкисними пухлинами. Застосування активного протипухлинного лікування (хіміотерапії, імунотерапії, опромінення) може негативно вплинути на протікання COVID-19. Тому треба враховувати співвідношення ризик / користь у системному лікуванні раку. Для кожного онкологічного пацієнта кілька чинників,

враховуючи вік і супутні захворювання, навіть необхідність відвідування лікарні, можуть підвищувати цей ризик. Рекомендують враховувати кілька змінних, включаючи ступінь епідемії, можливості місцевої структури охорони здоров'я, ризик зараження особи, активність злюкисного процесу, супутні захворювання пацієнтів, вік та особливості лікування. Немає простих, універсальних рекомендацій щодо надання онкологічної допомоги під час кризи, а неможливість оцінки тривалості пандемії ускладнює проблему. В огляді літератури проаналізовано досвід онкологів різних країн щодо діагностичної та лікувальної тактики в онкологічних хворих під час пандемії. Розглянуто практичні рекомендації щодо різних типів пухлин і методів лікування, визначення пріоритетів у роботі онкологічних закладів, раціонального використання матеріальних і професійних ресурсів.

Ключові слова: COVID-19, рак, практичні рекомендації.

У ці дні перед цивілізацією стоїть величезний виклик – боротьба з украй небезпечною інфекційною хворобою, спричиненою новим коронавірусом. Станом на 9 квітня 2020 р. у світі заразилося понад 1,5 млн осіб і майже 89 тис. померло від викликаного цим вірусом хвороби. Остаточні підсумки цих темних часів з'являться ще нескоро, але вже тепер можна сказати, що ця пандемія вплине на хід історії не менше, ніж відомі пандемії чуми та іспанського грипу.

Першу офіційну згадку про нове захворювання можна датувати 31 грудня 2019 р., коли китайський офіс ВООЗ повідомив про 44 випадки пневмонії невідомого генезу у місті Ухань. Вже упродовж двох наступних тижнів з'явилося кілька повідомлень у наукових журналах, які стосувалися цієї пневмонії. Водно-

час у хворих було ідентифіковано РНК-вірус з групи коронавірусів. Спочатку його назвали 2019-nCoV, а згодом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), за аналогією з SARS-CoV (2002-2003 років) та MERS-CoV (2012 року), які викликали епідемії з високим рівнем смертності. ВООЗ назвала це захворювання COVID-19 (Coronavirus disease 2019) (код МКХ 10 - U07.1). Вже наприкінці січня 2020 р. у провідних наукових медичних журналах світу – «The Lancet» та «New England Journal of Medicine» (NEJM) – були надруковані статті, в яких аналізували перебіг захворювання у перших хворих на COVID-19 [1-3].

Майже відразу стало зрозуміло, що COVID-19 значно небезпечніша інфекція і має суттєво частіші фатальні наслідки порівняно з відо-

UDC 616.988:578.834]-06:616-006.6

Between Scylla and Charybdis: COVID-19 and Cancer (Literature Review)

Yaroslav Shparyk

Municipal Non-Profit Enterprise of Lviv Region Council "Lviv Regional Oncology Treatment and Diagnostic Centre", Lviv, Ukraine

The global spread of an infectious disease called COVID-19 which is caused by SARS-CoV-2. continues. The adverse course of COVID-19 is most often observed in patients with comorbidities, in particular malignant tumours. The application of active antineoplastic therapy (chemotherapy, immunotherapy, radiation exposure) can have a negative effect on the course of COVID-19. Therefore, systemic cancer treatment must account for the risk/benefit ratio. For each cancer patient, several factors, including age and comorbidities, and even the need to visit a hospital, may increase this risk. It is recommended to consider several variables, including the degree of the epidemic, capacities of local healthcare structures, the risk of patient's infection, the activity of malignancy, patient comorbidities, age, and treatment peculiarities. There are no simple and universal recommendations for providing cancer care during a crisis, and the inability to estimate the pandemic duration aggravates the issue. This literature review analyses the experience of oncologists from different countries concerning diagnostic and therapeutic tactics for cancer patients during the pandemic. Practical recommendations on various types of tumours and treatment methods, determining priorities in the operation of oncological facilities, and rational use of financial and professional resources are considered.

Keywords: COVID-19, cancer, practical guidelines.

Cite this article as: Shparyk Y. Between Scylla and Charybdis: COVID-19 and cancer (literature review). Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci 2020;59(1):70-80. <https://doi.org/10.25040/ntsh2020.01.06>

These days, civilization is faced with an enormous challenge - the fight against an extremely dangerous infectious disease caused by a new coronavirus. As of April 9, 2020, over 1.5 million people were infected worldwide and almost 89 thousand died from the disease caused by this virus. Ultimate consequences of these dark times will not be seen for a long time, but we can already say that this pandemic will affect the course of history no less than the well-known plague and Spanish flu pandemics.

The first official mention of the new disease goes back to December 31, 2019, when the WHO Office in China reported 44 cases of pneumonia of non-defined origin in Wuhan. Over the next two weeks, several reports concerning this

pneumonia appeared in scientific journals. Herewith, patients had an RNA virus belonging to a group of coronaviruses. It was originally named 2019-nCoV, and later renamed SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), similar to SARS-CoV (2002-2003) and MERS-CoV (2012), which caused epidemics with high mortality rates. WHO named this disease COVID-19 (Coronavirus disease 2019 with the ICD code 10-U07.1). By the end of January 2020, world-leading scientific medical journals - *The Lancet* and *New England Journal of Medicine* (NEJM) - published articles analysing the course of the disease in the first COVID-19 patients [1-3].

It was clear almost from the onset that COVID-19 is a much more dangerous infection and has

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.06

For correspondence:

Hasheka Str., 2a, Lviv, Lviv, Ukraine, 79031
E-mail: yshparyk@ukr.net

Received: Apr, 04, 2019

Accepted: Apr, 08, 2019

Published online: Apr, 15, 2020



© Yaroslav Shparyk, 2020

ORCID ID

Yaroslav Shparyk

<https://orcid.org/0000-0003-2074-6320>

Disclosures. Author states that there is no conflict of interest

Funding. This review did not require funding.

мими раніше SARS та MERS, бо майже одночасно порушує функцію багатьох органів, а не лише дихальну недостатність [4]. Причину вбачають у тому, що функціональний рецептор для SARS-CoV-2 утворює комплекс з ангіотензинперетворюючим ферментом (АПФ) 2, а цей комплекс швидко поширюється по багатьох органах [5]. Дослідники додатково зазначали про значну обтяжуючу роль куріння, адже вживання тютюну значно збільшує експресію гена АПФ 2, що може пояснити підвищену сприйнятливність до COVID-19 у курців. Крім того, куріння сигарет є головною причиною виникнення хронічної обструктивної хвороби легень, яка була визначена як незалежний чинник ризику у важких випадках COVID-19 [6].

Загальновідомо, що хворі на рак чутливіші до інфекції через їхній системний імуносупресивний стан, спричинений самим злоякісним процесом і протипухлинними методами лікування (хімотерапія, опромінення, врешті і хірургія, яка нерідко супроводжується гемотрансфузіями). Тому логічно припустити, що онкологічні пацієнти мають вищий ризик захворіти на COVID-19 і за інших рівних умов мають гірший прогноз цього захворювання .

Уже перший досвід, отриманий у китайській провінції Хубей і місті Ухань у 18 пацієнтів з раком з 1590 інфікованих, підтвердив опрашки щодо частішого інфікування онкологічних хворих (1% проти 0,29% у загальнокитайській популяції) і несприятливішого перебігу. Важкий перебіг (зокрема потреба в застосуванні апаратів керованого дихання) коронавірусної інфекції спостерігався у 9 з 18, тобто 50% хворих на рак проти 18% у пацієнтів без раку. Особливо часто – у 75% – несприятливий перебіг спостерігався у тих, хто недавно отримував хімотерапію чи опромінення. Автори запропонували три заходи щодо зменшення навантаження COVID-19 на онкологічну службу в ендемічних районах: відкладення медикаментозного (зокрема ад'ювантного) або хірургічного лікування для стабільного раку в ендемічних зонах, забезпечення інтенсивнішого особистого захисту пацієнтів і ретельніше спостереження або лікування онкологічних пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2 [7].

В іншій публікації онкологи з Уханя повідомили про 28 хворих на рак серед 1276 інфікованих (2,2%). У 53,5% протікання COVID-19 було тяжким, а погіршення стану наставало швидше, що корелювало зі стадією і наявністю цитостатичного лікування у попередні два тижні [8]. Летальність серед хворих на рак досягла 5,6% порівняно з 2,3% у загальній популяції пацієнтів з COVID-19 [9]. Серед перших 28 померлих від COVID-19 в Україні 3 (13%) хворіли на злоякісні новоутвори [10].

Італійські онкологи проаналізували характеристики перших 3200 жертв COVID-19. Хворі на рак, діагностований упродовж останніх 5 років життя, становили 19,4%. Інші часті активні супутні захворювання: артеріальна гіпертензія (76,5%), ішемічна хвороба серця (37,3%), цукровий діабет (37,3%), фібриляція передсердь (26,5%) і хронічна ниркова недостатність (17,5%). Наявність двох-трьох цих супутніх захворювань була пов'язана, відповідно, з 25,7% та 47% смертей [11]. Стаття італійських онкологів з містечка Авіано поблизу Венеції (приблизно 9 тис. жителів, але онкологічний центр обслуговував понад 8 тисяч хворих на рік, де більшість з інших регіонів і країн) стосується їхньої повсякденної практики під час пандемії COVID-19. Намети перед входом до госпіталю, цілодобова праця медиків, режим перепусток і т.д. Автори нарікають на своєрідне відволікання медичних ресурсів лише на боротьбу з COVID-19 і зменшення уваги до онкологічних хворих. Крім того, вони, аналізуючи досвід попередніх спалахів вірусних інфекцій, доволі песимістично оцінюють ймовірність швидкої (у межах місяців) нормалізації ситуації, високу можливість повторних спалахів тощо [12]. Оpubліковано вже кілька рекомендацій щодо роботи з онкологічними пацієнтами під час пандемії COVID-19 (український переклад рекомендацій французьких онкологів невдовзі побачить світ у журналі «OncologyGroup» [13]).

Зрозуміло, що інфікування коронавірусом хворого на рак потребує дотримуватися рекомендацій щодо лікування COVID-19. Якщо ж підозри на інфікування немає, то італійські онкологи у хворих на рак, які вже отримують або яким потрібно розпочати активне протипухлинне лікування, пропонують такі заходи [14]:

significantly more frequent lethal consequences than previously known SARS and MERS, because it simultaneously disrupts the function of many organs, causing not just respiratory failure [4]. The reason is that the functional receptor for SARS-CoV-2 forms a complex with angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACE) 2, and then rapidly spreads to many organs [5]. Researchers further indicate the significant aggravating role of smoking, because tobacco use significantly increases ACE 2 gene expression, which may explain smokers' increased susceptibility to COVID-19. In addition, smoking is the main cause of chronic obstructive pulmonary disease, which has been identified as an independent risk factor in severe cases of COVID-19 [6].

It is well known that cancer patients are more susceptible to infection because of their systemic immunosuppressive state caused by both the malignant process and antitumour treatment methods (chemotherapy, radiation exposure, and even the surgery, which is often accompanied by hemotransfusions). Therefore, it is logical to assume that cancer patients are both at a higher risk of contracting COVID-19, and, with other things being equal, have a worse prognosis for the disease outcome.

Even the first experience obtained in the Chinese province of Hubei and Wuhan city shows that 18 cancer patients out of 1,590 infected people. This confirmed fears that cancer patients get infected more frequently (1% vs. 0.29% in the Chinese population) and have a less favourable course. The severe coronavirus infection course (in particular, the need for controlled breathing devices) was observed in 9 out of 18 patients, i.e. 50% of cancer patients versus 18% in patients without cancer. The unfavourable course was observed especially often - in 75% - in those who had recently received chemo or radiation therapy. Authors proposed three measures to reduce the burden of COVID-19 on cancer services in endemic areas: postponing medication (in particular adjuvant therapy) or surgical treatment for stable cancer conditions in endemic areas, providing more intensive personal protection for patients, and better monitoring or treatment of cancer patients infected with SARS-CoV-2 [7].

In another publication, oncologists from Wuhan reported 28 cases of cancer patients

out of 1,276 infected people (2.2%). In 53.5%, COVID-19 was severe, and the condition deteriorated faster, which correlated with the stage and availability of cytostatic treatment in the previous two weeks [8]. The mortality rate among cancer patients reached 5.6% compared to 2.3% among the general population of patients with COVID-19 [9]. 3 (13%) out of the first 28 people who died from COVID-19 in Ukraine, had malignant neoplasms [10].

Italian oncologists analysed the characteristics of the first 3,200 COVID-19 victims. Cancer patients diagnosed within the past 5 years accounted for 19.4%. Other common active comorbidities include hypertension (76.5%), coronary heart disease (37.3%), diabetes mellitus (37.3%), atrial fibrillation (26.5%), and chronic kidney failure (17.5%). The presence of two or three of these comorbidities was associated with 25.7% and 47% of deaths, respectively [11]. An article by Italian oncologists from Aviano town located near Venice (even though it only has about 9 thousand residents, its cancer centre serves more than 8 thousand patients a year, and most of them are from other regions and countries) tells about their daily practices during COVID-19 pandemic: tents in front of the hospital entrance, doctors working round-the-clock, pass ticket regime, etc. Authors complain about the peculiar diversion of medical resources exclusively to the fight against COVID-19 and decreased attention to cancer patients. In addition, when analysing the experience of previous viral infection outbreaks, they are quite pessimistic about the probability of an early (within months) normalization of the situation, the high possibility of repeated outbreaks, etc. [12] Several recommendations for working with cancer patients during COVID-19 pandemic have already been published (the Ukrainian translation of recommendations made by French oncologists will be published in *OncologyGroup* journal soon [13]).

It is clear that when a cancer patient is infected with coronavirus, it requires adherence to the recommendations for COVID-19 treatment. If there is no suspicion of infection, then Italian oncologists suggest the following measures for cancer patients who are already receiving or who need to start receiving active antitumour treatment [14]:

- оцінити у кожному конкретному випадку співвідношення ризик / користь від затримки протипухлинного лікування;
- розпочати або продовжувати всі ад'ювантні / неоад'ювантні методи лікування (або будь-яку іншу потенційно лікувальну терапію), а також терапію першої лінії метастатичної хвороби;
- відкласти усі методи лікування, які виходять за межі терапії першої лінії з очікуваною незначною ефективністю, підтримуючу терапію та при незначному розповсюдженні хвороби і повільному прогресуванні;
- затримати планові методи візуалізації для контролю за відповіддю на лікування;
- замість ін'єкційних застосувати пероральні препарати і видати їх на кілька циклів лікування, якщо це можливо, враховуючи наявні запаси й особливості пацієнтів;
- відтермінувати заплановані візити, які не пов'язані з призначенням лікування, про що повідомити пацієнтів електронною поштою або телефоном.

Крім того, подаються рекомендації щодо відвідування онкологічних клінік (обмеження вступу супроводжуваних осіб, застосування індивідуальних засобів захисту і т.д.) [14].

Timothy P. Hanna та співавтори [15] запропонували своєрідну ієрархію пріоритетних груп хворих щодо необхідності використання променевої терапії та системного лікування в умовах обмеження ресурсів внаслідок пандемії COVID-19 (у порядку зниження пріоритетності).

- Неминучий ризик ранньої смертності.
 - Гострі лейкомії, агресивні лімфоми, метастатичні герміногенні пухлини.
- Потенційно значне погіршення якості життя.
 - Променева терапія при компресії спинного мозку або рефрактерного до опіодів больового кризу внаслідок метастазів у кістки.
- Методи терапії з переконливим впливом на можливістьвилікування.
 - Хіміопроменева терапія при раку голови та шиї, шийки матки або анального каналу.
- Ефективні неоад'ювантні або ад'ювантні покази.
 - Ад'ювантна хіміотерапія раку товстої кишки III стадії, хіміотерапія та / або

променева терапія раку грудної залози високого ризику.

- Неоад'ювантні або ад'ювантні покази з помірним впливом на загальну виживаність.
 - Неоад'ювантна або ад'ювантна хімотерапія при раку сечового міхура, або ад'ювантна хімотерапія для недрібноклітинного раку легені.
- Паліативні покази зі значною користю для виживаності.
 - Імунотерапія меланоми, системна терапія метастатичного раку грудної залози або метастатичного колоректального раку.
- Паліативні покази з незначним впливом на виживаність та / або несуттєвим контролем симптомів.
 - Паліативна хімотерапія при раку верхньої частини шлунково-кишкового тракту, променева терапія метастазів у кістках, нечутливих до інших методів лікування.
- Існують альтернативні методи лікування або відтермінування не впливає на результати.
 - Кісткові метастази, які піддаються лікуванню за допомогою медикаментів, рак передміхурової залози, який може активно спостерігатися.
- Паліативні покази без користі з погляду загальної виживаності або контролю основних симптомів.
 - Паліативна хімотерапія другої та третьої ліній при багатьох солідних пухлинах.

Оприлюднені та конкретні рекомендації, які стосуються окремих типів пухлин і спеціальних методів лікування. Наведемо, наприклад, рекомендації Європейського товариства онкогінекологів (ESGO) для раку яєчників [16].

- При підозрі на ранню стадію захворювання треба застосувати усі доступні методи уточнення діагнозу.
- У пацієток із пізньою стадією потрібно розглянути біопсію тканини для підтвердження діагнозу захворювання та застосування неоад'ювантної хімотерапії та відкладення операції до поліпшення епідеміологічної ситуації.
- У пацієнтів, які вже розпочали неоад'ювантну хімотерапію, інтервальну циторедуктивну операцію не проводять, а продовжують лікування до шести циклів, а не трьох. Однак рішення в цих обставинах залежать від наявності ресурсів і доступу до операційної, визнаючи, що додат-

- Evaluate the risk/benefit ratio of delayed antitumour treatment on the case-by-case basis
- Start or continue all adjuvant/neoadjuvant treatment (or any other potential treatment), as well as the frontline therapy for metastatic disease
- Postpone all treatments that go beyond the front-line therapy with expected low efficacy, supportive therapy, subject to small disease spread and slow progression
- Delay planned imaging methods to monitor treatment response
- Replace injectable drugs with oral medications and give them to the patient in the amount sufficient for several treatment cycles based on the availability of stocks and patient characteristics.
- Postpone scheduled visits that are not related to treatment prescription, and communicate this to patients by email or phone

In addition, recommendations for visiting cancer clinics are provided (limiting the admission of accompanying persons, compulsory wearing of individual protective means, etc.) [14].

Timothy P. Hanna et al. [15] proposed a peculiar hierarchy of priority patient groups that need radiation therapy and systemic treatment under the conditions of limited resources due to COVID-19 pandemic (from higher to lower priority):

- Imminent risk of early death
 - Acute leukaemia, aggressive lymphoma, metastatic germ cell tumours
- Potentially significant deterioration in the quality of life
 - Radiation therapy for spinal cord compression or opioid-refractory pain crisis due to bone metastases.
- Therapy methods with a convincing influence on the possibility of recuperation.
 - Chemoradiotherapy for head and neck, cervical or anal cancer
- Effective neoadjuvant or adjuvant indications
 - Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer, chemotherapy and/or radiation therapy for high-risk breast cancer
- Neoadjuvant or adjuvant indications with a moderate effect on overall survival rate
 - Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy for

- bladder cancer, or adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer
- Palliative indications with significant benefits for survival
 - Melanoma immunotherapy, systemic therapy for metastatic breast cancer or metastatic colorectal cancer
- Palliative indications with little effect on survival and/or little control over symptoms
 - Palliative chemotherapy for upper gastrointestinal cancer, radiation therapy for bone metastases that are insensitive to other treatment methods
- There are alternative treatments available or postponing does not affect the outcome
 - Bone metastases that can be treated with medication, prostate cancer that can be actively observed
- Palliative indications with no benefit in terms of overall survival rate or control over major symptoms
 - Palliative chemotherapy of the second and third lines for multiple solid tumours

Specific recommendations concerning certain types of tumours and special treatment methods have also been published. For instance, recommendations of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) for ovarian cancer [16]:

- If an early stage of the disease is suspected, all available methods to clarify the diagnosis should be used
- In late-stage patients, a tissue biopsy should be considered to confirm the diagnosis and the use of neoadjuvant chemotherapy, as well as postponing surgery until the epidemiological situation improves
- In patients who have already started neoadjuvant chemotherapy, doctors shall not perform the interval cytoreductive surgery, but rather continue treatment for up to six cycles instead of three. However, the decision in these circumstances depends on the availability of resources and access to the operating room, recognizing that additional cycles of chemotherapy can deplete the bone marrow reserve and lead to greater susceptibility to infection
- In patients who received adjuvant chemotherapy based on platinum-based drugs, further treatment is not considered. Maintenance therapy requires repeated visits to assess toxicity, which can put

кові цикли хіміотерапії можуть виснажити резерв кісткового мозку та призвести до більшої сприйнятливості до інфекції.

- У пацієнтів, які закінчили ад'ювантну хіміотерапію на основі препаратів платини, подальше лікування не розглядається. Підтримувальна терапія потребує повторних відвідувань для оцінки токсичності, що може спричинити додаткове навантаження на пацієнтів, їхні родини та медичні колективи з ризиком додаткового впливу інфекції.
- Для пацієнтів, які подорожують на великі відстані для лікування, розглянути можливість провести терапію за місцем проживання, щоб уникнути подорожей, особливо повітряним транспортом (з нашого досвіду це актуально для хворих, які лікувалися в Ізраїлі, Німеччині), та ще більше підвищити ризик впливу та інфікування. Пропонується дистанційна оцінка токсичності за допомогою телекомунікацій.
- Для пацієнтів, які прогресують на поточному лікуванні рецидивуючого захворювання, рішення щодо початку додаткової хіміотерапії мають базуватися на клінічних показниках, оцінці користі та шкоди від застосування наступних ліній терапії.

Опубліковані рекомендації щодо променевої терапії раку грудної залози під час пандемії COVID-19 [17]. Їхні принципи аналогічні до наведених вище – чітка оцінка показників «користь / шкода», заміна променевої терапії простішими методами лікування (наприклад, гормонотерапією у хворих віком понад 65 років з гормоночутливими пухлинами розміром <3 см після органозберігаючих операцій), по можливості обмеження контактів хворих (наприклад, зменшивши кількості фракцій опромінення вищими дозами).

Імунотерапія раку – це дуже перспективний метод лікування злоякісних пухлин, який упродовж останніх років довів свою високу ефективність у багатьох типах пухлин. Це відкриття відзначено Нобелівською премією у 2018 р. З практичного погляду складним і невирішеним питанням є можливість застосування цього методу у період вірусної пандемії.

Італійські онкологи, наприклад, повідомили про несподівано швидку смерть від COVID-19 хворого, який упродовж 4-х років отримував ефективну імунотерапію ніволу-

мабом з приводу занедбаного раку легені – останню інфузію препарату провели за 3 тижні до смерті [18].

Melissa Bersanelli детально аналізує зв'язок імунотерапії і COVID-19 [19]. Теоретично хворі, які отримують імунотерапію інгібіторами контрольних точок (ІКТ), можуть бути більш імунокомпетентними щодо вірусних інфекцій, ніж, наприклад, хворі, які отримують цитостатики. Проте не все так просто. Клініцисти звертають увагу на два важливі аспекти. По-перше, досить частими та важкими ускладненнями імунотерапії є пухлинні (трапляються у 3-10% пацієнтів, залежно від типу імунотерапії), а інтерстиціальна пневмонія чи не основний прояв COVID-19. Не можна виключити синергізму цих явищ. По-друге, є небезпека негативного втручання ІКТ у патогенез COVID-19 внаслідок синдрому вивільнення цитокінів (Cytokine-Release Syndrome - CRS), тобто явища імунної гіперактивності. CRS характеризується підвищеним рівнем IL-6, IFN- γ та інших цитокінів, що провокує наслідки та симптоми, пов'язані з активацією імунітету, починаючи від лихоманки, слабкості та міальгії до важкої органної токсичності, легеневої недостатності та смерті. Паралельно один з найважливіших механізмів погіршення захворювання при COVID-19 представлений штормом цитокінів, що призводить до синдрому гострого респіраторного дистресу або навіть поліорганної недостатності. На щастя, індукована ІКТ CRS досить рідкісне явище, а шторм цитокінів не є ранньою подією в патогенезі COVID-19, а характеризує пізню фазу його найважчого прояву і трапляється у незначній кількості пацієнтів. Чіткою є лише рекомендація щодо неприпустимості застосування імунотерапії в онкологічних хворих, які мають грипозоподібні симптоми.

Коротко розглянемо ще один важливий з практичного погляду аспект щодо застосування імунотерапії в лікуванні COVID-19. Він стосується препарату тоцилізумаб, який зв'язує людський рецептор IL-6, гальмуючи його передачу сигналу. Знаємо, що деякі львів'яни вже придбали цей препарат «на всякий випадок». Тоцилізумаб застосовують при ревматоїдному артриті, але його ефективність була продемонстрована також проти індукованих імунотерапією побічних ефектів (у тім числі пневмонітів). Натомість

additional strain on patients, their families, and medical teams, with the risk of additional exposure to infection

- For patients who travel long distances for treatment, consider conducting therapy at their place of residence to avoid travel, especially by air (from our experience, this is relevant for patients who were treated in Israel, Germany, etc.), which may further increase the risk of exposure and infection. Remote evaluation of the toxicity using telecommunications is suggested.
- For patients who exhibit progress in the current treatment of recurrent disease, the decision to start additional chemotherapy must be based on clinical indicators and an assessment of benefits and harm from using subsequent lines of therapy.

Recommendations for radiation therapy of breast cancer during COVID-19 pandemic have been published [17]. They are similar to the above - accurate assessment of "benefit/harm" indicators, replacement of the radiation therapy with simpler treatment methods (for instance, hormonal therapy in patients over 65 years of age with hormone-sensitive tumours <3cm in size following the organ sparing surgery), restricting patient contacts, if possible (e.g., by reducing the number of radiation fractions and administering higher doses).

Cancer immunotherapy is a particularly promising treatment of malignant tumours, which has proven its high efficiency for treating multiple tumour types over the past years. This discovery was awarded the Nobel prize in 2018. From a practical point of view, the possibility of using this method during a viral pandemic is a complex and unresolved issue.

Italian oncologists, for example, reported an unexpectedly rapid death from COVID-19 of a patient who had been receiving effective immunotherapy using Nivolumab for advanced lung cancer treatment for 4 years – the last drug infusion was made 3 weeks before death [18].

Melissa Bersanelli analyses the relationship between immunotherapy and COVID-19 in detail [19]. Theoretically, patients receiving

checkpoint inhibitor immunotherapy (CII) may be more immune-competent against viral infections than, for example, patients receiving cytostatics. However, it is not that simple. Clinical physicians pay attention to two important aspects. First, relatively frequent, and severe complications of immunotherapy include pulmonitis (in 3 to 10% of patients, depending on the type of immunotherapy), while interstitial pneumonia does not constitute the main manifestation of COVID-19. The synergy of these phenomena cannot be excluded. Second, there is a risk of negative CII interference with COVID-19 pathogenesis as a result of Cytokine-Release Syndrome (CRS), i.e. the phenomenon of immune hyperactivity. CRS is characterized by elevated levels of IL-6, IFN- γ and other cytokines, which provokes consequences and symptoms associated with immunity activation, ranging from fever, weakness and myalgia to severe organ toxicity, pulmonary failure, and death. At the same time, one of the most important mechanisms of disease deterioration in case of COVID-19 is represented by a storm of cytokines, which leads to acute respiratory distress syndrome or even multiple organ failure. Fortunately, induced CRS CII is quite rare, and cytokine storm is not an early event in COVID-19 pathogenesis but characterizes the late phase of its most severe manifestation that can be found in a few patients. The only clear recommendation is that immunotherapy should not be used for cancer patients with flu-like symptoms.

Let us briefly consider another important practical aspect concerning the use of immunotherapy in COVID-19 treatment. It concerns Tocilizumab, which binds the human IL-6 receptor by inhibiting its signal transmission. We even know that some Lviv residents have already purchased this medicine "just in case". Tocilizumab is used to treat rheumatoid arthritis, but its efficacy against immunotherapy-induced side effects (including pulmonitis) has also been demonstrated. However, reasonable researchers warn against routine use of Tocilizumab to treat COVID-19. Clinical studies that would weigh benefits and risks (theoretically, there are many of them) of such treatment are needed [19].

тверезомислячі дослідники застерігають від рутинного застосування тоцилізумабу при COVID-19. Потрібні клінічні дослідження, щоб зважити користь і ризику (а їх теоретично також чимало) від такого лікування [19].

Багато проблем стосуються організаційних і етичних аспектів продовження онкологічних клінічних досліджень. Із щоденної практики знаємо про нові виклики, які повстали перед лікарями у цій галузі. Навіть у нашій країні, де на момент написання цієї статті, ситуація сприятливіша, ніж у багатьох країнах Західної Європи та США, маємо проблеми з транспортуванням пацієнтів до онкологічних центрів, доступності вчасного проведення деяких обстежень, логістикою міжнародних поштових зв'язків, врешті зростання дефіциту медичного персоналу. Велика редакційна стаття в «The Oncologist» виявила три важливі проблеми у цій галузі: 1) небезпеки від призупинення клінічних досліджень; 2) ступінь допустимості певних відхилень від умов протоколів у проведенні досліджень, якщо вони не впливають на безпеку хворих; 3) нагальна потреба у психоемоційній підтримці пацієнтів і лікарів-дослідників [20].

Пандемія COVID-19 загрожує серйозними наслідками не лише окремим пацієнтам, а й цілому онкологічному співтовариству. Зменшується фінансування онкологічних програм у різних країнах, призупиняються фундаментальні та клінічні дослідження, страждає спеціальна освіта, наукові конференції переносять у віртуальну реальність, що обмежує дуже важливе спілкування між онкологами віч на віч [21].

Кілька тижнів тому прийшла вістка про зміну способу проведення з'їзду Американського товариства клінічної онкології (ASCO). Щороку на початку червня в Чикаго збиралося близько 40 тисяч онкологів усіх країн, щоб обговорити останні досягнення. Цього року конференція (як і багато інших, запланованих на 2020 р.) відбудеться віртуально. Невизначеність щодо головного європейського

конгресу онкологів (ESMO), який заплановано на 18-22 вересня 2020 р. у Мадриді. Нині у місці його проведення – виставковому центрі IFEMA (Feria de Madrid) – розташований величезний госпіталь для хворих на COVID-19.

Медичні аспекти пандемії COVID-19 ставлять перед усім суспільством низку специфічних етичних питань, які у «мирний» час мають гриф своєрідного табу. Справді, наскільки суспільство готове обговорювати питання сортування хворих на COVID-19 (саме сортування є основою медичної допомоги під час активних воєнних дій)? Як вибудувати черговість надання медичної допомоги в умовах обмежених ресурсів? Кому надавати її першочергово, або гостріше – кому її вже не варто надавати? Пандемію COVID-19 можна розглядати як своєрідну «гібридну війну» (врешті Президент Франції Еммануель Макрон під час одного зі своїх виступів кілька разів вжив слово «війна» стосовно пандемії), через що принципи саме воєнної медицини можуть стати у пригоді. Те ж стосується і лікування онкологічних хворих під час пандемії. Якщо не можемо допомогти усім, то кого не маємо права позбавити надії побороти важку недугу? Де межа прагматичних рішень? З багатьох медійних повідомлень звичайних лікарів (найбільше дотепер італійських) можемо зробити висновок про надзвичайну моральну складність розв'язання цих медичних проблем. До того ж треба враховувати дуже швидке моральне вигорання лікарів, які змушені приймати такі рішення. Можна очікувати, що після подолання медичних наслідків пандемії залишаться морально-етичні. Мабуть, базові етичні принципи медицини (і окремих її галузей) також дещо зміняться.

Сьогодні лікар-онколог як той Одиссей, у якого під час виснажливої подорожі моторошна Сцилла викрала найкращих моряків, а він не може врятувати їх, бо з іншого боку на нього чатує безодня Харибди. Але Гомер залишив нам і важливе оптимістичне послання: після багатьох поневірянь Одиссей щасливо повернувся на батьківщину.

Many problems are related to the organizational and ethical aspects of continuing cancer clinical research. Our daily practice shows new challenges faced by doctors in this area. Even in our country, where at the time of writing this article, the situation is more favourable than in many Western Europe countries and the United States, there are issues related to the transportation of patients to cancer centres, the availability of timely medical examinations, logistics of international postal connections, and eventually, the growing shortage of medical staff. An extensive editorial published in *The Oncologist* points out three important issues in this area: 1) dangers of suspending clinical trials; 2) the degree of admissibility of certain deviations from protocol instructions for researches if they do not affect the patient safety; 3) the urgent need for psychoemotional support for both patients and research physicians [20].

COVID-19 pandemic threatens with serious consequences not just for individual patients, but for the entire cancer community, too. Funding for cancer programs in different countries is reduced, basic and clinical research is suspended, special education suffers, scientific conferences are moved to virtual reality, which limits critical face-to-face communication between oncologists [21].

A few weeks ago, a change in the way of holding the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Convention was reported. In early June of every year, about 40,000 oncologists from across the globe gather in Chicago to discuss the latest achievements. This year's conference (as well as many other events planned for 2020) will be held virtually. There is uncertainty regarding the congress of the European Society for Medical Oncology (ESMO), which is scheduled for September 18-22, 2020 in Madrid. Today,

the venue of this congress - the IFEMA exhibition centre (Feria de Madrid) - hosts an enormous hospital for COVID-19 patients.

Medical aspects of COVID-19 pandemic pose a number of specific ethical questions to the entire society, which used to be taboo during "peaceful" times. Indeed, how ready is the society to discuss issues of sorting COVID-19 patients (as sorting is the basis for medical care during active military operations)? How to prioritize medical care in resource-limited settings? Who should receive medical care first, or rather - who should not receive it given the patient's condition? COVID-19 pandemic can be seen as a so-called "hybrid war" (after all, President of France Emmanuel Macron several times used the word "war" referring to the pandemic during one of his speeches), which is why principles of military medicine can come in handy. The same applies to the treatment of cancer patients during the pandemic. If we cannot help everyone, then who do we have no right to deprive of hope to overcome a serious illness? Where is the limit to pragmatic solutions? Numerous media reports from ordinary doctors (so far most of them are from Italy) allow us to conclude that it is extremely complicated from the moral point of view to solve these medical issues. Besides, fast moral burnout of doctors who are forced to make such decisions must also be accounted for. One can expect that after overcoming the medical consequences of the pandemic, moral and ethical ones will remain. It seems that basic ethical principles of medicine (and its branches) will also change to some extent.

Today, an oncologist is like Odysseus - during his gruelling journey, terrible Scylla abducted his best sailors, and he cannot save them, because the abyss of Charybdis lies in wait for him on the other side. Yet Homer also left us an important optimistic message: after many wanderings, Odysseus returned home happily.

Література/References

1. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
2. Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y., et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-1207.
3. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513.
4. Wang C., Horby P.W., Hayden F.G., Gao G.F. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020; published online Jan 24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9).
5. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270-273.
6. Xia Y., Jin R., Zhao J., Li W., Shen H. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2020 Apr;21(4):e180.
7. Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K., et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; 21(3): 335-337.
8. Zhang L., Zhu F., Xie L., Wang C., Wang J., Chen R., et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol*. 2020 Mar 26. pii: S0923-7534(20)36383-3. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.296. [Epub ahead of print]
9. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648. [Epub ahead of print]
10. <https://www.facebook.com/phc.org.ua/posts/1825959457528774>
11. Banna G., Curioni-Fontecedro A., Friedlaender A., Addeo A. How we treat patients with lung cancer during the SARS-CoV-2 pandemic: primum non nocere. *ESMO Open*. 2020 Apr;5(2). pii: e000765. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000765.
12. Cortiula F., Pettke A., Bartoletti M., Puglisi F., Helleday T. Managing COVID-19 in the oncology clinic and avoiding the distraction effect. *Ann Oncol*. 2020 Mar 19. pii: S0923-7534(20)36373-0. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.286. [Epub ahead of print]
13. You B., Ravaud A., Canivet A., Ganem G., Giraud P., Guimbaud R., et al. The official French guidelines to protect patients with cancer against SARS-CoV-2 infection. *Lancet Oncol*. 2020 Mar 25. pii: S1470-2045(20)30204-7. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30204-7.
14. Lambertini M., Toss A., Passaro A., Criscitiello C., Cremolini C., Cardone C., et al. Cancer care during the spread of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy: young oncologists' perspective. *ESMO Open*. 2020 Mar;5(2). pii: e000759. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000759.
15. Hanna T.P., Evans G.A., Booth C.M. Cancer, COVID-19 and the precautionary principle: prioritizing treatment during a global pandemic. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020 Apr 2. doi: 10.1038/s41571-020-0362-6. [Epub ahead of print]
16. Ramirez P.T., Chiva L., Eriksson AGZ., Frumovitz M., Fagotti A., Gonzalez Martin A., et al. COVID-19 Global Pandemic: Options for Management of Gynecologic Cancers. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Mar 27. pii: ijgc-2020-001419. doi: 10.1136/ijgc-2020-001419. [Epub ahead of print]
17. Coles C.E., Aristei C., Bliss J., Boersma L., Brunt A.M., Chatterjee S., et al. International Guidelines on Radiation Therapy for Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2020;32(5):279-281.
18. Bonomi L., Ghilardi L., Arnoldi E., Tondini C.A., Bettini A.C. A rapid fatal evolution of Coronavirus Disease-19 (COVID-19) in an advanced lung cancer patient with a long time response to nivolumab. *J Thorac Oncol*. 2020 Mar 31. pii: S1556-0864(20)30285-9. doi: 10.1016/j.jtho.2020.03.021.
19. Bersanelli M. Controversies about COVID-19 and anticancer treatment with immune checkpoint inhibitors. *Immunotherapy*. 2020 Mar 26. doi: 10.2217/imt-2020-0067. [Epub ahead of print]
20. Shuman A.G., Pentz R.D. Cancer Research Ethics and COVID-19. *Oncologist*. 2020 Mar 30. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0221. [Epub ahead of print]
21. The Lancet Oncology. COVID-19: global consequences for oncology. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):467.

УДК 616.988:578.834]-036.21-06:618.2

Пандемія 2019-нCoV: вплив на репродуктивне здоров'я людини

Юліан Мицик

*Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, м. Львів, Україна*

Всесвітня організація охорони здоров'я коронавірусну хворобу (COVID-19, SARS-CoV-2) оголосила пандемією. Існує небагато даних щодо негативного впливу інфікування COVID-19 на репродуктивне здоров'я жінок і чоловіків. Відомо, що попередні спалахи коронавірусу, які були в минулих роках, охоплювали важкий гострий респіраторний синдром – severe acute respiratory syndrome (SARS) в 2002-2003 роках, та респіраторний синдром на Близькому Сході – Middle East respiratory syndrome (MERS), про який вперше повідомили у 2012 році. Згадані синдроми можуть по-різному впливати на сексуальне та репродуктивне здоров'я чоловіків і жінок на індивідуальному, системному та суспільному рівнях. Поки немає даних про те, що вагітні жінки сприйнятливіші до COVID-19, ніж загальна популяція. Однак відомо, що вагітність все-таки є чинником ризику важчого перебігу захворювань і смерті при спалахах грипу. Вивчаючи патерни експресії ACE2 у яєчках дорослої людини на рівні транскриптом однієї клітини та на основі Gene Set Enrichment Analysis (GSEA), було доведено, що категорії генетичної онтології (Gene Ontology categories), які пов'язані з розмноженням і передачею вірусів, в ACE2-позитивних сперматогоніях є наявні у значній мірі, тоді як рівні сполук, пов'язані з генеруванням гамет у чоловіків, пригнічені. Такі дані свідчать про те, що тканини яєчок можуть бути мішенню для COVID-19. У цьому стислому огляді представлений огляд наукової літератури, в якій висвітлені питання появи ускладнень пов'язаних з перенесеним SARS-CoV-2 у контексті фертильного потенціалу обох статей, впливу на перебіг вагітності, а також віддалені результати інфікування. Крім того, розкрито контроверсивні аспекти цього питання в світлі молекулярної біології.

Ключові слова: COVID-19, SARS-CoV-2, пандемія, репродукція, тестостерон, непліддя, вагітність, ускладнення.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.06

Для листування:

м. Львів, вул. Пекарська, 69, Україна, 79010
Е-пошта: oncourviv@gmail.com

Стаття надійшла: 10.04.2020

Прийнята до друку: 12.04.2020

Опублікована онлайн: 15.04.2020



© Юліан Мицик, 2020

ORCID ID

Yulian Mytsyk

<https://orcid.org/0000-0003-3127-2028>

Конфлікт інтересів: у автора немає жодного конфлікту інтересів.

Фінансування. Підготовка цього огляду не потребувала фінансування.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.13

For correspondence:
69 Pekarska str., Lviv, Ukraine, 79010
E-пошта: oncurolviv@gmail.com

Received: Apr, 11, 2020

Accepted: Apr, 12, 2020

Published online: Apr, 15, 2020



© Yulian Mytsyk, 2020

ORCID ID

Yulian Mytsyk
<https://orcid.org/0000-0003-3127-2028>

Disclosures. Author states that there is no conflict of interest

Funding. This review did not require funding.

UCD 616.988:578.834]-036.21-06:618.2

2019-nCoV pandemic: impact on reproductive health

Yulian Mytsyk

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The World Health Organization has declared a pandemic of coronavirus disease (COVID-19, SARS-CoV-2). There is limited evidence regarding the negative impact of COVID-19 infection on the reproductive health of women and men. Previous coronavirus outbreaks in recent years are known to include severe acute respiratory syndrome (SARS) in 2002-03 and Middle East respiratory syndrome (MERS), first reported in 2012. These syndromes may have different effects on the sexual and reproductive health of both men and women at the individual, systemic and social levels. There are no reports that pregnant women are more susceptible to COVID-19 than the general population. However, it is known that pregnancy is still a risk factor for severe illness and death in influenza outbreaks. When

studying the patterns of ACE2 expression in the testes of an adult at the level of a single cell transcript, and based on Gene Set Enrichment Analysis (GSEA), it was shown that the categories of genetic ontology (Gene Ontology categories) associated with the reproduction and transmission of virus in ACE2 -positive spermatogonia are present to a large extent, while the levels of compounds related to the generation of gametes in men are suppressed. Such evidence suggests that testicular tissue may be a target for COVID-19. This concise review provides an overview of the scientific literature that discusses the occurrence of complications associated with SARS-CoV-2 transference in the context of the fertile potential of both sexes, the impact on pregnancy, and long-term outcomes of infection. In addition, the controversial aspects of this issue are highlighted in the light of molecular biology.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, pandemic, reproduction, testosterone, infertility, pregnancy, complications.

Cite this article as: Mytsyk Y. 2019-NCOV pandemic: Impact on reproductive health. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci 2020;59(1):81-84. <https://doi.org/10.25040/ntsh2020.01.13>

Одинадцятого березня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) коронавірусну хворобу (COVID-19, SARS-CoV-2) оголосила пандемією [1]. На час написання цього матеріалу (17 квітня 2020 року) у світі кількість інфікованих COVID-19 становила понад 2 млн осіб, а кількість смертей – понад 140 тисяч. В Україні на цей самий час виявлено 4662 випадки цього захворювання, серед них 125 летальних.

Відомо, що попередні спалахи коронавірусу, які були в минулих роках, враховуючи важкий гострий респіраторний синдром – severe acute respiratory syndrome (SARS) в

2002-2003 роках, і респіраторний синдром на Близькому Сході – Middle East respiratory syndrome (MERS), про який вперше повідомили у 2012 році. Згадані синдроми можуть по-різному впливати на сексуальне та репродуктивне здоров'я чоловіків і жінок на індивідуальному, системному та суспільному рівнях. Деякі з таких наслідків розглянемо нижче.

Досвід спостереження за вагітними хворими інфікованими COVID-19 обмежений, а кількість хворих включених у дослідження – незначна. В одному повідомленому випадку, вагітній жінці на 30 тижні вагітності була

потрібна штучна вентиляція легень (ШВЛ) і кесарів розтин [2]. Існують опубліковані дані, що MERS та SARS мають несприятливий вплив на перебіг вагітності, враховуючи такі явища: викидень, недоношеність, обмеження росту плода та смерть матері [3]. За наявності важкого гострого респіраторного синдрому (серія з 12 вагітних), летальність становила 25%. Інші ускладнення охоплювали гострий респіраторний дистрес-синдром, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання, ниркову недостатність, вторинну бактеріальну пневмонію та сепсис. Крім того, у вагітних, необхідність у ШВЛ була втричі частішою порівняно з не вагітними жінками. Серед 7 випадків інфікування впродовж першого триместру 4 закінчилися мимовільним абортom. Недоношеність спостерігалась у 4 з 5 жінок з SARS після 24 тижнів вагітності. Також повідомлялось про ураження плода та передчасні пологи, у разі якщо зараження відбулося в третьому триместрі [4]. Існує думка про існування ризику внутрішньоутробної передачі вірусу від матері до дитини до пологів [5]. Водночас, на думку більшості експертів, значно більший ризик інфікування від матері є саме у новонароджених [6]. Поки що немає даних про те, що вагітні жінки сприйнятливіші до COVID-19, ніж загальна популяція. Однак відомо, що вагітність все-таки є чинником ризику важчого перебігу захворювань та смерті при спалахах грипу [7]. Зауважимо, що сьогодні не існує досліджень, в яких би був продемонстрований вплив інфікування COVID-19 на фертильний потенціал жінки. Настанови щодо ведення хворих із COVID-19 під час вагітності Королівського коледжу акушерів і гінекологів доступні за посиланням: <https://www.rcog.org.uk/coronavirus-pregnancy>.

На противагу цьому, в опублікованій 30 березня праці Ling et al, вперше було висловлено думку, що інфікування SARS-CoV-2 має вплив на функцію гонад у чоловіків. Підґрунтям для цього стали дані, які отримали на підставі проведеного одно-центрового дослідження, яке охоплювало 81 інфікованого чоловіка репродуктивного віку (реконвалесценти), та 100 підібраних за віком здорових мужчин, яким було визначено сироваткові рівні лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ)

та тестостерону. У підсумку виявили, що ЛГ був значно підвищений, тоді як відношення тестостерону до ЛГ та відношення ФСГ до ЛГ були різко знижені у чоловіків із COVID-19, порівняно зі здоровим контролем. Крім того, за даними мультиваріабельного регресійного аналізу, рівень с-реактивного білка (CRP) був суттєво пов'язаний із співвідношенням тестостерону до ЛГ у сироватці крові у пацієнтів із COVID-19. Такі дані автори пов'язують із гіпотезою, що ураження вірусом SARS-CoV-2 сперматогоній, клітин Лейдига та Сертолі відбувається внаслідок наявності в них значно експресованого angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) – рецептора, який задіяний у механізмі потрапляння цього інфекційного агента до клітини [8]. Проте ця праця викликала бурхливу критику з боку наукових кіл у зв'язку із численними недосконаlostями в дизайні дослідження та слабкою доказовою базою.

У контексті результатів вище наведеної праці варто зауважити, що за даними нещодавнього дослідження Wang et al, при вивченні патернів експресії ACE2 у яєчках дорослої людини на рівні транскриптом однієї клітини, та на основі Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) було доведено, що категорії генетичної онтології (Gene Ontology categories), які пов'язані з розмноженням і передачею вірусів, в ACE2-позитивних сперматогоніях, клітинах Сертолі та Лейдига наявні у значній мірі, тоді як експресія генів, пов'язаних з чоловічою репродукцією, значно пригнічена, а саме: генів пов'язаних із генеруванням гамет (ADCY10, METTL3, RNF8, CDC42, SYCP1, DAZL, ETV5, YTHDC2, TEX14, REC8, TAF7L, YBX2, NANOS3, DDX4, SYCE3), з генерацією сперматид (SPAG16, CFAP157, OCA2, RFX2, PYGO1, TTC26), з фертилізацією (NECTIN2, PLB1, CCT7, NPM2, IZUMO1, SPAG8, CD9), з мотильністю сперми (e.g., SORD, ANXA5, SLC22A16, CFAP44, SLIRP), з капацитацією сперматозоїдів (e.g., PEBP1, CATSPERD, SLC26A6, CATSPER3), з розпізнаванням сперматозоїд-яйцеклітина, акросомною реакцією, конденсацією хроматину в сперматозоїді та мейозом у чоловіків. Такі дані свідчать про те, що тканини яєчок можуть бути мішенню для COVID-19 [9]. Такої ж думки дотримуються Chen et al, які у своєму ґрунтовному дослідженні, проведеному на підставі аналізу в Атласі бази даних білка

людини (Human Protein Atlas database) виявили, що мРНК ACE2 виявляється головно в яєчках, тонкому кишечнику, товстій кишці, дванадцятипалій кишці, нирках і жовчному міхурі. Цікаво, що рівень експресії мРНК ACE2 в легенях людини був порівняно мінімальним [10]. Також раніше було повідомлено про сильний негативний кореляційний зв'язок між низьким рівнем тестостерону у чоловіків і підвищеним рівнем CRP ($R = 0,75$; $p < 0,000002$ Spearman's correlation) [11]. На противагу висвітленим вище даним, нещодавно Song і колеги, за результатами ПЛР-та імуноферментного аналізів, отримали докази про відсутність COVID-19 в зразках сперми та тканин яєчок інфікованих чоловіків ($n=13$) на різних етапах перебігу захворювання, що свідчило про те, що SARS-CoV-2 напряду не уражує тканини гонад навіть у гостру фазу хвороби [12]. Враховуючи невелику кількість досліджень, все ще занадто рано стверджувати про негативний

вплив інфікування COVID-19 на репродуктивну функцію чоловіків.

У підсумку можна стверджувати, що пандемія SARS-CoV-2 несе значну загрозу репродуктивному здоров'ю вагітних жінок, що пов'язано з серйозними ускладненнями внаслідок інфікування. Водночас вплив COVID-19 на фертильний потенціал чоловіків достеменно не доведений. Необхідні подальші дослідження для глибшого розуміння механізмів впливу на репродуктивне здоров'я обох статей, та віддалених наслідків перенесеного захворювання. Настанови щодо ведення хворих впродовж епідемії COVID-19, Американської асоціації репродуктивної медицини доступні за посиланням: <https://www.asrm.org/news-and-publications/covid-19/statements/patient-management-and-clinical-recommendations-during-the-coronavirus-covid-19-pandemic/>.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sohrabi C., Alsafi Z., O'Neill N., Khan M., Kerwan A., Al-Jabir A., et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg.* 2020 Apr;76:71-6.
2. Wang X, Zhou Z, Zhang J, Zhu F, Tang Y, Shen X. A Case of 2019 Novel Coronavirus in a Pregnant Woman With Preterm Delivery. *Clin Infect Dis* [Internet]. [cited 2020 Apr 17]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa200/5771323>
3. Favre G., Pomar L., Qi X., Nielsen-Saines K., Musso D., Baud D. Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Mar 3 [cited 2020 Apr 17];0[0]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30157-2/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30157-2/abstract)
4. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2020 Feb 24 [cited 2020 Apr 17];0[0]. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(20\)30197-6/abstract](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(20)30197-6/abstract)
5. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020 07;395[10226]:809-15.
6. Schwartz DA, Graham AL. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses.* 2020 10;12[2].
7. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic Influenza and Pregnant Women - Volume 14, Number 1-January 2008 - *Emerging Infectious Diseases journal - CDC.* [cited 2020 Apr 17]; Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/14/1/07-0667_article
8. Ma L, Xie W, Li D, Shi L, Mao Y, Xiong Y, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study. *medRxiv.* 2020 Mar 30;2020.03.21.20037267.
9. Wang Z, Xu X. scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells.* 2020 09;9[4].
10. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020 Feb 17.
11. Kępa W., Krzyżanowski G., Sahni S., Zieliński A. The correlation between testosterone levels and C-reactive protein in acute bacterial epididymo-orchitis. *Pol Merkur Lekarski.* 2016 May;40[239]:292-4.
12. Song C, Wang Y, Li W, Hu B, Chen G, Xia P, et al. Absence of 2019 Novel Coronavirus in Semen and Testes of COVID-19 Patients. *Biol Reprod.* 2020 Apr 16.

УДК 616.62-006.6:577.2]-07

Молекулярні підтипи м'язово-інвазивного раку сечового міхура

Оксана Сулаєва¹, Олексій Селезньов¹, Дмитро Шапочка¹,
Роман Пономарчук¹, Олександр Стаховський²,
Наталія Стефінів³

¹ Медична лабораторія CSD, м. Київ, Україна

² Національний інститут раку, м. Київ, Україна

³ Київський національний університет ім. Т. Шевченка,
Інститут біології та медицини, м. Київ, Україна

Проаналізовано сучасний стан питання про молекулярні підтипи м'язово-інвазивного раку сечового міхура (МІ-PCM), їхні ключові біомаркери та рекомендовані підходи до лікування. Відомо кілька варіантів молекулярних класифікацій PCM, враховуючи версії медичного коледжу Бейлора (BCM), Університету Північної Кароліни (UNC), Центру раку МД Андерсона (MDA), проєкту Атлас генома раку (TCGA) і класифікацію Лунда (Швеція). Сьогодні розроблена консенсусна міжнародна класифікація молекулярних підтипів МІ-PCM, яка не тільки поглибила розуміння біології PCM, а й виявила взаємозв'язок певних геномних порушень з конкретними морфологічними підтипами та клінічним перебігом PCM. Молекулярні класифікації МІ-PCM допомагають не тільки прогнозувати перебіг пухлинного процесу, а й стратифікувати пацієнтів за ймовірною відповіддю на хіміотерапію та імунотерапію. Однак впровадження молекулярної класифікації PCM в клінічну практику має певні обмеження та потребує проведення валідаційних досліджень.

Ключові слова: рак сечового міхура, молекулярна класифікація, персоналізована терапія.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.09

Для листування:

м. Київ, вул. Васильківська, 45, Україна, 03022
E-пошта: o.sulaieva@csd.com.ua

Стаття надійшла: 27.02.2020

Прийнята до друку: 17.03.2020

Опублікована онлайн: 15.04.2020



© Оксана Сулаєва,
Олексій Селезньов,
Дмитро Шапочка,
Роман Пономарчук,
Олександр Стаховський,
Наталія Стефінів, 2020

ORCID IDs

Oksana Sulaieva

<http://orcid.org/0000-0002-9614-4652>

Oleksii Seleznov

<https://orcid.org/0000-0002-9950-9418>

Dmytro Shapochka

<https://orcid.org/0000-0001-5744-7872>

Roman Ponomarchuk

<https://orcid.org/0000-0002-8620-6362>

Oleksandr Stakhovsky

<https://orcid.org/0000-0002-7528-551X>

Natalia Stefiniv

<https://orcid.org/0000-0001-8872-0472>

Конфлікт інтересів: Автори декларують, що немає конфлікту інтересів.

Особистий внесок авторів:

Всі автори в рівній мірі брали участь у підготовці цього огляду. Всі автори прочитали та затвердили остаточний варіант рукопису.

Фінансування. Підготовка цього огляду не потребувала фінансування.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.09

For correspondence:

45, Vasylykivska street, Kyiv, Ukraine, 03022
E-пошта: o.sulaieva@csd.com.ua

Received: Feb 27, 2020

Accepted: March 17, 2020

Published online: Apr, 15, 2020



© Oksana Sulaieva,
Oleksii Seleznov,
Shapochka D.,
Roman Ponomarchuk,
Oleksandr Stakhovskii,
Natalia Stefiniv, 2020

ORCID IDs

Oksana Sulaieva

<http://orcid.org/0000-0002-9614-4652>

Oleksii Seleznov

<https://orcid.org/0000-0002-9950-9418>

Dmytro Shapochka

<https://orcid.org/0000-0001-5744-7872>

Roman Ponomarchuk

<https://orcid.org/0000-0002-8620-6362>

Oleksandr Stakhovsky

<https://orcid.org/0000-0002-7528-551X>

Natalia Stefiniv

<https://orcid.org/0000-0001-8872-0472>

Disclosures. Authors state that there is no conflict of interest

Author Contributions:

All authors were equally involved in the preparation of this review. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Funding. This review did not require funding.

UDC 616.62-006.6:577.2]-07

Molecular subtypes of muscular invasive bladder cancer

Oksana Sulaieva¹, Oleksii Seleznov¹, Dmytro Shapochka,
Roman Ponomarchuk¹, Oleksandr Stakhovskii², Natalia Stefiniv

¹ Medical Laboratory CSD, Kyiv, Ukraine

² National Institute of Cancer, Kyiv, Ukraine

³ Taras Shevchenko National University of Kyiv, Institute of Biology and Medicine, Kyiv, Ukraine

This review analyzes the current view on molecular subtypes of muscle-invasive bladder cancer (MI-BC), its key biomarkers, and recommended treatment approaches. Several variants of molecular classifications of BC are known, including the classification of Baylor College of Medicine (BCM), the University of North Carolina (UNC), the MD Anderson Cancer Center (MDA), the Atlas Cancer Genome Project (TCGA), and Lund (Sweden). Nowadays, a consensus international classification of MI-BC has been developed, which not only deepened understanding of the biology of the BC but also showed the relationship of certain genomic disorders with specific morphological subtypes, as well as the clinical pass of the BC. The developed variants of molecular classifications of MI-BC allow not only to predict the course of the tumour process but also stratify patients according to the likely response to chemotherapy and immunotherapy. However, the implementation of molecular classification of MI-BC into clinical practice has several limitations and requires validation studies.

Keywords: Bladder cancer, molecular classification, personalized therapy.

Cite this article as: Sulaieva O, Seleznov O, Shapochka D, Ponomarchuk R, Stakhovsky O, Stefiniv N. Molecular subtypes of muscular invasive bladder cancer. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci 2020;59(1):85-92. <https://doi.org/10.25040/ntsh2020.01.09>

Молекулярна патологія і генетика стали невіддільною частиною сучасної клінічної медицини, особливо – онкології. Комплексне вивчення генетичних альтерацій, специфіки експресії генів у комбінації з клініко-лабораторними, інструментальними й патогістологічними даними дає змогу краще зрозуміти біологію різних варіантів карцином, а також є основою розробки молекулярної класифікації пухлин [2, 4, 17] і розвитку персоналізованої медицини [3, 18, 20, 35].

Прикладом успішної молекулярної класифікації є рак грудної залози, визначення

молекулярних підтипів якого суттєво полегшує вибір оптимальної терапії [9, 30]. З огляду на зростаючу частоту раку сечового міхура (PCM) і смертності від цієї патології, а також економічні витрати на моніторинг і лікування пацієнтів з уротеліальними неоплазіями, очевидно, що розробка молекулярної класифікації PCM була й залишається однією з найбільш «гарячих» тем онкоурології [5,22]. У цьому випадку молекулярне типування уротеліальних пухлин спрямовано на вирішення важливих фундаментальних питань і клінічних задач, враховуючи:

- визначення спектра генів, залучених у патогенез РСМ;
- верифікацію драйверних мутацій і епігенетичних механізмів, пов'язаних з інвазією РСМ в м'язову оболонку;
- визначення взаємозв'язку між генетичною експресією та патогістологічними характеристиками пухлин СМ;
- валідацію прогностичних біомаркерів і їхню кластеризацію;
- оптимізацію вибору потенційних мішеней терапії для різних молекулярних підтипів РСМ.

Вже були спроби розробити і впровадити молекулярну класифікацію РСМ [10, 11, 27, 34]. Складність цього завдання пов'язана з надзвичайною гетерогенністю РСМ у клініко-патогенетичному та молекулярному аспектах. При РСМ, крім численних хромосомних реаранжировок, ідентифіковані генетичні альтерації в понад 50 онкогенах і генах-супресорах пухлинного росту [6, 8]. Варто зазначити, що аналіз транскриптому прискорив процес класифікації РСМ, а також визначення прогностичних і предиктивних чинників, які допомагають оптимізувати вибір терапії [7, 15].

Не менш серйозною проблемою в історії розробки молекулярної класифікації РСМ стали різні методологічні аспекти проведених раніше досліджень. Спроби класифікації РСМ були виконані на різних за розміром і складом вибірках пацієнтів, із застосуванням різних методів, генних класифікаторів і біомаркерів. Проте накопичені дані дають змогу все-таки говорити про можливість виділення різних молекулярних підтипів РСМ, які мають свій морфологічний і молекулярний портрет, характеризуються різним прогнозом і чутливістю до терапії. В рамках цього огляду провели аналіз сучасного стану питання про МІ-РСМ, їхні ключові біомаркери та рекомендовані підходи до лікування.

До найвідоміших і значущих класифікацій зачисляють класифікації медичного коледжу Бейлора (BCM), Університету Північної Кароліни (UNC), Центру раку МД Андерсона (MDA), проекту Атлас генома раку (TCGA) і Лунда (Швеція) [12, 14, 19, 23, 28, 32]. Кожна з цих класифікацій налічує кілька версій і є різною кількістю молекулярних підтипів. У 2012 р. група дослідників з Baylor College of Medicine's запропонувала класифікацію,

яка базувалася на даних про програму стандартного диференціювання клітин уротелію [26]. Згідно з базовою концепцією, вихідним джерелом лінії клітин уротелію є самовідновлювальні стовбурові клітини (СК), що експресують цитокератин 14 (KRT14) - KRT14 / Thy-1 / CD44. Вони дають початок усім іншим клітинам уротелію. Процес диференціювання клітин уротелію (і всюди дані по тексту) починається з експресії набору KRT5 / KRT17 / CD44. На наступному етапі клітини набувають експресію KRT8 / 18, а термінально диференційовані епітеліоцити поверхневого шару уротелію (клітини-парасольки) експресують уроплакани й KRT20 [25]. Автори виявили, що експресія KRT14 за відсутності KRT5 і KRT20 в клітинах РСМ асоційована з найнижчим рівнем диференціювання РСМ і гіршим прогнозом [8, 13]. Враховуючи рівень диференціювання пухлинних клітин, запропонували виділити три підтипи РСМ: базальний, з проміжним рівнем диференціювання та диференційований РСМ. До того ж, автори виявили прогностичну значущість експресії маркерів ракових стовбурових клітин, включаючи KRT14, ALDH1A1 і p63 [33]. Пізніше з'ясували, що група KRT14 + пухлин (базальний підтип) була резистентна до неоад'ювантної терапії цисплатином [15]. Використовуючи 18-генний класифікатор, який охоплював маркери диференціювання, автори підтвердили, що базальноклітинні пухлини справді багаті стовбуровими та прогеніторними клітинами уротелію, які експресують такі маркери: KRT14 / 5/17, CD44 і CD49, а також сигнальні молекули EGFR, JAK2 і STAT3 [13, 33].

У класифікації Університету Північної Кароліни – UNC дослідницька група, за аналогією з раком грудної залози, запропонувала виділення базального та люмінального підтипів [1]. Кожен з цих підтипів характеризувався експресією відповідних сигнатур. Набір маркерів базального підтипу охоплював CD44, KRT5, KRT6, KRT14, CDH3. Люмінальний підтип характеризувався експресією CD24, FOXA1, GATA3, ERBB2, ERBB3, XBP1 і KRT20 [10, 28]. Крім того, автори виявили, що для базального підтипу РСМ характерне порушення в генах RB1 і NFE2L2, тоді як у люмінальній пухлині переважали альтерації генів FGFR3 і KDM6A [32]. Пізніше в цій класифікації виділили ще один підтип – з низькою експресією клаудина [1, 25].

Класифікація, розроблена групою дослідників MD Anderson Cancer Center (MDA), початково передбачала виділення 3 молекулярних підтипів: люмінальний, базальний і p53-подібний [28]. Пізніше було виділено ще два підтипи. У підсумку класифікація була розширена до 5 підтипів: Люмінальний, Люмінальний-P53, Базальний, Базальний-P53 і двічі-негативний [32]. Незалежно від цього було проведено дослідження в рамках проєкту Атлас генома раку (TCGA). Група TCGA провела повноекзомне секвенування пухлин 130 пацієнтів з PCM, ідентифікувавши у цьому випадку 39,312 соматичних мутацій (враховуючи 38,012 точкових мутацій і 1,138 інсерцій / делецій), з'ясувавши, що в середньому в межах однієї карциноми трапляється 7.7 чи 5.5 на Mb точкових мутацій [7, 15, 19]. Крім вже відомих генетичних альтерацій, TCGA проєкт ідентифікував залучення багатьох інших генів, альтерації яких мали клінічну важливість при PCM. До них зачисляють: *MLL* (27%), *CDKN1A* (14%), *ERCC2* (12%), *STAG2* (11%), *RXR* (9%), *ELF3* (8%), *NFE2L2* (8%), *KLF5* (8%), *TXNIP* (7%), *FOXQ1* (5%), *RHOV* (5%), *FOXA1* (5%), *PAIP1* (5%), *BTG2* (5%), *ZFP36L1* (5%), *RHOA* (4%) і *CCND3* (4%). Внаслідок кластеризації даних mRNA, miRNA і даних протеомічного аналізу сигнальних шляхів у рамках проєкту TCGA версії 2014 року було ідентифіковано чотири молекулярні підгрупи MI-PCM: пухлини кластерів I, II, III, і IV. Кластер I («папілярно-подібний» тип) охоплював пухлини з папілярною морфологією, які характеризуються високою частотою мутацій або ампліфікації *FGFR3* за низької експресії *miR-99a* і *miR-100*, що обмежують *FGFR3* сигналізацію [19, 33]. Пухлини з альтераціями *FGFR3* можуть відповідати на інгібітори *FGFR* або мішені низхідного сигнального шляху. Уротеліальні карциноми <https://www.nature.com/articles/nature12965> - ref22 класів I і II експресували маркери уротеліального диференціювання, враховуючи уроплакани (наприклад, *UPK3A*). Водночас ці пухлини експресували маркери *GATA3* і *FOXA1* (типові для люмінального типу А карцином молочної залози) [8]. Крім того, PCM кластерів I й II часто мав високий рівень експресії *HER2* (*ERBB2*) і підвищений рівень експресії естрогенових рецепторів бета (*ESR2*), що визначає їхню потенційну чутливість до гормональної те-

рапії, враховуючи тамоксифен і ралоксифен, а також до інгібіторів *HER2* [23]. Клас III («базально/плоскоклітинopodobний») мав характеристики, подібні з базальним типом раку молочної залози, плоскоклітинним раком голови та шиї, а також раком легень [6, 19]. Клас IV мав ознаки епітеліально-мезенхімальних трансформації (EMT), експресував низький рівень Е-кадгерина і *miR-200* [23]. При всіх перевагах, класифікація TCGA мала один важливий недолік – просунутий аналіз геномних альтерацій і сигнатур пухлинних клітин не брав до уваги той важливий факт, що пухлина початково є гетерогенною системою, яка охоплює не тільки пухлинні клітини, а й клітини мікрооточення. Ці недоліки усунули в пізнішій версії класифікації TCGA версії 2017 року (див. нижче).

Важливим кроком у розвитку концепції молекулярної класифікації PCM стала класифікація групи дослідників університету Лунда, яка враховувала характеристики клітин пухлини та пухлинного мікрооточення [12, 34]. Молекулярні підтипи за версією Лунда враховують не тільки специфіку геномної експресії, а й гістологічні параметри та біологічні характеристики пухлин, включаючи маркери проліферації, гістогенетичного диференціювання, сигнатури клітин пухлинного мікрооточення (Т-лімфоцитів, мієлоїдних клітин, компонентів позаклітинного матриксу) [2, 20, 26, 34]. В основі алгоритму цієї класифікації передбачено визначення гістогенетичного походження пухлинних клітин за такими напрямками диференціювання: уротеліальна, плоскоклітинна, мезенхімальна, нейроендокринна [12]. На підставі цього виділили такі молекулярні підтипи:

- уротеліальний (маркери: *FGFR3* +, *CCND1* +, *RB1* +, *p16*-);
- геномно-нестабільний (маркери: *FGFR3*-, *CCND1*-, *RB1*-, *p16* +);
- мезенхімальний / інфільтрований (маркери: *Vim* +, *Zeb2* +, *CDH1*-, *EPCAM*-);
- плоскоклітинний (маркери: *KRT5* +, *KRT14* +, *FOXA1*-, *GATA3*-);
- нейроендокринний (маркери: *TUBB2B* +, *EPCAM* +, *CDH1*-, *GATA3*-).

Наступні роботи в цій сфері призвели до виділення додаткових підкласів пухлин у рамках уротеліального (люмінального) типу

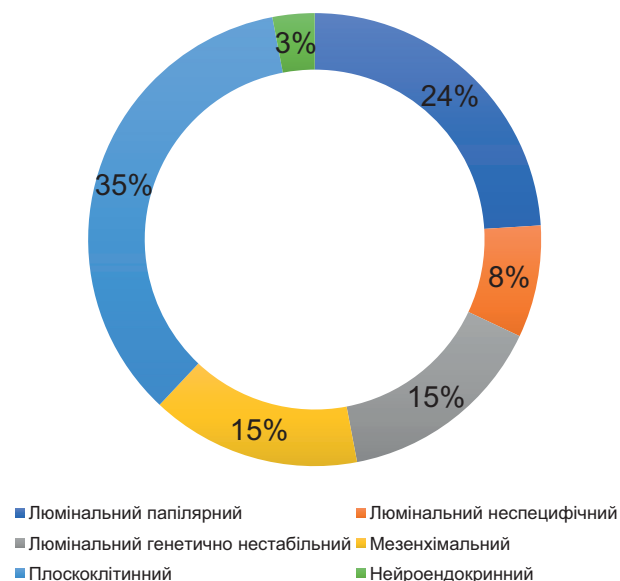


Рисунок 1. Молекулярні підтипи МІ-PCM

[14, 34]. Крім того, в останні роки проведені масштабні дослідження, спрямовані на інтеграцію, накопичених різними групами, даних. Одним з таких досліджень є праця Tan TZ et al. (2019) виконана на основі аналізу даних 2411 пацієнтів з включенням МНІ-PCM і МІ-PCM. Ця робота чітко формує уявлення про виживаність пацієнтів з різними молекулярними прототипами PCM і клінічно значущі молекулярні мішені для персоналізованої терапії [31].

Проведені у 2014 р. дослідження щодо молекулярної класифікації МІ-PCM, а також результати класифікації Лунда, стали основою перегляду TCGA-класифікації із залученням додаткової когорти пацієнтів. З огляду на це у 2017 р. у світ вийшла оновлена класифікація TCGA, яка передбачає виділення 5 молекулярних підтипів МІ-PCM, що відрізняються не тільки генетичними сигнатурами і маркерами, але також морфологією, прогнозом і чутливістю до різних варіантів терапії (див. табл. 1) [16]. Варто зазначити, що така класифікація набула значної популярності. Ініціювали низку досліджень з валідації цієї класифікації [21, 24, 29, 36].

Однак історія молекулярного типування МІ-PCM на цьому не закінчилася. Спільна робота протягом кількох років 20 дослідницьких груп з 10 країн привела до розробки єдиної консенсусної класифікації МІ-PCM, пред-

ставленої у 2019 р. Ця класифікація розроблена на підставі аналізу даних генома, транскриптому та протеому 1750 пухлин, з урахуванням патогістологічних і клінічних даних [31]. Згідно з консенсусною класифікацією, МІ-PCM представлений 6 класами.

1. Люмінальний папілярний тип (24%).
2. Люмінальний неспецифічний тип (8%).
3. Люмінальний нестабільний тип (15%).
4. Багатий строною варіант (15%).
5. Базальний / плоскоклітинний (35%).
6. Нейроендокриноподібний (3%).

Ці класи відрізняються за механізмами канцерогенезу, вираженості інфільтрації імунними та стромальними клітинами, а також гістологічними і клінічними характеристиками (див. рис. 1).

Така класифікація детальніша, відображає біологічні та клінічні аспекти PCM. Вона охоплює широку гетерогенність молекулярно-генетичних порушень, які спостерігаються при PCM. Це дає змогу розраховувати на ефективність її застосування при виборі індивідуалізованої стратегії лікування пацієнтів з PCM. У цьому випадку класифікація дає чітке уявлення про взаємозв'язки між морфологічним фенотипом і молекулярним підтипами PCM.

Проте, святкуючи успіх, не варто забувати про обмеження застосування молекулярної класифікації PCM. По-перше, в основі молекулярної класифікації є аналіз даних транскриптоміки на підставі оцінки експресії РНК, наприклад, при використанні заморожених тканин, тоді як в стандартній практиці працюють з фіксованим у формаліні та залитим в парафінові блоки матеріалом [16, 21]. Друге важливе обмеження полягає в тому, що молекулярне субтипівання PCM до і після неоадьювантної ХТ може дати абсолютно різні результати [24]. І нарешті, відповідь МІ-PCM на терапію може залежати від експресії додаткових генів, аналіз яких не передбачений класифікаторами [29].

Отож, сьогодні розроблена консенсусна міжнародна класифікація МІ-PCM, яка не тільки поглибила розуміння біології PCM, а й довела взаємозв'язок конкретних геномних з конкретними молекулярними підтипами та клінічним перебігом PCM. Розроблені варіанти молекулярних класифікацій МНІ-PCM і

МІ-PCM дають змогу не тільки прогнозувати перебіг пухлинного процесу, а й стратифікувати пацієнтів за ймовірною відповіддю

на хіміотерапію та імунотерапію, проте цей аспект потребує проведення подальших валідаційних досліджень.

Таблиця 1

Характеристика молекулярних підтипів МІ-PCM згідно консенсусної класифікації

Молекулярні підтипи	Генетичні вимірювання	Гістологія	ІГХ-маркери	Клінічні характеристики, лікування
Люмінальний папілярний	Експресія: ↑ FGFR3 ↓ CDKN ↑FOXA1 ↑GATA3 Мутації: FGFR3 (40%) KDM6A (38%) STAG2 (22%)	Папілярна морфологія	Е-кадгерин+ UPK-1-3+ KRT20+ P-кадгерин+ KRT5+	НМІ-PCM PCM стадія 2 ЗВ – 4 роки Мішені терапії: FGFR3 ERBB2 EGFR+
Люмінальний неспецифічний	Експресія: ↑ PPARγ ↑ RXRA ↑ GATA3 ↑ FOXA1 ↑ FOXM Мутації: ELF3 (35%)	Мікропапілярний варіант	Е-кадгерин+ UPK-1-3+ KRT20+ P-кадгерин- KRT5-	Пацієнти старшого віку 80+ років ЗВ – 1,8 рік Мішені терапії: ERBB2 EGFR+ FGFR3
Люмінальний нестабільний	Експресія: ↑ PPARγ ↑ E2F3 ↑ ERBB2 AROVES+ Мутації: TP53 (76%) ERCC2 (22%) TMB+	Варіабельна морфологія	Е-кадгерин+ UPK-1-3+ KRT20+ P-кадгерин- KRT5-	ЗВ – 2,9 роки Мішені терапії: Імунні чекпоінти
Мезенхімальний (багатий стромою)	Експресія: ↑ SNAIL ↑ ZEB2	Багато стромальних клітин: фібробласти, міофібробласти, гладкі міоцити, В-лімфоцити	Е-кадгерин- Віментин +	ЗВ – 3,8 лет Мішені терапії: Імунні чекпоінти
Базально/ плоскоклітинний	Експресія: ↑EGFR+ ↑↑STAT3, ↑↑↑FOXM1 ↓↓PPARG, ↓↓GATA3, ↓↓FOXA1- Мутації: TP53 (61%) RB1 (25%)	Плоскоклітинне диференціювання Лімфоцитарна інфільтрація: CD8 + лімфоцити, NK клітини	P-кадгерин+ KRT5+ KRT14+ GATA3- FOXA1- Е-кадгерин- UPK1-3- KRT20-	Частіше у жінок Стадія 3-4 ЗВ – 1,2 рік Мішені терапії: Імунні чекпоінти Хіміотерапія
Нейроендокринний	Експресія: ↑ онкогени Мутації: TP53 (94%) RB1 (39%)	Дрібноклітинні карциноми з нейроендокринним диференціюванням		Найгірший прогноз ЗВ – 1 рік Імунотерапія? Хіміотерапія?

Примітка: ЗВ – загальна виживаність.

Література/References

1. Adam RM, DeGraff DJ. Molecular mechanisms of squamous differentiation in urothelial cell carcinoma: A paradigm for molecular subtyping of urothelial cell carcinoma of the bladder. *Urol Oncol*. 2015; 33 (10): 444-50. doi: 10.1016 / j.urolonc.2015.06.006.
2. Aine M, Eriksson P, Liedber F, Sjö Dahl G, Höglund M. Biological determinants of bladder cancer gene expression subtypes. *Sci Rep*. 2015; 5: 10957. doi: 10.1038 / srep10957.
3. Aine M, Eriksson P, Liedberg F, Höglund M, Sjö Dahl G. On Molecular Classification of Bladder Cancer: Out of One, Many. *Eur. Urol*. 2015; 68: 921-923. doi: 10.1016 / j.eururo.2015.07.021.
4. Bernardo C, Eriksson P, Marzouka N, Liedberg F, Sjö Dahl G, Höglund M. Molecular pathology of the luminal class of urothelial tumors *J Pathol*. 2019; 249 (3): 308-318. doi: 10.1002 / path.5318.
5. Biton A, Bernard-Pierrot I, Lou Y, Krucker C, Chapeaublanc E, Rubio-Pérez C. et al. Independent analysis uncovers the landscape of the bladder tumor transcriptome and reveals insights into luminal and basal subtypes. *Cell Rep*. 2014; 9 (4): 1235-1245. doi: 10.1016 / j.celrep.2014.10.035.
6. Chan KS, Espinosa I, Chao M, Wong D, Ailles L, Diehn M. et al. Identification, molecular characterization, clinical prognosis, and therapeutic targeting of human bladder tumor-initiating cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106 (33): 14016-14021. doi: 10.1073 / pnas.0906549106.
7. Choi W, Czerniak B, Ochoa A, Su X, Siefker-Radtke A, Dinney C, McConkey DJ. Intrinsic basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol*. 2014; 11 (7): 400-410. doi: 10.1038 / nrur.2014.129.
8. Choi W, Porten S, Kim SS, Willis D, Plimack ER, Hoffman-Censits J. et al. Identification of Distinct Basal and Luminal Subtypes of Muscle-Invasive Bladder Cancer with Different Sensitivities to Frontline Chemotherapy. *Cancer Cell*. 2014; 25: 152-165. doi: 10.1016 / j.ccr.2014.01.009.
9. Damrauer JS, Hoadley KA, Chism DD, Fan C, Tiganelli CJ, Wobker SE. et al. Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111: 3110-3115. doi: 10.1073 / pnas.1318376111.
10. Eriksson P, Aine M, Veerla V, Liedberg F, Sjö Dahl G, Höglund M. Molecular subtypes of urothelial carcinoma are defined by specific gene regulatory systems. *BMC Medical Genomics* 2015; 8: 25. doi: 10.1186 / s12920-015-0101-5.
11. Fishwick C, Higgins J, Percival-Alwyn L, Hustler A, Pearson J, Bastkowski S. et al. Heterarchy of transcription factors driving basal and luminal cell phenotypes in human urothelium. *Cell Death Differ*. 2017; 24: 809-818. doi: 10.1038 / cdd.2017.10.
12. Hedegaard J, Lamy P, Nordentoft I. Comprehensive transcriptional analysis of early-stage urothelial carcinoma. *Cancer Cell*. 2016; 30: 27-42. doi: 10.1016 / j.ccell.2016.05.004.
13. Ho PL, Kurtova A, Chan KS. Normal and neoplastic urothelial stem cells: Getting to the root of the problem. *Nat Rev Urol*. 2012; 9 (10): 583-594. doi: 10.1038 / nrur.2012.142.
14. Hurst CD, Alder O, Platt FM. Genomic subtypes of non-invasive bladder cancer with distinct metabolic profile and female gender bias in KDM6A mutation frequency. *Cancer Cell*. 2017; 32: 701-15. doi: 10.1016 / j.ccell.2017.08.005.
15. Hurst CD, Platt FM, Taylor CF, Knowles MA. Novel tumor subgroups of urothelial carcinoma of the bladder defined by integrated genomic analysis. *Clin Cancer Res*. 2012; 18: 5865-5877. doi: 10.1158 / 1078-0432.CCR-12-1807.
16. Kamoun A, de Reyniès A, Allory Y, Sjö Dahl G, Robertson AG, Seiler R et al. A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer *European urology*. 2019; pii: S0302-2838 (19) 30695-5. doi: <https://doi.org/10.1101/488460>.
17. Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat Rev Cancer*. 2015; 15: 25-41. doi: 10.1038 / nrc3817.
18. Lerner SP, McConkey DJ, Hoadley KA. et al. Bladder cancer molecular taxonomy: summary from a consensus meeting. *Bladder Cancer*. 2016; 2: 37-47. doi: 10.3233 / BLC-150037.
19. Lindgren D, Sjö Dahl G, Lauss M, Staaf J, Chebil G, Lövgren K. et al. Integrated genomic and gene expression profiling identifies two major genomic circuits in urothelial carcinoma. *PLoS One*. 2012; 7 (6): e38863. doi: 10.1371 / journal.pone.0038863.
20. McConkey DJ, Choi W, Dinney CP. New insights into subtypes of invasive bladder cancer: Considerations of the clinician. *Eur Urol*. 2014; 66 (4): 609-610. doi: 10.1016 / j.eururo.2014.05.006.
21. McConkey DJ, Choi W. Molecular Subtypes of Bladder Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2018; 20 (10): 77. doi: 10.1007 / s11912-018-0727-5.
22. Mo Q, Nikolos F, Chen F, Tramel Z, Lee YC, Hayashi K. et al. Prognostic Power of a Tumor Differentiation Gene Signature for Bladder Urothelial Carcinomas. *J. Natl. Cancer Inst*. 2018; 110 (5): 448-459. doi: 10.1093 / jnci / djx243.
23. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, Bellmunt J, Guo G. et al. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cell*. 2017; 171: 540-556. doi: 10.1016 / j.cell.2018.07.036.

24. Satyal U, Sikder RK, McConkey D, Plimack ER, Abbosh PH. Clinical implications of molecular subtyping in bladder cancer *Curr Opin Urol.* 2019; 29 (4): 350-356. doi: 10.1097 / MOU.0000000000000641.
25. Sjö Dahl G, Eriksson P, Liedberg F, Höglund M. Molecular classification of urothelial carcinoma: global mRNA classification versus tumour-cell phenotype classification. *J Pathol.* 2017; 242 (1): 113-125. doi: 10.1002 / path.4886. doi: 10.1002 / path.4886.
26. Sjö Dahl G, Lauss M, Lovgren K, Chebil G, Gudjonsson S, Veerla S. et al. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2012; 18 (12): 3377-3386. doi: 10.1158 / 1078-0432.CCR-12-0077-T.
27. Sjö Dahl G, Lövgren K, Lauss M, Patschan O, Gudjonsson S, Chebil G. et al. Toward a molecular pathologic classification of urothelial carcinoma. *Am J Pathol.* 2013; 183 (3): 681-691. doi: 10.1016 / j.ajpath.2013.05.013.
28. Sjö Dahl G. Molecular Subtype Profiling of Urothelial Carcinoma Using a Subtype-Specific Immunohistochemistry Panel. *Methods Mol Biol.* 2018; 1655: 53-64. doi: 10.1007 / 978-1-4939-7234-0_5. doi: 10.1007 / 978-1-4939-7234-0_5.
29. Song D, Powles T, Shi L, Lirong Z, Ingersoll MA, Lu YL. Bladder cancer, a unique model to understand cancer immunity and develop immunotherapy approaches *J Pathol.* 2019; 249 (2): 151-165. doi: 10.1002 / path.5306.
30. Sulaieva ON, Stakhovskiy OE, Shapochka DO. Molecular pathology of urothelial carcinoma: prognostic and predictive biomarkers. *Practical oncology.* 2019; 2 (4): 29-40.
31. Tan TZ, Rouanne M, Tan, KT, Huang, RY-J, And Thiery, J-P. Molecular Subtypes of Urothelial Bladder Cancer: Results from a Meta-cohort Analysis of 2411 Tumors. *Eur. Urol.* 2019; 75: 423-432. doi: 10.1016 / j.eururo.2018.08.027.
32. Thomsen MBH, Nordentoft I, Lamy P, Vang S, Reinert L, Mapendano CK. et al. Comprehensive multiregional analysis of molecular heterogeneity in bladder cancer. *Sci. Rep.* 2017; 7: 11702. doi: 10.1038 / s41598-017-11291-0.
33. Volkmer JP, Sahoo D, Chin RK, Ho PL, Tang C, Kurtova AV. et al. Three differentiation states risk-stratify bladder cancer into distinct subtypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109 (6): 2078-2083. doi: 10.1073 / pnas.1120605109.
34. Warrick JJ, Sjö Dahl G, Kaag M, Raman JD, Merrill S, Shuman L et al. Intratumoral Heterogeneity of Bladder Cancer by Molecular Subtypes and Histologic Variants. *Eur. Urol.* 2019; 75 (1): 18-22. doi: 10.1016 / j.eururo.2018.09.003. doi: 10.1016 / j.eururo.2018.09.003.
35. Weinstein J, Akbani R, Broom B. et al. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014; 507: 315-322. doi: 10.1038 / nature12965.
36. Yoshihara K, Shahmoradgoli M, Martínez E, Vegesna R, Kim H, Torres-Garcia W. et al. Inferring tumour purity and stromal and immune cell admixture from expression data. *Nat. Commun.* 2013; 4: 2612. doi: 10.1038 / ncomms3612.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ: ФУНДАМЕНТАЛЬНІ НАУКИ

ORIGINAL RESEARCH: BASIC SCIENCES

Праці НТШ Медичні науки
2020, Том 59, № 1
ISSN 2708-8634 (print) www.mspsss.org.ua

Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci
2020, Vol. 59, 1
www.mspsss.org.ua ISSN 2708-8642 (online)

UDC 616.233-006.6-076.5

Cell-based diagnostic of bronchial carcinoma: case study of a diagnostic value of tests of circulating tumor cells and organoid culture

Nazariy Souchelnytskyi¹, Andriy Kost², Serhiy Souchelnytskyi³

¹ *Oranta CancerDiagnostics AB, Uppsala, 75263, Sweden*

² *Department of clinical laboratory diagnostics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*

³ *College of Medicine, QU Health, Qatar University, Doha, Qatar*

Diagnostic based on analysis of living tumor cells is frequently used in oncology. Circulating tumor cells in the blood and cells obtained from a tumor biopsy are used to assess their carcinogenic properties and subsequently to predict possible development of the disease. Here we report use of these two tests to assess aggressiveness and metastatic potential of a bronchial adenocarcinoma. The circulating tumor cells test was negative, no circulating cells was observed. It indicates that there was no metastatic spread. However, test with the surgery biopsy showed presence of aggressive cellular clones. The tumor cells from the biopsy proliferated and spread from the cultured tissue. Moreover, the tumor cells formed colonies of cells which lost contact inhibition. This is an indication of aggressive carcinogenic features of the cells in tumor organoids. Combination of both tests showed that the local tumor had an aggressive phenotype, but no detectable spreading of cells. Therefore, these tests support a management plan with removal the primary tumor and regular monitoring, without need of an extensive chemotherapy.

Keywords: Cancer, adenocarcinoma, circulating tumor cells, organ culture.

Cite this article as: Souchelnytskyi N, Kost A, Souchelnytskyi S. Cell-based diagnostic of bronchial carcinoma: case study of a diagnostic value of tests of circulating tumor cells and organoid culture. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci 2020;59(1):93-98. <https://doi.org/10.25040/ntsh2020.01.07>

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.07

For correspondence:

College of Medicine, QU Health, building H12, Qatar University, Al-Tarfa, 2713, Doha, Qatar. E-mail: serhiy@qu.edu.qa

Received: Mar, 10, 2020

Accepted: Mar, 22, 2020

Published online: Apr, 15, 2020



© Nazariy Souchelnytskyi, Andriy Kost, Serhiy Souchelnytskyi, 2020

ORCID IDs

Nazariy Souchelnytskyi

<https://orcid.org/0000-0003-1180-1009>

Andriy Kost

<https://orcid.org/0000-0001-7401-7460>

Serhiy Souchelnytskyi

<https://orcid.org/0000-0001-8243-9276>

Disclaimer

Technologies from Oranta CancerDiagnostics AB were provided pro bono, as an academic collaboration.

Author contributions:

Conceptualization: Serhiy Souchelnytskyi

Data generation and analysis: Serhiy Souchelnytskyi, Andriy Kost, Nazariy Souchelnytskyi

Writing - original draft: Serhiy Souchelnytskyi, Andriy Kost, Nazariy Souchelnytskyi

Writing - review & editing: Serhiy Souchelnytskyi, Andriy Kost, Nazariy Souchelnytskyi

Funding: Partial support from

NPRP9-453-3-089, QUCG-CMED18/19-2 and QUCGCMED-20/21-2 grants to S.S

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.07

Для листування:

Медичний Коледж, КУ Здоров'я, Н12,
Катарський Університет, Аль-Тарфа,
2713, Доха, Катар
Е-пошта: serhiy@qu.edu.qa

Стаття надійшла: 10.03.2020

Прийнята до друку: 22.03.2020

Опублікована онлайн: 15.04.2020



© Назар Сушельницький,
Андрій Кость,
Сергій Сушельницький,
2020

ORCID IDs

Nazariy Souchelnytskyi
<https://orcid.org/0000-0003-1180-1009>
Andriy Kost
<https://orcid.org/0000-0001-7401-7460>
Serhiy Souchelnytskyi
<https://orcid.org/0000-0001-8243-9276>

Конфлікт інтересів: Автори декларують, що немає конфлікту інтересів.

Особистий внесок авторів:

Ідея: Сергій Сушельницький
Дослідження: Сергій Сушельницький,
Андрій Кость, Назарій Сушельницький
Написання статті: Сергій Сушельницький,
Андрій Кость, Назарій Сушельницький
**Редагування та затвердження остаточного
варіанта статті:**
Сергій Сушельницький, Андрій Кость,
Назарій Сушельницький

Фінансування: Часткове з гранту
NPRP9-453-3-089, QUCG-CMED18/19-2
та QUCGCMED-20/21-2 для С.С.

Технології від Оранта Діагностика Раку
(Oranta Cancer Diagnostics AB) було на-
дано на некомерційній основі, безоплатно
та як академічна наукова співпраця.

Діагностика на основі аналізу живих пухлинних клітин все частіше використовується в онкології. Циркулюючі пухлинні клітини в крові та клітини отримані з біопсії пухлини, використовують для аналізу їхньої фізіології, і в подальшому для прогнозування можливого розвитку захворювання. В поданому тут клінічному спостереженні, ми повідомляємо про використання цих двох тестів для оцінки агресивності та метастатичного потенціалу бронхіальної аденокарциноми. Тест на циркулюючі пухлинні клітини був негативним, циркулюючих клітин не спостерігалось. Це свідчить про відсутність агресивного метастатичного поширення. Однак тест з хірургічною біопсією виявив наявність агресивних клітинних клонів. Пухлинні клітини біопсії проліферували активно та мігрували з культивованих пухлинних органодів. Пухлинні клітини утворювали колонії клітин, які втра- тили контактне інгібування. Це засвідчує наявність в біопсії агресивних ракових клітин. Поєднання обох тестів виявило, що первинна пухлина в легенях мала агресивний фенотип, але активного метастазування не виявлено. Використання цих двох тестів – інформативне для планування лікування пацієнта без потреби застосовувати агресивну хіміотерапію.

Ключові слова: рак, аденокарцинома, циркулюючі пухлинні клітини, органодна культура

Introduction

Tests of living cells obtained from a tumor allow evaluation of the cellular tumorigenic behavior and responsiveness to drugs (1, 2). Current standard of cancer diagnostics includes histopathological and markers tests with a tumor biopsy and body fluids, e.g. the blood, which are performed with samples containing

fixed and non-living cells. Histopathological tests with sections of a tumor biopsy provide snapshots of a tumor status. Markers in the tumor or in the blood may show correlations with stages of tumorigenesis, but the confidence of prediction of development of a tumor is relatively low. To access tumor physiology and responsiveness in dynamics,

УДК 616.233-006.6-076.5

Клітинна діагностика бронхіальної карциноми: презентація клінічного застосування тестів з циркулюючими пухлинними клітинами та з органодною культурою

Назар Сушельницький¹, Андрій Кость²,
Сергій Сушельницький³

¹ Оранта Діагностика Раку АВ, Уппсала, Швеція.

² Кафедра клінічної лабораторної діагностики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Львів, України, Медичний Коледж, КУ Здоров'я, Н12, Катарський Університет, Аль-Тарфа, Доха, Катар.

³ Медичний Коледж, КУ Здоров'я, Н12, Катарський Університет, Аль-Тарфа, 2713, Доха, Катар.

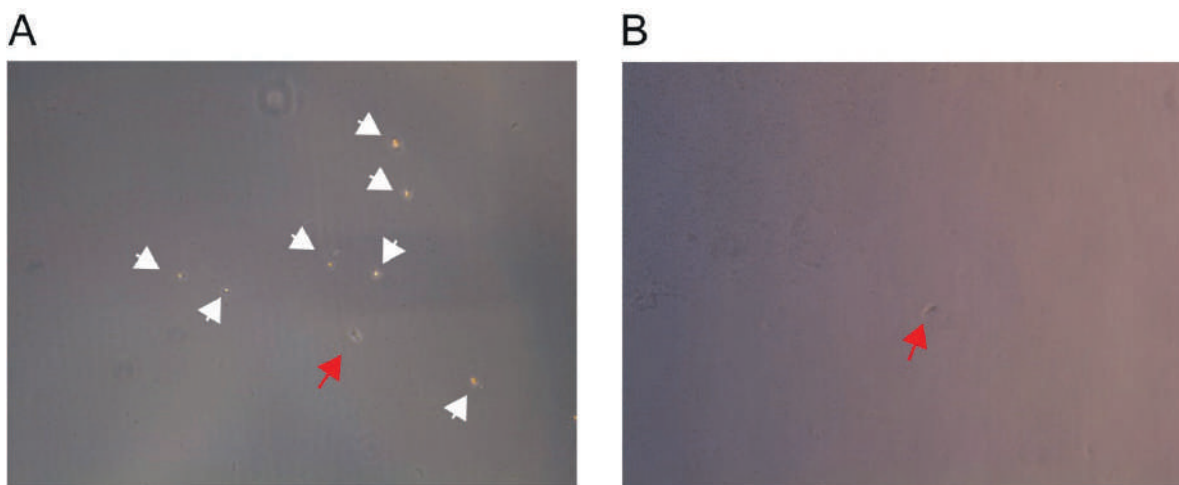


Figure 1. Circulating tumor cells test did not detect growing tumor cells in the blood of the patient

Cells detected in the blood of the patient are shown. Note presence of only few single cells without signs of proliferation. A) An area with 8 single cells is shown. This was the area with highest number of detected cells. Overall, there were detected attached 20-25 cells, which started to die and detach. One attached cells and 7 cells undergoing death are shown (white arrowheads). B) A single non-proliferating cell is shown (red arrow). After 3 weeks of culturing, there were detected fewer than 10 cells (red arrows). None of these cells showed signs of proliferation, neither any signs of carcinogenic phenotype. Magnification is 40x.

living cells are the only alternative source for testing (1-4).

Circulating tumor cells (CTCs) tests entered clinic (3, 4). CellSearch is an example of a test approved by the U.S. Food and Drug Administration for clinical use (5). Number of CTCs in the blood correlates with aggressiveness of the disease (3-5). CTCs are results of tumor cells detaching for the tumor and entering the bloodstream.

Surgery biopsy provides access to the living tumor cells in the tumor. There have been many successful trials with using tumor cells for prognostic purpose. The tumor cells are obtained by dissociation of the tumor tissues with collagenase or other proteases (7). This technique is well-developed and ensures high rate of establishing cultures of tumor cells. However, responses of tumor cells in a culture of separated cells to anti-cancer drugs may significantly differ from the outputs of application of the same drugs in treatment of a patient. That is explained by changes in cellular physiology during establishment of the cell culture. Another reason is a dissociation of the tumor cells from their matrix and lost cell-cell contacts already at the first step of culture preparation. Organ culture has been developed to preserve 3-dimensional

features of a tumor, e.g. stroma and cell-cell interactions. Organ culture approach shows better correlation of cellular behavior with clinical outputs. This is explained by preservation of three-dimensional structure of cells, cell-cell contacts and presence of tumor matrix and stroma (8-10). Therefore, organ culture is a method of first choice for testing living tumor cells.

Carcinogenic properties of cells define their proliferation rate, resistance to cell death, invasiveness, ability to form a tumor and ability to metastasize (11, 12). These carcinogenic properties are crucial for diagnosis and prognosis of the disease. When living tumor cells are tested for their carcinogenic properties, diagnostic and prognostic values are high, if not even higher than traditional snapshot markers. For example, detection of aggressive cell clones is a sign of aggressiveness of the tumor. If tumor cells do not show aggressive behavior and maintain low proliferation rate and cell-cell interactions typical for non-tumorigenic cells, that may indicate that the tumor is not aggressive.

In this case report, we describe application of two tests with living cells to access metastatic potential and aggressiveness of the tumor cells.

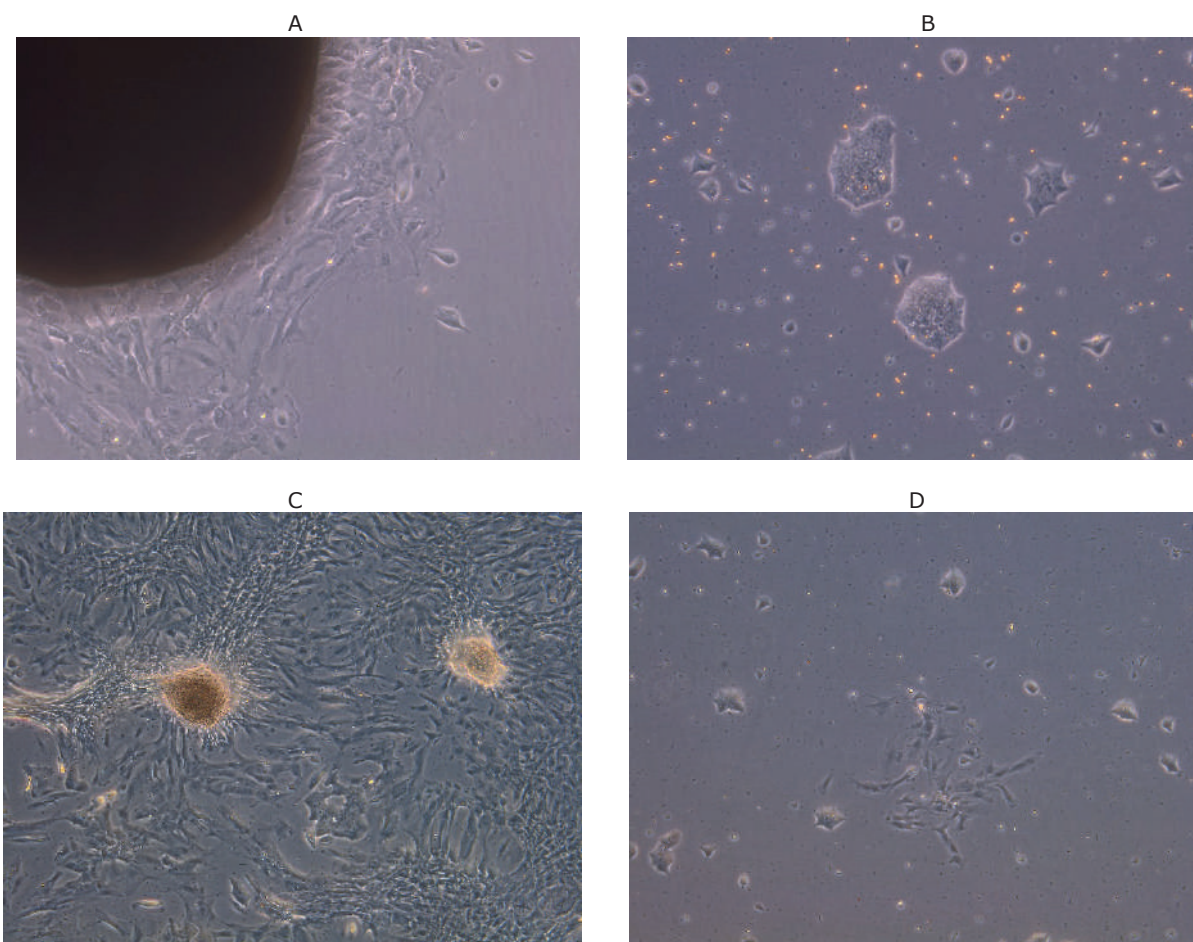


Fig. 2. Organoid culture test detected presence of clones of actively growing tumor cells

Cluster of tumor cells were formed already after first 3 days in culture. Representative image is shown. Note single cells and clusters. Note also a large number of debris particles, formed by dead cells. B) Tumor cells started to migrate out of the organoids (non-transparent area in the image). C) Cells from clusters spread and migrate from the site of the original cluster. D) In a monolayer, cells with lost contact inhibition formed colonies of cells growing on the top of the monolayer. Two formed colonies and an area where cells started to grow on the top of the monolayer are shown. Note that the colonies are formed in areas of a confluent monolayer. Representative images are shown. Magnification is 40x.

Materials and methods

Patient

The patient is a male, 35-years old, with no previous history of cancer. The patient was treated at the Hospital No3 of Ukrainian Railways State Company (Ukrzaliznytsia). The patient consented to the tests. Management of the patient, treatment, surgery, all manipulations and monitoring were performed at the Hospital and under Hospitals license and permissions. Tests at Qatar University laboratory with cultured human cancer cells were performed under Qatar University Institutional Biohazard Committee permit QU-IBC-2019/023.

Materials and methods

Cell culture medium DMEM (certified for human cells culture), fetal bovine serum (toxins and virus-free, heat inactivated) and penicillin and streptomycin antibiotics were obtained from Gibco (Thermo Fisher Scientific, Sedeer, Qatar). Cell culture plastic, e.g. cell culture flasks, 24- and 96-wells plates, pipettes, were also obtained from Gibco (Thermo Fisher Scientific, Sedeer, Qatar).

CTCs test

PubTrans CTCs test developed at Oranta CancerDiagnostics AB was used. In brief, 8 ml

of the blood was collected in EDTA vacutainer. Cells in the blood were cultured under conditions inhibiting attachment and growth of non-carcinous cells, e.g. white blood cells, erythrocytes and normal cells shed in the blood such as mesenchymal stem cells (MSC), endothelial cells and fibroblasts. The culture medium was DMEM with 10% of fetal bovine serum, antibiotics and an additive PBT03™ to promote tumor cells growth. After 1 to 2 weeks of culturing, only tumor cells would be proliferating, while normal cells would be washed away, or not proliferating and dying. The used scale of aggressiveness is based on number of cells recovered in the test.

Organ culture test

Biopsy was delivered to the lab after surgery, and was split in small fragments of size less than 5 mm in any dimension. The biopsy contained significant areas of cell death/necrosis and fragmented easily into small pieces. The biopsy sample was left in a cell culture medium; DMEM with 10% of fetal bovine serum, antibiotics and an additive PBT03™ to promote tumor cells growth. Status of cells, their morphology, growth and death were monitored every second day, and documented. Analysis of cells was performed with use of inverted microscope Leica DHi-1, and images were taken with the camera Leica MC179 HD.

Results and discussion

Clinical data and standard diagnostic tests showed presence of a bronchial neoplasia in the upper-left lobe of size 15 x 10 mm. The patient is a male, 35-years old. Decision was made to remove surgically this neoplasia; the whole upper-left lobe was removed. Five lymphnodes were also removed. Biopsy was taken for histological examination at the Olbio laboratory (Kyiv, Ukraine). Histopathological examination showed presence of trabecular structure of the tumor. There were observed mitotic cells and nodes of the cells separated by thin layers of fibrous stroma. Invasiveness of the tumor cells in the bronchial wall was observed. Fibrotic areas with vascularization and infiltrations of macrophages were observed. At the time of the tests, no information was available about histological type, e.g. lepidic pattern or expression of mucine.

CTCs test showed presence of only few cells attached to the substrate after 3 days of culture. During these 3 days, erythrocytes, platelets and most of white blood cells were washed away from the culture. Culturing was continued for next two weeks. During that time most of the white blood cells and occasional MSC, endothelial cells and fibroblasts would be identified. As these cells are normal cells, they would not proliferate. Only cells with enhanced proliferation capacity, which is typical for tumorigenic cells, would be proliferating in the culture. Figure 1 shows images of cells detected with the CTCs test in the blood of the patient (Fig. 1, A and B). An image in panel C shows an example of CTCs detection in the blood of another patient with a metastatic and aggressive cancer. Note differences in numbers and morphology of detected CTCs of this patient (Fig. 1 A and B) and of the patient with an aggressive cancer (Fig. 1C). Result of the CTCs test indicate that there was no presence of tumor cells in the blood. This result allows a conclusion that the cancer of this patient is not metastatic.

Test with cells obtained from the biopsy showed presence of highly proliferating cells. There were observed clones of cells which lost contact inhibition. These cells formed colonies on the top of cellular monolayer (Fig. 2). Clusters of tumor cells were observed already in the first 3 days (Fig.2 A). After 1 week of culture, some cells showed mesenchymal morphology and started to spread and migrate from the clusters (Fig. 2 B and C). Proliferation rate of the cells was high, with an estimate of a doubling time to be less than 24 hrs. This is comparable with the proliferation rates of human tumor cells obtained from lung (A549), breast (MCF7, MDA-MB-231, ZR75-1), liver (HepG2) and kidney (ACHN, 786-0) tumors. The fast growing cells formed a monolayer, with the most of cells confined in this monolayer. However, there were observed multiple clones of cells which lost contact inhibition and initiated growth of colony-like structures (Fig. 2 D). For 2 flasks of the cultured cells, i.e. surface area of 25 cm², and estimated number of tumor cells between 50,000 and 100,000 cells, there were observed up to 500 clones with lost contact inhibition. We noted that as soon as cells were reaching a dense confluent, clones were detected. The cloning coefficient was estimated as 1.0% to

5.0%. Loss of contact inhibition and formation of substrate-independent colonies in combination with high proliferation rate are typical for highly aggressive tumor cells. Cloning coefficient in the range of 10% is considered as typical for aggressive tumors (13). With the mutation rates in tumor cells estimated as 10^{-6} to 10^{-7} per base pair (14), the observed clonal frequency is in agreement with the genetic variability of the cells. Therefore, the results of the biopsy test suggest that the resected tumor contained clones of aggressive tumor cells.

The CTCs and biopsy tests contributed to assessment of the bronchial carcinoma as a non-metastatic but with clones of aggressive cells. With time, the aggressive clones could overtake the growth of the tumor and initiate invasiveness and metastases. Therefore, a combination of these two tests provided better diagnostic value

that a single test would. Our results recommend to perform both tests in all cases when the blood and a biopsy may be obtained.

Conclusion

CTCs and biopsy tests showed diagnostic and prognostic values for the patient, in assessment of aggressiveness of the tumor cells. Notably that the disease was not aggressive and metastatic but the primary tumor contained clones of aggressive cells. This case reports supports use of both tests for prediction of development of the disease.

Acknowledgement

Funding: Partial support from NPRP9-453-3-089, QUCG-CMED18/19-2 and QUCG-CMED-20/21-2 grants to S.S is acknowledged.

References

1. Millner L.M., Linder M.W., Valdes R. Jr. Circulating tumor cells: a review of present methods and the need to identify heterogeneous phenotypes. *Ann Clin Lab Sci.* 2013;43(3):295–304.
2. Maly V., Maly O., Kolostova K., Bobek V. Circulating Tumor Cells in Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. *In Vivo.* 2019 Jul-Aug;33(4):1027-1037. doi: 10.21873/invivo.11571.
3. Abalde-Cela S., Piairol P., Diéguez L. The Significance of Circulating Tumour Cells in the Clinic. *Acta Cytol.* 2019;63(6):466-478. doi: 10.1159/000495417.
4. Pawlikowska P., Faugeroux V., Oulhen M., Aberlenc A., Tayoun T., Pailler E., Farace F. Circulating tumor cells (CTCs) for the noninvasive monitoring and personalization of non-small cell lung cancer (NSCLC) therapies. *J Thorac Dis.* 2019 Jan;11(Suppl 1):S45-S56. doi: 10.21037/jtd.2018.12.80.
5. Riethdorf S., O'Flaherty L., Hille C., Pantel K. Clinical applications of the CellSearch platform in cancer patients. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018 Feb 1;125:102-121. doi: 10.1016/j.addr.2018.01.011.
6. Lerescu L., Tucureanu C., Caraş I., Neagu S., Melinceanu L., Sălăgeanu A. Primary cell culture of human adenocarcinomas--practical considerations. *Roum Arch Microbiol Immunol.* 2008 Jul-Dec;67(3-4):55-66.
7. Hynds R.E., Ben Aissa A, Gowers KHC, et al. Expansion of airway basal epithelial cells from primary human non-small cell lung cancer tumors. *Int J Cancer.* 2018;143(1):160–166. doi:10.1002/ijc.31383
8. Yoshida G.J. Applications of patient-derived tumor xenograft models and tumor organoids. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):4. Published 2020 Jan 7. doi:10.1186/s13045-019-0829-z
9. Yang C., Xia BR, Jin WL, Lou G. Circulating tumor cells in precision oncology: clinical applications in liquid biopsy and 3D organoid model. *Cancer Cell Int.* 2019;19:341. Published 2019 Dec 18. doi:10.1186/s12935-019-1067-8.
10. Nagaraj AS., Bao J., Hemmes A., Machado M., Närhi K., Verschuren EW. Establishment and Analysis of Tumor Slice Explants As a Prerequisite for Diagnostic Testing. *J Vis Exp.* 2018 Nov 29;(141).
11. Fouad YA., Aanei C. Revisiting the hallmarks of cancer. *Am J Cancer Res.* 2017;7(5):1016–1036.
12. Hanahan D., Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
13. Chowell D., Napier J., Gupta R., Anderson K.S., Maley C.C., Sayres MAW. Modeling the Subclonal Evolution of Cancer Cell Populations. *Cancer Res.* 2018;78(3):830–839. doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-1229.
14. Loeb LA, Kohn BF, Loubet-Senear KJ, Dunn YJ, Ahn EH, O'Sullivan JN, Salk JJ, Bronner MP, Beckman RA. Extensive subclonal mutational diversity in human colorectal cancer and its significance *Proceedings of the National Academy of Sciences* Dec 2019, 116 (52) 26863-26872; DOI: 10.1073/pnas.1910301116.



SHEVCHENKO
SCIENTIFIC
SOCIETY
IN LVIV
MEDICAL
COMMISSION

UPCOMING WEBINARS:

- JUNE** Toward indexing Ukrainian academic journals by Scopus and Web of Science.
- JULY** Social Media and Alternative Metrics for Research Evaluation.
- OCTOBER** Editing Statistical Data.
- NOVEMBER** Writing and editing scholarly articles in English.

The dates will be announced additionally.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.08

Для листування:

м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010
Е-пошта: nadiya.lekhniuk@lnu.edu.ua

Стаття надійшла: 9.04.2020

Прийнята до друку: 12.04.2020

Опублікована онлайн: 15.04.2020



© Надія Лехнюк,
Соломія Микитюк,
Роксолана Конечна,
Роксолана Шикюла,
Олена Корнійчук,
Юліан Конечний, 2020

ORCID IDs

Nadiia Lekhniuk,
<https://orcid.org/0000-0002-5255-2005>
Solomiia Mykytiuk
<https://orcid.org/0000-0003-2080-7322>
Roksolana Konechna
<https://orcid.org/0000-0001-6420-9063>
Roksolana Shykula
<https://orcid.org/0000-0001-9302-6127>
Olena Korniychuk
<https://orcid.org/0000-0003-4885-0525>
Yulian Konechnyi
<https://orcid.org/0000-0003-4789-1675>

Конфлікт інтересів: Автори декларують, що немає конфлікту інтересів.

Особистий внесок авторів:

Лехнюк Н. – проведення основної частини лабораторних досліджень, опрацювання одержаних результатів та оформлення тексту статті;
Микитюк С.Р. – формування вибірки антисептиків для дослідження, проведення частини лабораторної роботи;
Конечна Р.Т. – проведення закупівлі обраних антисептиків;
Шикюла Р.Г. – формування основної ідеї дослідження;
Корнійчук О.П. – рецензування статті, підбір дослідних культур;
Конечний Ю.Т. – головний науковий керівник дослідження, контроль за коректною утилізацією дослідних культур.

Фінансування. Проведено у межах науково-дослідної роботи кафедри мікробіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, Україна) за темою наукового дослідження "Скринінг вторинних метаболітів стрептоміцетів, активних щодо полірезистентних збудників нозокомінальних інфекцій", виконання якої фінансується за кошти державного бюджету МОЗ України.

- спреєві антисептики «Altamed», «Colour intense», «ProEcolek», «Green Way», «Lucky Day», «Manorm», «Wash Your Body», «Антисептична рідина», «Аргенвіт», «Аніоспрей», «Срібна вода», «Цілитель»;
- гелеві антисептики «Vital Charm», «Wash Your Body», «Доктор Біокон», «Aromat», «Manorm».

УДК 615.28.451.3:615.262.2

Дослідження протимікробної та протигрибкової дії антисептиків для рук і антибактеріальних вологих серветок доступних на ринку України

Надія Лехнюк², Соломія Микитюк¹, Роксолана Конечна³, Роксолана Шикюла¹, Олена Корнійчук¹, Юліан Конечний¹

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

² Львівський національний університет імені Івана Франка, Львів, Україна

³ Національний університет «Львівська політехніка», Львів, Україна

Вступ. Антисептичні засоби для рук та антибактеріальні вологі серветки – основні (після миття рук з милом під проточною водою) методи неспецифічної профілактики інфекцій з фекально-оральним і повітряним механізмами передачі, зокрема COVID-19. ВООЗ та МОЗ України в період пандемії рекомендують регулярне застосування антисептиків для рук, проте в Україні, на відміну від країн ЄС, не сформована належна нормативно-правова база, яка б забезпечувала якісний контроль ефективності загальнодоступних антисептиків для рук щодо протимікробної чи противірусної дії. Натомість МОЗ України на час пандемії вірусу SARS-CoV-2 спростило реєстрацію нових дезінфекційних засобів, що (разом з підвищеним попитом на них) збільшує ймовірність потрапляння на ринок антисептичних засобів з неперевереною ефективністю.

Мета роботи – визначити рівень протимікробної та протигрибкової дії наявних на ринку України антисептиків для рук і вологих антибактеріальних серветок.

Методи. Протестували 36 зразків, з них 19 (52.8%) антибактеріальних вологих серветок і 17 (47.2%) антисептиків для рук, у тім числі 5 (13.9%) гелевих антисептиків та 12 (33.3%) спреєвих антисептиків для рук:

- вологі серветки з позначкою «антибактеріальні» «Naturelle», «Smile з спиртом», «Smile baby», «Smile з пантенолом», «Smile з подорожником», «Viva Fruts», «Zeffir», «Глянц», «Chicolino», «Green Way», «Lili», «Novax», «Ozon», «Ruta», «Superfresh», «Supero», «Добрий Дотик», «Сніжна Панда», «Siela»;

- спреєві антисептики «Altamed», «Colour intense», «ProEcolek», «Green Way», «Lucky Day», «Manorm», «Wash Your Body», «Антисептична рідина», «Аргенвіт», «Аніоспрей», «Срібна вода», «Цілитель»;
- гелеві антисептики «Vital Charm», «Wash Your Body», «Доктор Біокон», «Aromat», «Manorm».

UDC 615.28.451.3:615.262.2

Comparative analysis of antimicrobial and fungicidal activity of commonly available hand sanitizers and antibacterial wet wipes on Ukrainian market

Nadiia Lekhniuk², Solomiia Mykytiuk¹, Roksolana Konechna³, Roksolana Shykula¹, Olena Korniychuk¹, Yulian Konechnyi¹

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University

² Ivan Franko National University of Lviv, Lviv, Ukraine

³ Lviv Polytechnic National University, Lviv, Ukraine

Introduction. Hand sanitizers and antibacterial wet wipes usage are one of the essential (after hand washing) preventive methods for fecal-oral, and airborne transmitted infections, COVID-19 in particular. WHO and MoH of Ukraine recommend regular use of hand sanitizers during the world pandemic. Nevertheless, in Ukraine, unlike European Union countries, takes place the lack of legislative framework, which should ensure effective control of commonly available antiseptic products antibacterial or antiviral activity. On the contrary, during SARS-CoV-2 pandemic, MOH of Ukraine has simplified the registration procedures for the new disinfectants, which raises the chance of ineffective antiseptics appearance due to its growing demand.

Objectives. The research aimed to test the antibacterial and antifungal activity of commonly available Ukrainian hand sanitizers and antibacterial wipes.

Methods. Thirty-six samples were tested, among them 19 (52.8%) antibacterial wet wipes and 17 (47.2%) hand sanitizers, which include 5 (13.9%) gel antiseptics and 12 (33.3%) spray antiseptics.

Sample names were next:

- Wet wipes: «Naturelle», «Smile with alcohol», «Smile baby», «Smile with D-panthenol», «Smile with plantago juice», «Viva Fruts», «Zeffir», «Hliantz», «Chicolino», «Green Way», «Lili», «Novax», «Ozon», «Ruta», «Superfresh», «Supero», «Dobryi Dotyk», «Snizhna Panda», «Siela»;
- Gel antiseptics: «Vital Charm», «Wash Your Body», «Doctor Biokon», «Manorm», «Aromat»
- Spray antiseptics: «Altamed», «Colour intense», «Pro Ecolek», «Green Way», «Lucky Day», «Manorm», «Wash Your Body», «Antyseptychna ridyna», «Argenvit», «Aniospray», «Sribna Voda», «Tsilytel'»

For antibacterial and antifungal activity observation agar well diffusion method was used, with testing on the following reference cultures and clinical isolates of microorganisms (from

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.08

For correspondence:

69 Pekarska Str, Lviv, 79010

E-пошта: nadiya.lekhniuk@lnu.edu.ua

Received: Apr 9, 2020

Accepted: Apr 12, 2020

Published online: Apr 15, 2020



© Nadiia Lekhniuk,
Mykytiuk Solomiia,
Konechna Roksolana,
Roksolana Shykula,
Olena Korniychuk,
Yulian Konechnyi, 2020

ORCID IDs

Nadiia Lekhniuk,

<https://orcid.org/0000-0002-5255-2005>

Solomiia Mykytiuk

<https://orcid.org/0000-0003-2080-7322>

Roksolana Konechna

<https://orcid.org/0000-0001-6420-9063>

Roksolana Shykula

<https://orcid.org/0000-0001-9302-6127>

Olena Korniychuk

<https://orcid.org/0000-0003-4885-0525>

Yulian Konechnyi

<https://orcid.org/0000-0003-4789-1675>

Disclosures. Authors state that there is no conflict of interest

Author Contributions:

Lekhniuk N. – performing of the lab research, analysis of the obtained results, article writing;

Mykytiuk S. – creating the selection of antiseptics samples to examine, performing the part of lab research;

Konechna R. – procurement of selected antiseptics;

Shykula R. – main research idea creating;

Korniychuk O. – peer-reviewing of the article, test-cultures selection;

Konechnyi Y. – main scientific mentor of the research; correct test-cultures utilization control.

Funding. Research work completed at Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Microbiology (Lviv, Ukraine) within the framework of the scientific research "Screening for secondary metabolites from streptomycetes, active against nosocomial infections caused by multidrug-resistance pathogens," the implementation of which is financed from the state budget funds of the Ministry of Health of Ukraine.

Протимікробну та протигрибкову дію визначали методом дифузії в агар (метод «колодязів»), використовуючи референс-культури та клінічні ізоляти мікроорганізмів, виділених від пацієнтів з інфекціями пов'язаними з наданням медичної допомоги. *Escherichia coli* ATCC 25922; *Staphylococcus aureus* ATCC 26923 (F-49); *Candida albicans* ATCC 885/653; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (F-51, *Escherichia coli* №5; *Candida albicans* №60; *Candida non-albicans* №67; *Raoultella terrigena* №1; *Staphylococcus lentus* № 19; *Brevundimonas vesicularis* №111; *Citrobacter sedlakii* №37; *Pseudomonas aeruginosa* №13; *Enterococcus spp.* №161; *Aerococcus viridans* №26.

Результати. Серед досліджених антисептиків і вологих антибактеріальних серветок 36.1% (n=13) не мали декларованої мінімальної протимікробної активності, втім числі серед гелевих антисептиків 60.0% (n=3) і серед спреєвих антисептиків 50.0% (n=6). Тобто, кожен другий спреєвий і гелевий антисептик не можна використовувати для неспецифічної профілактики інфекційних хвороб. Щодо вологих антибактеріальних серветок, то 21.0% (n=4) з них мали недостатню протимікробну дію.

Висновок. Правильне миття рук під проточною водою з милом залишається одним із основних методів неспецифічної профілактики хвороб із повітряним і фекально-оральним механізмиами передачі. Враховуючи отримані результати, для додаткової гігієнічної обробки рук ліпше користуватися антисептиками та протимікробними вологими серветками відомих виробників, які придбані в аптечних мережах, надаючи перевагу спиртовмісним гелевим антисептикам.

Ключові слова: антисептик, вологі серветки, мікрофлора рук, протимікробна активність, гігієна рук.

У період пандемії COVID-19, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, постійне дотримання рекомендацій щодо гігієни рук – головний чинник, який зменшує ймовірність передачі збудників інфекції здоровій людині. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) і Центр контролю та профілактики захворювань США (CDC) рекомендують мити руки:

- до, під час і після приготування їжі, а також перед її споживанням;
- до і після догляду за хворим;
- до і після обробки порізів або ран;
- до та після відвідування вбиральні;
- після заміни підгузків або прибирання за дитиною, яка скористалася туалетом;
- після видудання носа, кашлю або чхання;
- після контакту з тваринами або кормом для них, прибиранням за твариною тощо;
- після винесення сміття;
- а в період карантину, незалежно від забрудненості, мити руки щонайменше 3 години.

Особливо важливим моментом є правильна тривалість процедури – рекомендовано, аби вона становила не менше 20 секунд активного миття, а кращий результат досягається, якщо мити руки протягом 40-60 секунд (1,2). Останні дослідження засвідчують, що, зокрема, у аеропортах, близько 30.0% людей не миють рук після відвіду-

вання санвузлів, а половина з тих, хто миє, роблять це неправильно (3).

Якщо ж доступу до чистої води та мила немає, то ВООЗ, CDC та Міністерство охорони здоров'я України (МОЗ) для неспецифічної профілактики COVID-19 рекомендують використовувати спиртовмісні антисептики (санітайзери), частка спирту у яких становить від 60.0% до 85.0% (4,5). Зокрема, пропонується використовувати антисептики на основі етилового та ізопропілового спиртів (6). Варто зауважити, що у разі використання вищої концентрації спирту (понад 85.0% для етанолу та понад 80.0% для ізопропанолу) антисептична дія зменшується, бо за відсутності достатньої кількості води білки збудника денатурують з меншою ефективністю (7). Експериментально підтверджено, що антисептичні засоби для рук на основі спиртів ефективніші, ніж засоби, які містять не-спиртові активні інгредієнти (8,9). ВООЗ інформує, що для рутинної гігієни використання антисептиків є оптимальним рішенням, адже вони діють швидше та їх краще толерує шкіра (1). Зокрема, дослідження показують, що систематичне використання гелевих антисептиків майже на 20.0% знижує рівень інфекційних захворювань серед американських школярів і на

patients with nosocomial infections): *Escherichia coli* ATCC 25922; *Staphylococcus aureus* ATCC 26923 (F-49); *Candida albicans* ATCC 885/653; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (F-51, *Escherichia coli* №5; *Candida albicans* №60; *Candida non-albicans* №67; *Raoultella terrigena* №1; *Staphylococcus lentus* № 19; *Brevundimonas vesicularis* №111; *Citrobacter sedlakii* №37; *Pseudomonas aeruginosa* №13; *Enterococcus spp.* №161; *Aerococcus viridans* №26.

Results. Among the specimens studied, 36.1% (n=13) did not have required antimicrobial activity. From gel antiseptics samples 60.0% (n=3) were partially or completely inactive, from spray antiseptics – 50.0% (n=6). So, every second hand sanitizer can not be used for infectious diseases spreading prevention. Among the wet wipes samples 21.0% (n=4) have shown insufficient antimicrobial activity.

Conclusions. Proper handwashing with correct technique usage remains one of the most crucial methods for fecal-oral, and airborne transmitted diseases prevention. Including the research results, it is better to use hand sanitizers, and antibacterial wet wipes produced by well-known brands and bought in pharmacies, with preference to alcohol-based gel antiseptics, as the efficacy of active ones was the highest.

Keywords: Hand sanitizer, antiseptic, wet wipes, hand microbiome, antimicrobial activity, hand hygiene.

Cite this article as: Lekhniuk N, Mykytiuk S, Konechna R, Shykula R, Korniychuk O, Konechnyi Y. Comparative analysis of antimicrobial and fungicidal activity of commonly available hand sanitizers and antibacterial wet wipes on ukrainian market. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci 2020;59(1):100-110. <https://doi.org/10.25040/ntsh2020.01.08>

10.1% серед працівників освіти (10,11), а використання гелевих антисептиків протягом 10 місяців у відділеннях інтенсивної терапії зменшило рівень захворюваності на інфекції пов'язані з наданням медичної допомоги (ІПНМД) на 36.1% (12). Проте CDC застерігає, що антисептики не дають змоги позбавитися від усіх типів патогенів (13–15). Також антисептики будуть менш ефективними, якщо на руках є видимі забруднення (15,16). Крім того, класичні антисептичні гелі та спреї, які представлені українському та міжнародному ринках, часто містять сполуки, що є потенційними алергенами: токоферол, пропіленгліколь, бензоати, цетеариловий спирт, а також ароматизатори тощо (17). Ще ширший набір можливих алергенів містять антибактеріальні серветки, зокрема до таких належать: похідні токоферолу, гліцерин, EDTA, феноксиетанол, пропілен гліколь і його похідні, сорбінова кислота, екстракт ромашки, екстракт алое, похідні ланоліну, парабени, бензоат натрію, цитрат натрію, ароматизатори та ін. (18). Варто також пам'ятати, що для бажаного ефекту потрібно дотримуватися правильної методики використання антисептиків, обробляти ними руки необхідно не менше 20 секунд (5,19).

Сьогодні на українському та міжнародному ринках доступний великий вибір антисептичних засобів різних форм випуску. Якщо у США та Європейському Союзі (ЄС) діють загальноприйняті стандарти якості, то в Україні відповідний контроль існує здебільшого для промислових дезінфектантів, не враховуючи засоби для гігієнічної дезінфекції рук (антисептиків). Відповідно, такий засіб можуть внести у державний реєстр навіть тоді, коли не було проведено належне лабораторне тестування його ефективності, бо для гігієнічних антисептиків для рук обов'язкова перевірка ефективності не передбачена нормативно-правовою базою, зокрема Постановою про «Порядок державної реєстрації (перереєстрації) дезінфекційних засобів» від 03.07.2006 (зі змінами, внесеними Постановою Кабінету Міністрів України №232 від 25.03.2020) (20) і Законом «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення» від 24.02.1994 (зі змінами, внесеними згідно з Законом №2530-VIII від 06.09.2018) (21). Отож, зважаючи на наявні наукові роботи, результати яких засвідчують, що в інших країнах, де коректної державної регуляції надходження у продаж гігієнічних антисептичних засобів також немає, серед них виявляють від 25.0% до 50.0% неефективних (22,23), актуальним

є лабораторний контроль ефективності вже наявних на ринку України дезінфектантів, та не охоплює засоби для гігієнічної дезінфекції рук (антисептики).

Методи

Для перевірки протимікробної та протигрибкової дії спреєвих антисептиків і вологих серветок використовували метод дифузії в агар (метод «колодязів»). Для цього на пластинці поживного агару у чашці Петрі, з попередньо засіяними тест-культурами (McFarland 2.0), вирізали лунки діаметром 5 мм, та вносили у них по 50 мкл досліджуваних розчинів. Для кращої репрезентативності даних щодо антимікробних вологих серветок тестували не безпосередньо виріб, а рідину, якою він просочений. Для перевірки дії гелевих антисептиків 50 мкл засобу наносили безпосередньо на поживне середовище з засіяними на ньому тест-культурами, у попередньо визначені зони, діаметром 8 мм кожна. В обох методах використовували стандартні поживні середовища: агар Мюллера-Хінтона та агар Сабуро. Чашки інкубували протягом 24 годин за температури 37.0°. Чутливість оцінювали вимірюванням розмірів зон пригнічення росту мікроорганізмів. Ділянку пригнічення зони росту мікроорганізмів, яка відповідала цілковитій затримці росту, вважали краєм зони; діаметри зон затримки росту визначали у міліметрах (рис.1). Засіб вважали неефективним, якщо він виявив меншу активність, ніж контроль відповідної діючої речовини. Класифікували досліджувані зразки на неефективні (зони затримки росту не було), з низькою ефективністю (зона затримки росту 6-9 мм), з середньою ефективністю (10-14 мм) та високоефективні (15 мм та більше). Тестування проводили у трьох повторах.

У досліді використовували антисептичні засоби, придбані у торгових та аптечних мережах України протягом 2019-2020 років, а саме: вологі серветки з позначкою «антибактеріальні» «Naturelle», «Smile з спиртом», «Smile baby», «Smile з пантенолом», «Smile з подорожником», «Viva Fruts», «Zeffir», «Глянц», «Chicolino», «Green Way», «Lili», «Novax», «Ozon», «Ruta», «Superfresh», «Supero», «Добрий Дотик», «Сніжна Панда», «Siela»; спреєві антисептики «Altamed», «Colour intense», «Pro Colek», «Green Way», «Lucky Day», «Manorm», «Wash Your Body», «Анти-

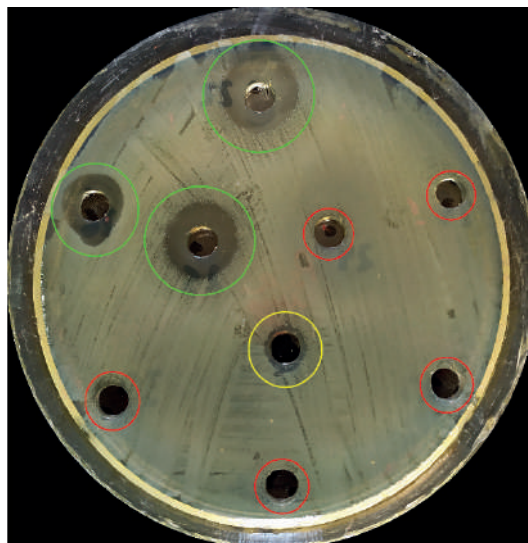


Рисунок 1. Перевірка ефективності спреєвих антисептиків методом «колодязів» на культурі *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (F-51). Зеленим кольором відзначено зони затримки росту, жовтим – зони, які вказують на середню ефективність, червоним – відсутність зони затримки росту

септична рідина», «Аргенвіт», «Аніоспрей», «Срібна вода», «Цілитель»; гелеві антисептики «Vital Charm», «Wash Your Body», «Доктор Біокон», «Aromat», «Manorm» (рис.2). Враховували також країну-виробника продукту, створювали вибірку на підставі засобів виготовлених на території України. Серед них:

- дев'ятнадцять зразків вологих серветок (закодовані як WW 1-19). Основні активні інгредієнти: D-пантенол, бензалконію хлорид, цетримонію бромід, а також екстракти ромашки, подорожника та алое;
- дванадцять зразків спреєвих антисептиків (закодовані як AS 1-12). Основні активні інгредієнти: етиловий спирт, ізопропіловий спирт, наночастинки срібла, D-пантенол, а також екстракт алое;
- п'ять зразків антисептичних гелів (закодовані як AG 1-5). Основні активні інгредієнти: етиловий спирт, ізопропіловий спирт, D-пантенол, а також екстракт чайного дерева;
- як контроль використано: етанол 70.0%, засіб «АХД-2000», хлоргексидин, водню пероксид, сік подорожника, екстракт алое, екстракт ромашки.

Відповідність реальної протимікробної дії засобів для гігієнічної обробки рук, декларованій



Рисунок 2. Досліджувані антисептики та вологі серветки

виробником, досліджували на рекомендованих ВООЗ штаммах мікроорганізмів: *Escherichia coli* ATCC 25922; *Staphylococcus aureus* ATCC 26923 (F-49); *Candida albicans* ATCC 885/653; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (F-51). А також на полірезистентних до антибіотиків клінічних ізолятах: *Escherichia coli* №5; *Candida albicans* №60; *Candida non-albicans* №67; у тому числі актуальних патогенів-збудників ІПНМД з повітряним і фекально-оральним механізмом передачі – *Raoultella terrigena* №1; *Staphylococcus lentus* № 19; *Brevundimonas vesicularis* №111; *Citrobacter sedlakii* №37; *Pseudomonas aeruginosa* №13; *Enterococcus spp.* №161; *Aerococcus viridans* №26. Всі дослідження проводились на базі наукової лабораторії кафедри мікробіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького з використанням музею клінічних ізолятів мікроорганізмів кафедри.

Результати

Серед досліджених зразків антибактеріальних вологих серветок (табл.1), 47.4% засобів (WW 1, WW 3, WW 5, WW 8, WW 9, WW 11, WW 12, WW 14, WW 15) виявили універсальну дію щодо всіх тестових культур, серед них лише 26.3% – сильно виражену (WW 1, WW 9, WW 11, WW 12, WW 14). Без чітких закономірностей, 31.6% засобів (WW 2, WW 6, WW 10, WW 17, WW 18, WW 19) демонструва-

ли варіабельну картину антимікробної та протигрибкової дії, та були активними стосовно одних штамів, та неактивними щодо інших. Ще 15.8% (WW 4, WW 7, WW 13) виявилися достовірно дієвими лише щодо Грам (+) бактерій, а 5.2% (W 16) були неефективними щодо всіх досліджуваних культур.

Із досліджуваних антисептичних гелів (табл.2), лише 20.0% (AG 5) були активними щодо усіх ізолятів бактерій і грибків, ще 20.0% (AG 2) були неефективними щодо культур стафілококових бактерій, а 60.0% (AG 1, AG 3, AG 4) виявились мало- або неефективними щодо щонайменше шести досліджуваних культур. Зразки AG 1 та AG 2 мали варіабельну активність у трьох повторях.

Серед спреєвих антисептиків (табл.3), 33.3% (AS 1, AS 5, AS 6, AS 10) були активними стосовно усіх досліджуваних культур, 16.7% (AS 3, AS 9) демонстрували слабо виражену заявлену дію, а щодо 50.0% (AS 2, AS 4, AS 7, AS 8, AS 11, AS 12) спостерігалася або дуже слабка дія, або цілковита її відсутність.

Обговорення

На час пандемії COVID-19 застосування антисептиків для рук – другий (після миття рук) метод неспецифічної профілактики. МОЗ України, опираючись на рекомендації ВООЗ і

Таблиця 1.

Протимікробна та протигрибкова дія вологих антибактеріальних серветок щодо стандартних і клінічних ізолятів мікроорганізмів

Зразок	Діаметр зони затримки росту, мм													
	бактерії								клінічні ізоляти грибів		музейні культури			
	Грам (-) клінічні ізоляти					Грам (+) клінічні ізоляти			C.albicans	C.non-albicans	E.coli	P.aeruginosa	St.aureus	C.albicans
B.vesiculans	E.coli	R.terrigena	C.sedlakii	P.aeruginosa	St.lentus	Enterococcus spp.	A.viridans							
WW 1	30.0 ± 2.0	17.0 ± 0.5	18.0 ± 1.0	18.0 ± 1.0	17.0 ± 1.0	24.0 ± 2.0	24.0 ± 2.0	28.0 ± 2.0	21.0 ± 1.0	23.0 ± 1.5	20.0 ± 2.0	21.0 ± 2.0	24.0 ± 2.0	23.0 ± 2.0
WW 2	16.0 ± 1.0	12.0 ± 1.0	12.0 ± 1.5	11.0 ± 1.0	0.0	20.0 ± 2.5	18.0 ± 1.0	15.0 ± 1.0	24.0 ± 1.5	15.0 ± 1.0	12.0 ± 1.0	14.0 ± 1.0	17.0 ± 1.5	10.0 ± 1.5
WW 3	15.0 ± 1.0	19.0 ± 1.0	19.0 ± 2.0	17.0 ± 1.0	13.0 ± 1.0	22.0 ± 1.0	19.0 ± 1.0	19.0 ± 1.5	18.0 ± 1.0	15.0 ± 1.0	18.0 ± 1.0	19.0 ± 1.0	21 ± 2.0	11.0 ± 0.5
WW 4	30.0 ± 2.0	12.0 ± 1.0	14.0 ± 1.0	14.0 ± 0.5	12.0 ± 1.0	19.0 ± 2.0	21.0 ± 1.5	22.0 ± 2.0	15.0 ± 0.5	17.0 ± 1.5	14.0 ± 1.5	12.0 ± 1.0	26 ± 2.5	17.0 ± 1.0
WW 5	30.0 ± 2.0	14.0 ± 2.0	16.0 ± 1.0	12.0 ± 1.0	17.0 ± 2.0	22.0 ± 2.0	23.0 ± 2.0	24.0 ± 1.5	14.0 ± 1.0	15.0 ± 1.0	16.0 ± 2.0	14.0 ± 1.5	29.0 ± 2.0	19.0 ± 1.0
WW 6	35.0 ± 1.5	15.0 ± 2.0	18.0 ± 1.0	17.0 ± 2.0	14.0 ± 2.0	21.0 ± 1.0	19.0 ± 2.0	21.0 ± 1.0	18.0 ± 0.5	15.0 ± 0.5	18.0 ± 1.0	18.0 ± 2.0	22.0 ± 1.0	0.0
WW 7	35.0 ± 2.0	0.0	0.0	0.0	10.0 ± 1.0	20.0 ± 2.0	17.0 ± 1.0	17.0 ± 1.5	0.0	0.0	9.0 ± 0.5	0.0	22.0 ± 2.5	13.0 ± 1.5
WW 8	31.0 ± 1.5	14.0 ± 1.0	14.0 ± 1.0	12.0 ± 1.0	16.0 ± 1.5	21.0 ± 1.0	22.0 ± 2.0	25.0 ± 2.0	19.0 ± 2.0	20.0 ± 1.5	17.0 ± 1.0	17.0 ± 1.0	28.0 ± 3.0	24.0 ± 2.0
WW 9	35.0 ± 2.0	19.0 ± 1.0	16.0 ± 1.5	18.0 ± 2.0	21.0 ± 1.0	23.0 ± 1.5	24.0 ± 3.0	25.0 ± 2.5	22.0 ± 1.0	24.0 ± 2.0	22.0 ± 1.5	20.0 ± 2.0	27.0 ± 2.0	23.0 ± 1.0
WW 10	30.0 ± 1.0	13.0 ± 0.5	12.0 ± 1.0	12.0 ± 1.0	15.0 ± 1.0	27.0 ± 2.0	24.0 ± 1.0	26.0 ± 2.0	20.0 ± 1.5	15.0 ± 1.5	16.0 ± 1.0	0.0	24.0 ± 2.0	20.0 ± 2.0
WW 11	35.0 ± 3.0	20.0 ± 1.0	20.0 ± 1.0	17.0 ± 2.5	20.0 ± 2.0	25.0 ± 2.5	26.0 ± 1.5	28.0 ± 1.5	22.0 ± 1.5	16.0 ± 1.5	22.0 ± 1.0	23.0 ± 2.5	27.0 ± 2.5	21.0 ± 1.0
WW 12	32.0 ± 2.0	20.0 ± 1.5	20.0 ± 1.0	20.0 ± 2.0	22.0 ± 1.0	25.0 ± 1.0	23.0 ± 1.0	25.0 ± 3.0	18.0 ± 1.0	20.0 ± 2.0	24.0 ± 2.0	17.0 ± 2.0	28.0 ± 1.0	21.0 ± 1.0
WW 13	20.0 ± 1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	16.0 ± 1.0	15.0 ± 1.0	14.0 ± 0.5	10.0 ± 1.0	11.0 ± 1.5	0.0	0.0	19.0 ± 1.0	10.0 ± 0.5
WW 14	32.0 ± 1.5	18.0 ± 1.0	19.0 ± 1.5	17.0 ± 1.0	21.0 ± 1.0	23.0 ± 2.0	23.0 ± 2.0	24.0 ± 2.0	21.0 ± 2.5	17.0 ± 2.0	22.0 ± 2.5	16.0 ± 1	28.0 ± 3.0	20.0 ± 2.0
WW 15	22.0 ± 1.0	18.0 ± 1.0	16.0 ± 0.5	14.0 ± 1.0	19.0 ± 1.0	19.0 ± 1.0	18.0 ± 0.5	21.0 ± 1.0	18.0 ± 1.0	15.0 ± 1.0	19.0 ± 1.5	14.0 ± 1	22.0 ± 1.0	16.0 ± 1.0
WW 16	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	9.0 ± 1.0	0.0
WW 17	32.0 ± 1.0	18.0 ± 1.0	16.0 ± 1.0	16.0 ± 2.0	11.0 ± 1.0	19.0 ± 1.0	19.0 ± 1.0	18.0 ± 1.5	13.0 ± 1.0	12.0 ± 2.0	17.0 ± 1.0	9.0 ± 1	23.0 ± 1.5	14.0 ± 1.0
WW 18	27.0 ± 2.5	11.0 ± 1.0	11.0 ± 0.5	11.0 ± 1.0	12.0 ± 0.5	18.0 ± 2.0	16.0 ± 1.5	17.0 ± 1.0	17.0 ± 2.0	18.0 ± 1.0	12.0 ± 1.0	0.0	20.0 ± 2.0	22.0 ± 2.5
WW 19	27.0 ± 1.0	11.0 ± 2.0	11.0 ± 1.0	9.0 ± 1.0	13.0 ± 1.0	14.0 ± 1.0	25.0 ± 2.0	20.0 ± 2.0	23.0 ± 3.0	18.0 ± 1.0	14.0 ± 1.5	0.0	25.0 ± 1.5	16.0 ± 1.0

Примітка. p<0.05.

Таблиця 2.

**Протимікробна та протигрибкова дія гелевих антисептиків
для рук щодо стандартних і клінічних ізолятів мікроорганізмів**

Зразок	Бактерії								Клінічні ізоляти грибів		Музейні культури			
	Грам (-) клінічні ізоляти				Грам (+) клінічні ізоляти									
	B.vesicularis	E.coli	R.terrigena	C.sedlakii	P.aeruginosa	St.lentus	Enterococcus spp.	A.viridans	C.albicans	C.non-albicans	E.coli	P.aeruginosa	St.aureus	C.albicans
AG 1 [#]	-	+	±	±	+	-	±	-	±	+	±	±	-	-
AG 2 [#]	±	±	±	±	±	-	+	±	±	±	±	±	-	±
AG 3 *	+	-	+	-	±	-	+	+	±	+	-	±	+	+
AG 4 *	-	±	-	-	±	-	+	-	±	±	+	±	+	±
AG 5 *	+	±	±	±	+	±	+	+	+	+	±	+	±	±

Примітка. «+» засіб діє, «±» засіб діє з середньою та низькою ефективністю, «-» засіб не діє; *p<0.05, # p>0.05.

Таблиця 3.

**Протимікробна та протигрибкова дія спреєвих антисептиків
для рук щодо стандартних і клінічних ізолятів мікроорганізмів**

Зразок	Діаметр зони затримки росту, мм													
	Бактерії								Клінічні ізоляти грибів		Музейні культури			
	Грам (-) клінічні ізоляти				Грам (+) клінічні ізоляти									
B.vesicularis	E.coli	R.terrigena	C.sedlakii	P.aeruginosa	St.lentus	Enterococcus spp.	A.viridans	C.albicans	C.non-albicans	E.coli	P.aeruginosa	St.aureus	C.albicans	
AS 1	20.0 ± 2.0	12.0 ± 1.0	18.0 ± 1.0	17.0 ± 1.5	15.0 ± 1.5	18.0 ± 1.0	22.0 ± 2.0	20.0 ± 2.0	21.0 ± 1.5	20 ± 2	17.0 ± 2.0	11.0 ± 1.0	30.0 ± 2.5	27.0 ± 2.0
AS 2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
AS 3	12.0 ± 1.0	15.0 ± 1.5	13.0 ± 1.0	13.0 ± 1.0	15.0 ± 1.0	15.0 ± 1.0	22.0 ± 1.5	24.0 ± 2.5	25.0 ± 2.0	24 ± 2.5	14.0 ± 1.0	7.0 ± 0.5	30.0 ± 2.0	27.0 ± 2.5
AS 4	7.0 ± 0.5	6.0 ± 0.5	5.0 ± 1.0	6.0 ± 0.5	7.0 ± 1.0	8.0 ± 1.5	0.0	7.0 ± 1.0	6.0 ± 0.5	5 ± 1	0.0	0.0	0.0	8.0 ± 1.0
AS 5	19.0 ± 1.0	13.0 ± 1.0	17.0 ± 2.0	15.0 ± 1.5	12.0 ± 1.5	20.0 ± 2.5	17.0 ± 1.0	20.0 ± 2.0	19.0 ± 1.0	20 ± 2	13.0 ± 0.5	12.0 ± 1.0	25.0 ± 2.5	20.0 ± 1.5
AS 6	22.0 ± 2.0	16.0 ± 1.5	20.0 ± 2.0	19.0 ± 2.0	13.0 ± 1.0	25.0 ± 2.0	19.0 ± 1.0	24.0 ± 2.5	21.0 ± 2.0	20 ± 1	14.0 ± 1.0	12.0 ± 1.0	32.0 ± 2.5	25.0 ± 1.0
AS 7	0.0	0.0	0.0	0.0	7.0 ± 1.5	5.0 ± 1.0	9.0 ± 1.0	2.0 ± 0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	7.0 ± 1.0	7.0 ± 1.0
AS 8	0.0	7.0 ± 0.5	9.0 ± 1.5	9.0 ± 1.0	0.0	6.0 ± 1.0	7.0 ± 1.0	9.0 ± 1.0	6.0 ± 1.0	6 ± 1	0.0	0.0	6.0 ± 1.0	7.0 ± 0.5
AS 9	0	12.0 ± 1.0	9.0 ± 1.0	11.0 ± 1.0	12.0 ± 1.0	10.0 ± 1.5	12.0 ± 1.5	9.0 ± 0.5	12.0 ± 1.5	13 ± 2	10.0 ± 0.5	15.0 ± 1.5	12.0 ± 1.5	14.0 ± 2.0
AS 10	13.0 ± 1.0	21.0 ± 2.5	11.0 ± 1.0	21.0 ± 2.0	26.0 ± 2.5	15.0 ± 1.0	23.0 ± 2.5	15.0 ± 1.0	16.0 ± 1.0	17 ± 1.5	11.0 ± 1.0	30.0 ± 3.0	12.0 ± 1.0	12.0 ± 1.0
AS 11	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
AS 12	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Примітка. p<0.05.

Таблиця 4.

Протимікробна та протигрибкова дія контрольної групи щодо стандартних і клінічних ізолятів мікроорганізмів

Зразок	Діаметр зони затримки росту, мм													
	Бактерії								Клінічні ізоляти грибів		Музейні культури			
	Грам (-) клінічні ізоляти					Грам (+) клінічні ізоляти								
	<i>B.vesicularis</i>	<i>E.coli</i>	<i>R.terrigena</i>	<i>C.sedlakii</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>St.lentus</i>	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>A.viridans</i>	<i>C.albicans</i>	<i>C.non-albicans</i>	<i>E.coli</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>St.aureus</i>	<i>C.albicans</i>
Алое	11.0 ± 1.0	14.0 ± 1.0	13.0 ± 1.0	15.0 ± 1.0	12.0 ± 1.5	14.0 ± 1.0	7.0 ± 1.0	12.0 ± 1.5	11.0 ± 1.0	11.0 ± 1.0	15.0 ± 1.0	15.0 ± 1.0	15.0 ± 1.0	10.0 ± 1.0
АХД 2000	16.0 ± 1.5	11.0 ± 1.0	15.0 ± 1.0	12.0 ± 1.0	15.0 ± 1.0	26.0 ± 2.5	21.0 ± 1.5	12.0 ± 1.0	23.0 ± 1.5	17.0 ± 1.0	13.0 ± 1.0	11.0 ± 1.0	30.0 ± 2.0	21.0 ± 1.5
Водню пероксид	32.0 ± 2.0	39.0 ± 4.0	40.0 ± 3.0	40.0 ± 2.5	39.0 ± 4.0	60.0 ± 4.5	45.0 ± 3.0	50.0 ± 4.0	32.0 ± 2.5	35.0 ± 2.5	43.0 ± 4.5	40.0 ± 4.0	60.0 ± 5.0	33.0 ± 3.0
Подорожник	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Ромашка	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	6.0 ± 1.0	0.0
Етанол 70%	7.0 ± 0.5	8.0 ± 0.5	7.0 ± 1.0	8.0 ± 0.5	8.5 ± 1.5	0.0	0.0	7.0 ± 0.5	7.0 ± 1.0	6.0 ± 1.0	11.0 ± 1.0	8.0 ± 0.5	8.5 ± 1.0	8.5 ± 1.0
Хлоргексидин	17.0 ± 1.0	21.0 ± 2.5	20.0 ± 2.0	12.0 ± 1.0	20.0 ± 2.0	26.0 ± 2.5	22.0 ± 2.0	23.0 ± 2.0	15.0 ± 2.0	17.0 ± 1.5	22.0 ± 2.5	13.0 ± 1.0	26.0 ± 3.0	16.0 ± 1.5

CDC США, рекомендує широке та максимально часте застосування антисептиків, проте не достатньо регулює перевірку ефективності існуючих на ринку антисептиків, спрощує не надаючи проблемі врегулювання належної уваги процедуру реєстрації дезінфікуючих засобів, ігноруючи проблему відсутності належної нормативно-правової бази, яка б регулювала виробництво та моніторинг ефективності популярних у торгових та аптечних мережах антисептиків для рук, на відміну від ЄС та США, де існують стандарти якості загальнодоступних санітайзерів для рук.

Міжнародні стандарти, рекомендовані ЄС для перевірки ефективності антисептиків і

вологих серветок, крім ряду Грам (+), Грам (-) збудників та грибків, передбачають тестування на вірусних тест-культурах, таких як віруси грипу H3N2 та H1N1, поліовірус I типу, аденовірус V типу та на мікобактеріях. Перевірити ефективність досліджуваних зразків на мікобактеріях і вірусних тест-культурах у нас не було можливості. Проте, за рекомендаціями ЄСНА (Європейське хімічне агентство) (24), перевірка антисептиків на противірусну дію є не обов'язковою, якщо виробник не зазначає, що засобу така дія притаманна. Відомо, що етиловий спирт у різних концентраціях диференційно виявляє антисептичну активність щодо різних видів мікроорганізмів, наприклад, щодо *E.coli* ета-

нол діє в концентрації 40.0-100.0%, щодо бактерій роду *Pseudomonas* від 30.0 до 90.0% етанолу, щодо *St.aureus* 60.0-95.0% етанолу (25). Натомість для віроцидної дії, особливо щодо складних вірусів (у тому числі SARS) концентрація етанолу має становити не менше 70.0%, а найефективнішою буде концентрація понад 80.0% (25,26). Тому, на нашу думку, досліджені спиртовмісні антисептики за відсутності протимікробної дії з високим ступенем вірогідності не виявлятимуть і протівірусної активності, особливо щодо складних, оточених ліпідною оболонкою, вірусів.

Серед досліджених антисептиків і вологих антибактеріальних серветок 36.1% (n=13) не мали необхідної протимікробної дії, в тому числі серед гелевих антисептиків 60.0% (n=3) і серед спреєвих антисептиків 50.0% (n=6). Тобто, кожен другий спреєвий і гелевий антисептик не можна використовувати для неспецифічної профілактики інфекційних хвороб. Отримані нами результати не відрізняються від результатів подібних досліджень (від 25.0% до 50.0% неефективних засобів) загальнодоступних антисептиків в країнах (таких як Нігерія, Кенія, Індія) з недостатньо врегульованою системою перевірки ефективності антисептиків на етапі реєстрації та допуску до продажу (8,22,23). Щодо вологих антибактеріальних серветок, то 21.0% (n=4) з них були недостатньо ефективними, що є нижчим показником, аніж рівні неефективності гелевих і спреєвих антисептиків. Проте варто зазначити, що використання вологих серветок не рекомендоване у зв'язку з негативним впливом на довкілля (понад 90.0% складу вологих серветок це синтетичні поліестерові чи поліпропіленові волокна), саме тому з 2021 року використання вологих серветок заборонене на території ЄС.

Найбільш поширена причина неефективності спиртовмісних антисептиків – недостатня концентрація діючої речовини. Ми не перевіряли на відповідність вміст виробів до вимог, але зазначимо, що ВООЗ рекомендує для неспецифічної профілактики COVID-19 саме спир-

товмісні антисептики з концентрацією спирту 60.0-85.0% (60.0-85.0% для етанолу, 60.0-80.0% для ізопропанолу та N-пропанолу).

Правильне миття рук під проточною водою з милом залишається одним із основних методів неспецифічної профілактики хвороб з повітряним і фекально-оральним механізмом передачі. Понад 50.0% людей не проінформовані про те, як правильно мити руки, тому варто зосередити увагу на просвітницькій діяльності серед населення. Враховуючи отримані результати, ліпше користуватися антисептиками та протимікробними вологими серветками відомих виробників, які придбані в аптечних мережах, надаючи перевагу спиртовмісним гелевим антисептикам.

Обмеження в дослідженні

У цьому експерименті ми не мали змоги перевірити ефективність антисептичних засобів на протівірусну активність. Обмеження фінансових ресурсів для включення у вибірку дослідження значної кількості антисептиків, які з'явилися на ринку України після оголошення загальнодержавного карантину, особливо антисептиків локального виробництва, в такому випадку об'єм вибірки збільшився б щонайменше удвічі.

Можливість майбутніх досліджень

Перспективним напрямом досліджень є вивчення кореляції використання антисептиків на рівень ІПНМД в Україні. Також важливою є розробка доступного та швидкого алгоритму тестування антисептичних засобів на протимікробну та протівірусну активність, перевірка ефективності антисептиків для рук *in vivo*.

Це дослідження не фінансувалося жодним виробником антисептиків. Зразки для дослідження були куплені у торгових та аптечних мережах, а не у виробників, тому ми не несемо відповідальності за можливість потрапляння у вибірку фальсифікату.

Література/References

1. World Health Organization. Hand Hygiene: Why, How & When? World Heal Organ [Internet]. 2009;(August):1-7. Available from: https://www.who.int/gpsc/5may/Hand_Hygiene_Why_How_and_When_Brochure.pdf

2. Organization WH. How to Handrub & How to Handwash. 2008;(October):2006. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:How+to+handrub+?+How+to+handwash+?#2>
3. Nicolaidis C., Avraam D., Cueto-Felgueroso L., González MC., Juanes R. Hand-Hygiene Mitigation Strategies Against Global Disease Spreading through the Air Transportation Network. *Risk Anal* [Internet]. 2019 Dec 23;risa.13438. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/risa.13438>
4. MOZ Ukrainy. Rekomendatsii dlia hromadian shchodo koronavirusu 2019-nCoV [Internet]. [cited 2021 Sep 20]. p. 1. Available from: <https://moz.gov.ua/article/news/rekomendacii-dlja-gromadjan-schodo-koronavirusu-2019-ncov>
5. Pittet D. Hand Hygiene in Health Care First Global Patient Safety Challenge Clean Care is Safer Care. *World Health* [Internet]. 2009;30(1):270. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597906_eng.pdf
6. World Health Organization. Guide To Local Production: Who-Recommended Handrub Formulations. 2015;(April):1–9.
7. Gold NA, Avva U. Alcohol Sanitizer [Internet]. *StatPearls*. 2020. 1–6 p. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30020626>
8. Jain V.M., Karibasappa G.N., Dodamani A.S., Prashanth V.K., Mali G.V. Comparative assessment of antimicrobial efficacy of different hand sanitizers: An in vitro study. *Dent Res J (Isfahan)*. 2016;13(5):424–31.
9. Madan K., Prashar N., Thakral S. Comparative evaluation of efficacy of alcoholic vs non-alcoholic hand sanitizers. *Int J Life Sci Biotechnol an Pharma Res*. 2012;1(4):173–7.
10. Wang Z., Lapinski M., Quilliam E., Jaykus L.A., Fraser A. The effect of hand-hygiene interventions on infectious disease-associated absenteeism in elementary schools: A systematic literature review. *Am J Infect Control*. 2017;45(6):682–9.
11. Hammond B., Ali Y., Fendler E., Dolan M., Donovan S. Effect of hand sanitizer use on elementary school absenteeism. *Am J Infect Control*. 2000;28(5):340–6.
12. Hilburn J., Hammond BS., Fendler EJ., Groziak PA. Use of alcohol hand sanitizer as an infection control strategy in an acute care facility. *Am J Infect Control*. 2003;31(2):109–16.
13. Blaney DD, Daly ER, Kirkland KB, Tongren JE, Kelso PT, Talbot EA. Use of alcohol-based hand sanitizers as a risk factor for norovirus outbreaks in long-term care facilities in northern New England: December 2006 to March 2007. *Am J Infect Control*. 2011;39(4):296–301.
14. Oughton MT, Loo VG, Dendukuri N, Fenn S, Libman MD. Hand Hygiene with Soap and Water Is Superior to Alcohol Rub and Antiseptic Wipes for Removal of *Clostridium difficile*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(10):939–44.
15. CDC. When and How to Wash Your Hands [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/handwashing/when-how-handwashing.html>
16. Pickering AJ, Davis J, Boehm AB. Efficacy of alcohol-based hand sanitizer on hands soiled with dirt and cooking oil. *J Water Health*. 2011;9(3):429–33.
17. Voller LM, Schlarbaum JP, Hylwa SA. Allergenic Ingredients in Health Care Hand Sanitizers in the United States. *Dermatitis*. 2020;0000000000:1.
18. Aschenbeck KA, Warshaw EM. Allergenic Ingredients in Personal Hygiene Wet Wipes. *Dermatitis*. 2017;28(5):317–22.
19. CDC. Show Me the Science – When & How to Use Hand Sanitizer in Community Settings [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/handwashing/show-me-the-science-hand-sanitizer.html>
20. Kabinet Ministriv Ukrainy. Pro poriadok derzhavnoii rejestratsii (pererejestratsii) desinfektsijnyh zasobiv: postaniva Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 3 lypnia 2006r. №908 [Internet]. p. 2006.-№ 27-ст. 1949; 2018.-№ 25-ст. 90. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/908-2006-n>
21. Kabinet Ministriv Ukrainy. Zakon Ukrainy Pro zabezpechennia sanitarnoho ta epidemichnoho blahopoluchchia naseleennia [Internet]. p. 1994.-№ 27.-ст.218. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4004-12>
22. Ahmed K, Ahmed H, Ahmed FA, Ali AA, Akbar J, Rana J, et al. Analysis of anti-microbial and anti-biofilm activity of hand washes and sanitizers against *S. aureus* and *P. aeruginosa*. *J Pak Med Assoc*. 2020;70(1):100–4.
23. Ochwoto M, Muita L, Talaam K, Wanjala C, Ogeto F, Wachira F, et al. Anti-bacterial efficacy of alcoholic hand rubs in the Kenyan market, 2015. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6(1):1–6.
24. Guidance E. Performance criteria Overview of (EN) standards, test conditions, and pass criteria. 2017;1(March).
25. Moorer WR. Antiviral activity of alcohol for surface disinfection. *Int J Dent Hyg*. 2003;1(3):138–42.
26. van Engelenburg FAC, Terpstra FG, Schuitemaker H, Moorer WR. The virucidal spectrum of a high concentration alcohol mixture. *J Hosp Infect*. 2002;51(2):121–5.

UDC 616.61-006-06:616.61-008.64-036.12]-089.843

Renal Oncocytoma Management in advance renal failure

Akbar Mahmood, Ali Lawati

Unit of Nephrology, Dept. of Medicine Sultan Qaboos University Hospital, Muscat, Oman

Introduction. The presentation of a renal mass presumes a malignancy unless proven otherwise by histologic evaluation.

Presentation of the case. We present a case of a 40-year-old man with advance uremia necessitating renal replacement.

Results. Radiologic images showed a right renal mass and the patient underwent a nephrectomy. The pathologic diagnosis was a benign renal neoplasm, oncocytoma. This neoplasm is not a cause of renal failure but may be associated with other malignant lesions. Focal segmental glomerulosclerosis was the reason for renal failure. The lesion was discovered incidentally during the workup of chronic kidney disease.

Discussion. Histopathology delineated two separate pathologies designing the management plan.

Conclusions. After a few months of haemodialysis, the patient was able to receive a renal transplant - a therapy of choice as oncocytoma is a benign condition which doesn't preclude transplantation.

Keywords: Chronic kidney disease, oncocytoma, renal transplant.

Cite this article as: Mahmood A, Lawati A. Renal oncocytoma management in advance renal failure. A case based review. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci 2020;59(1):111-115. <https://doi.org/10.25040/ntsh2020.01.11>

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.11

For correspondence:

Sultan Qaboos University P O Box:482,123
Al-Khoud, Seeb Muscat, Oman
E-пошта: drakbar696@hotmail.com

Received: Feb, 17, 2020

Accepted: Mar, 17, 2020

Published online: Apr, 15, 2020



© Akbar Mahmood,
Ali Lawati, 2020

ORCID IDs

Akbar Mahmood

<https://orcid.org/0000-0002-4289-4247>

Ali Lawati

<https://orcid.org/0000-0001-8973-2520>

Disclosures. There is nothing to declare.

Author Contributions:

Authors worked and analysed this case critically once they planned to publish it. *Dr. Ali* helped in setting the outline and describing the case and in the discussion, while

Dr. Akba received the consent, gathered all the data, including figures, and edited and proofread the case.

Funding. There is no grant involved from any resource.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.11

Для листування:

Університет султана Кабуса, 482.123
Аль-Худ, Зееб Мускат, Оман
Е-пошта: drakbar696@hotmail.com

Стаття надійшла: 17.02.2020

Прийнята до друку: 17.03.2020

Опублікована онлайн: 15.04.2020



© Акбар Махмуд,
Алі Лаваті, 2020

ORCID IDs

Akbar Mahmood
<https://orcid.org/0000-0002-4289-4247>
Ali Lawati
<https://orcid.org/0000-0001-8973-2520>

Конфлікт інтересів: Автори декларують, що немає конфлікту інтересів.

Особистий внесок авторів:

Автори критично опрацювали та проаналізували цей випадок, коли планували його опублікувати. Доктор Алі допоміг у встановленні структури та опису справи та в обговоренні, в той час як доктор Акбар отримав згоду, зібрав усі дані, включаючи обстеження і відредагував публікацію.

Фінансування. Автори декларують відсутність фінансування у підготовці даної статті.

час обстеження на предмет хронічної ниркової недостатності.

Обговорення. Гістопатологічне дослідження виділило дві окремі патології, що зумовили план лікування. Після кількох місяців гемодіалізу пацієнтка змогла пройти трансплантацію нирки.

Висновки. Вибрано це лікування, оскільки онкоцитомою є доброякісним станом, що не виключає трансплантацію.

Ключові слова: хронічна ниркова недостатність, онкоцитомою, трансплантація нирки.

Introduction

A 40-year-old Sudanese man (visiting family here) was brought to the emergency room with few a week-long history of fatigue, anorexia, weight loss (unintentional) of eight kilos over two months, nausea, and vomiting. He also noted a reduction in his urine output. He had been having some joint pains but denied any skin rash. 3 years before, he was diagnosed with HTN for which he was put on calcium channel blockers and angiotensin receptor blockers with reasonably controlled blood pressure. Re-

nal function tests two years before were reportedly normal, however, ultrasonography (USG) performed in Sudan showed a right renal mass and some chronic changes in the kidneys. The patient has a family history of chronic kidney disease (CKD) in his only sister, whose biopsy showed extensive glomerulosclerosis and severe interstitial fibrosis and tubular atrophy.

Case description

Clinically, he the patient stable hemodynamically, in the euvolemic state with no signs

УДК 616.61-006-06:616.61-008.64-036.12]-
089.843

Роль ниркової онкоцитомою в прогресуючій нирковій недостатності

Махмуд Акбар, Лаваті Алі

*Відділення нефрології, відділ медицини,
Лікарня університету султана Кабуса, Мускат, Оман*

Вступ. Наявність об'ємного утворення в нирках є злаякісною пухлиною, якщо гістологічне дослідження не покаже інший результат.

Опис клінічного випадку. Ми розглядаємо випадок 40-річної жінки з прогресуючою уремією, що вимагає трансплантації нирки.

Результати. На рентгенівських знімках виявлено об'ємне утворення в правій нирці, пацієнтці було проведено нефректомію. Анатомічний діагноз вказує на доброякісне новоутворення в нирці, онкоцитомою. Це новоутворення не є причиною ниркової недостатності, але може бути пов'язаним з іншими злаякісними патологічними змінами. Причиною ниркової недостатності був фокально-сегментарний гломерулосклероз. Вогнище було виявлено випадково під час обстеження на предмет хронічної ниркової недостатності.

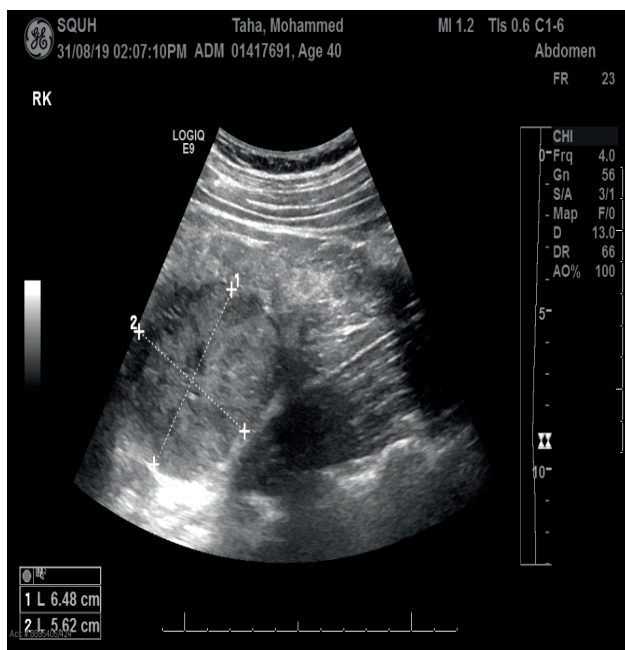


Figure 1. USG data of patient

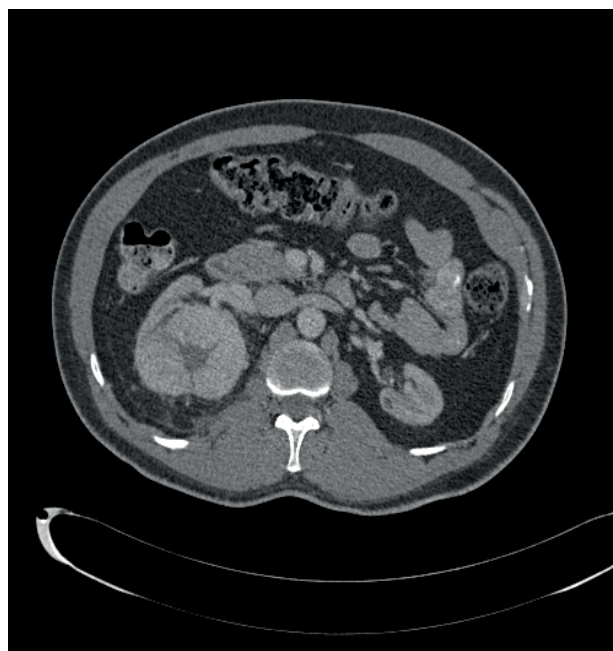


Figure 2. CT scan of patient

of uremia, encephalopathy, pericardial rub or volume overload. The abdomen was soft, non-tender and no mass was palpable. Both tests were normal on examination.

Patient's labs on arrival showed severe uremia consistent with CKD5 (eGFR 2ml/min) with profound hypocalcaemia (serum calcium 1.1mmol), anaemia (haemoglobin 6.2g/dl) and hyperphosphatemia (2.7mmol/L). His ECG showed prolonged QT interval. Ultrasonography (USG) revealed that the left kidney was small with altered echogenicity and loss of corticomedullary differentiation. The right kidney showed large heterogenous mainly hyperechoic exophytic soft tissue mass occupying its upper pole measuring about 6x5 cm with peripheral vascularity and areas of echogenic foci. Urinary bladder showed no gross abnormalities.

Strong possibility of renal malignancy was assumed based on the workup necessitating surgical intervention. The need for urgent initiation of renal replacement was explained in detail to the patient and his family. After the agreement, intravenous calcium gluconate drip was set up with cardiac monitoring. Haemodialysis was initiated with tunnel dialysis catheter; anaemia was addressed with blood transfusion. After urologists' advice, con-

trast-enhanced computed tomography (CECT) of abdomen, pelvis and chest was continued to confirm the diagnosis and determine the mass lesion stage. Magnetic resonance imaging was not the preferred option as the patient was on dialysis, and there was a risk of nephrogenic systemic sclerosis related to the use of gadolinium in this study [1].

CECT result showed the right renal mass as was noted on the USG - in the right kidney - measuring 7x5 cm in size, showing homogenous enhancement with a central stellate non-enhancing scar. It was associated with the central foci of small calcifications and perirenal fat stranding. Vascularity of perirenal fat was found to be slightly increased along with mildly thickened Gerota's fascia. Atrophic left kidney with multiple small renal cysts. There was no hydronephrosis. Renal vein was well opacified with no thrombosis. There were no significant para-aortic lymph nodes. The radiologist concluded that the above findings were suggestive of right renal cell carcinoma (RCC), though central scar could be seen in renal oncocytoma. However, it is difficult to distinguish it from chromophobe RCC; histopathology is recommended for definitive diagnosis.

Laparoscopic right radical nephrectomy was performed uneventfully, and the kidney was

referred for histopathology. Macroscopic findings and descriptions showed that the specimen weighed 475 g, a well-circumscribed encapsulated soft lesion occupying upper 2/3 of the kidney compressing the hilum, measuring 6.5 cm X 4.5 cm. The lesion was solid, mahogany in colour with a central stellate scar. The lesion was abutting the capsule laterally. No lymph nodes were noted in the hilum. Microscopic findings revealed renal tissue with a well-circumscribed neoplasm composed of uniform cells arranged into nests, tubules and microcysts embedded in a myxoid stroma. Tumour cells had round nuclei with eosinophilic granular cytoplasm. No mitosis or nuclear atypia was noted. There was no lymphovascular space invasion or coagulative necrosis and the tumour did not extend into the perinephric fat and was not present at resection margins either (ureter, renal vein & renal artery). The other striking finding was non-neoplastic renal parenchyma with few obsolete glomeruli and some glomeruli with segmental scars. Tubules showed foci of tubular atrophy. There was no acute tubular injury or tubulitis. The interstitium showed extensive scarring with interstitial fibrosis, thyroidisation, and mild chronic inflammation. Arteries showed moderate fibro intimal thickening. On immunofluorescence, no staining for IgA, IgG, IGM, C1q, Kappa, Lambda, and C3. This picture led to the diagnosis of oncocytoma of the right kidney with a background of focal segmental glomerulosclerosis caused by extensive scarring.

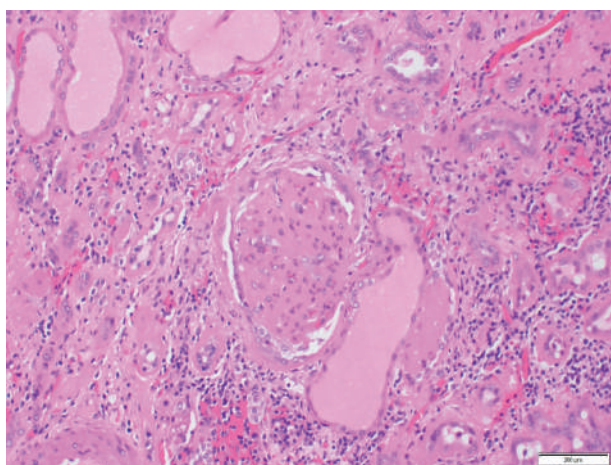


Figure 3. Glomerulus shows global sclerosis (H/E x 40)

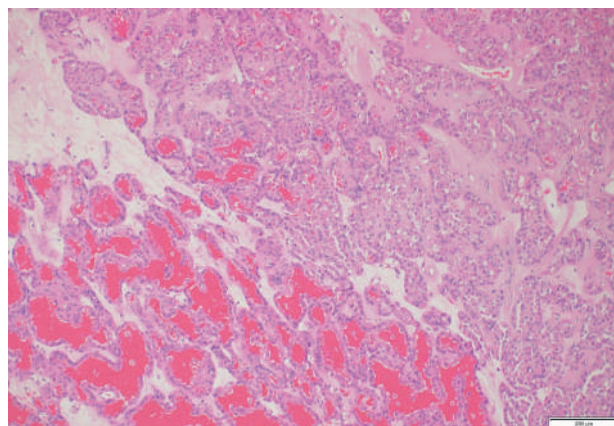


Figure 4. Tumour cells arrange into tubules and irregular nests (H/E x 40)

Oncologically, oncocytoma is a benign condition that requires no management. Therefore, after the recovery from the nephrectomy surgery, the patient underwent a kidney transplant.

Discussion

Renal oncocytoma is a benign tumour [2,3]. It is usually discovered incidentally during the examination for of loin pain, haematuria, or renal mass. The incidence of oncocytoma is 3-7% [4]. This disorder involves intercalated cells of collecting ducts. It is commonly seen in cases having tuberose sclerosis complex [5]. It is usually unilateral [6] and mimics with a malignant tumour of kidneys, especially renal cell carcinoma.

Some experts are of the view that it has peculiar radiological features but this does not carry weight in the diagnosis of such a big mass solely based on the imaging appearance [7]. Histology is the definitive method to confirm oncocytoma [8].

Coexistence of oncocytoma and renal cell carcinoma has also been reported in the literature with a prevalence of up to 30% [9,10, 11]. As a general principle, all renal masses must be considered malignant until or unless proven otherwise. A thorough examination must be expedited to get to the bottom of the diagnosis. Radiological workup will guide doctors in the planning of the intervention. Nephron sparing surgery is always a preferred option but, in our case,, the patient had atrophic kidneys and had approached a symptomatic end-

stage renal disease where no salvage measure could be helpful; another reason was the strong suspicion of renal cell carcinoma based on its size and renal failure. As it has been mentioned earlier, this oncocytoma growth pattern resembles renal cell carcinoma which is evident in this case. Since the percutaneous biopsy of the renal mass is not performed routinely, a post-surgical biopsy is a decisive way.

The challenge, in this case, is the dual pathology, i.e., the aetiology of CKD, which is not associated with oncocytoma. CKD was a

separate disease process independent of the mass lesion which was a result of extensive glomerulosclerosis. Hypertension could be the cause or effect of this glomerulosclerosis. After biopsy results, the patient was explained in detail all the phenomena and reassured that renal transplantation could be a definitive choice between renal replacement therapy options. He was also explained that oncocytoma was an incidental finding. Hence, the person was assured that he could proceed with early renal transplant as per availability of the renal allograft without having to wait.

References

1. Agarwal R, Brunelli SM, Williams K, et al. Gadolinium-based contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:856.
2. Miller BL, Mankowski Gettle L, Van Roo JR, et al. Comparative Analysis of Surgery, Thermal Ablation, and Active Surveillance for Renal Oncocytic Neoplasms. *Urology* 2018; 112:92.
3. Dechet CB, Bostwick DG, Blute ML, et al. Renal oncocytoma: multifocality, bilateralism, metachronous tumor development and coexistent renal cell carcinoma. *J Urol* 1999; 162:40.
4. Kuroda N, Toi M, Hiroi M, et al. Review of renal oncocytoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol* 2003; 18:935.
5. Jimenez RE, Eble JN, Reuter VE, et al. Concurrent angiomyolipoma and renal cell neoplasia: a study of 36 cases. *Mod Pathol* 2001; 14:157.
6. Elsamaloty H, Abdullah A, Elzawawi M. Multiple bilateral renal oncocytomas in a known case of tuberous sclerosis: a case report. *Abdom Imaging* 2010; 35:115.
7. Perez-Ordóñez B, Hamed G, Campbell S, et al. Renal oncocytoma: a clinicopathologic study of 70 cases. *Am J Surg Pathol* 1997; 21:871.
8. Lieber MM. Renal oncocytoma: prognosis and treatment. *Eur Urol* 1990; 18 Suppl 2:17.
9. Chao DH, Zisman A, Pantuck AJ, et al. Changing concepts in the management of renal oncocytoma. *Urology* 2002; 59:635.
10. Tickoo SK, Reuter VE, Amin MB, et al. Renal oncocytosis: a morphologic study of fourteen cases. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:1094.
11. Adamy A, Lowrance WT, Yee DS, et al. Renal oncocytosis: management and clinical outcomes. *J Urol* 2011; 185:795

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.12

For correspondence:
69 Pekarska str., Lviv, Ukraine, 79010
E-пошта: uljaska.p@gmail.com

Received: Feb, 17, 2020

Accepted: Mar, 17, 2020

Published online: Apr, 15, 2020



© Uliana Pidvalna,
Dmytro Beshley,
Lesya Mateshuk-Vatseba,
Vitaliy Averchuk,
Liubomyr Kulyk, 2020

ORCID IDs

Uliana Pidvalna
<https://orcid.org/0000-0001-7360-8111>
Dmytro Beshley
<https://orcid.org/0000-0002-4194-517X>
Lesya Mateshuk-Vatseba
<https://orcid.org/0000-0002-3466-5276>
Vitaliy Averchuk
<https://orcid.org/0000-0002-7333-6643>
Liubomyr Kulyk
<https://orcid.org/0000-0002-0394-0677>

Disclosures. The authors declared no conflict of interest.

Author Contributions:

Concept – L.M-V., V.A., L.K., D.B.;
Design – L.M-V., U.P.;
Data Collection and/or Processing –
V.A., L.K., D.B., U.P.;
Literature Search – U.P., D.B.;
Writing Manuscript – U.P., D.B.;
Critical Review – L.M-V., V.A., L.K., D.B.

Funding. The authors declared that this study had received no financial support.

UDC 616.132-007.64-089-06:616-018.2-056.7]-091

Anatomy of aortic dissection in the patient with Marfan syndrome who underwent surgery: a case report

Uliana Pidvalna¹, Dmytro Beshley^{2,3}, Lesya Mateshuk-Vatseba¹, Vitaliy Averchuk³, Liubomyr Kulyk^{1,3}

¹ *Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*

² *Ukrainian-Polish Heart Center "Lviv", Lviv, Ukraine*

³ *Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine*

Introduction. Aortic dissection is the most common acute aortic pathology. Acute ascending aortic dissection is a life-threatening condition and a surgical emergency which requires prompt visualization of the aortic anatomy.

Presentation of the case. Concurrent aortic dissection and Marfan syndrome (MFS) followed by the aneurysm of the aorta which required supracoronary aortic replacement (2012), Bentall procedure (2014) and urgent open thoracic descending aorta replacement (2017) are described in the case report.

Discussion. Patients with the aortic dissection may have certain underlying conditions, such as MFS, which can predispose to dissection. The aortic pathology is registered in almost 65-100% of the patients with MFS. The prevalence of Type A aortic dissection among the patients with MFS at the age of 60 is approximately 50%. The most common pattern of repair is the proximal ascending aortic repair followed by the descending thoracic aneurysm surgery. The open surgery technique, as well as the aortic dissection or aneurysm repairs, may be safely used in the patients with MFS.

tic dissection among the patients with MFS at the age of 60 is approximately 50%. The most common pattern of repair is the proximal ascending aortic repair followed by the descending thoracic aneurysm surgery. The open surgery technique, as well as the aortic dissection or aneurysm repairs, may be safely used in the patients with MFS.

Conclusion. Anatomical features of the aorta in the patients with MFS are vitally important when carrying out the analysis of the computed tomography images; in particular, the schedule of the computed tomography follow-up for the patients with MFS should be customized to each case.

Keywords: Aortic aneurysm, dissection, computed tomography, aortic repair, type A dissection.

Cite this article as: Pidvalna U, Beshley D, Mateshuk-Vatseba L, Averchuk V, Kulyk L. Anatomy of aortic dissection in the patient with Marfan syndrome who underwent surgery: A case report. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci 2020;59(1):116-124. <https://doi.org/10.25040/ntsh2020.01.12>

УДК 616.132-007.64-089-06:616-018.2-056.7]-091

Анатомія розшарування аорти в оперованій пацієнтки зі синдромом Марфана: опис клінічного випадку

Уляна Підвальна¹, Дмитро Бешлей^{2,3}, Леся Матешук-Вацеба¹, Віталій Аверчук³, Любомир Кулик^{1,3}

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

² Україно-Польський центр серця "Львів", Львів, Україна

³ КНП ЛОР "Львівська обласна клінічна лікарня", Львів, Україна

Вступ. Розшарування аорти є найбільш частою невідкладною патологією аорти. Гостре розшарування аорти типу А (Stanford) є життєво-загрозливим станом та вимагає ургентного хірургічного втручання та детальної візуалізації анатомії аорти.

Опис клінічного випадку. Розшарування аорти у пацієнтки зі синдромом Марфана (СМ), що супроводжувалося аневризмою висхідної аорти, з приводу чого виконано супракоронарне протезування аорти (2012); аневризми кореня аорти, – як наслідок, операція Бентала (2014); ургентне протезування низхідної грудної аорти з приводу розриву аневризми несправжнього каналу даного сегменту аорти (2017).

Дискусія. У пацієнтів зі захворюванням сполучної тканини у шість разів частіше зустрічається розшарування аорти. Зокрема у пацієнтів зі синдромом Марфана патологія аорти діагностується у 65-100% випадків. Частота розшарування аорти типу А (Stanford) серед пацієнтів зі СМ становить близько 50%. Найбільш часті хірургічні втручання: супракоронарне протезування висхідного відділу аорти (методикою «повного кореня»), ремоделювання або реімплантація кореня аорти. Протезування дуги та низхідної грудної аорти – поодинокі випадки. Відкрита хірургія може безпечно застосовуватися у пацієнтів зі СМ як при розшаруванні, так і при справжніх аневризмах аорти.

Висновки. Анатомічні особливості аорти у пацієнтів зі СМ є визначальними при аналізі зображень комп'ютерної томографії для планування стратегії хірургічного втручання. З метою прогнозування ускладнень та динаміки розвитку патології аорти у пацієнтів зі СМ після первинних оперативних втручань рекомендовано планові періодичні контрольні обстеження комп'ютерної томографії.

Ключові слова: аневризма аорти, розшарування аорти типу А, комп'ютерна томографія, протезування аорти.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.12

Для листування:

м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010
Е-пошта: uljaska.p@gmail.com

Стаття надійшла: 17.02.2020

Прийнята до друку: 17.03.2020

Опублікована онлайн: 15.04.2020



© Уляна Підвальна,
Дмитро Бешлей,
Леся Матешук-Вацеба,
Віталій Аверчук,
Любомир Кулик, 2020

ORCID IDs

Uliana Pidvalna

<https://orcid.org/0000-0001-7360-8111>

Dmytro Beshley

<https://orcid.org/0000-0002-4194-517X>

Lesya Mateshuk-Vatseba

<https://orcid.org/0000-0002-3466-5276>

Vitaliy Averchuk

<https://orcid.org/0000-0002-7333-6643>

Liubomyr Kulyk

<https://orcid.org/0000-0002-0394-0677>

Конфлікт інтересів: Автори декларують, що немає конфлікту інтересів.

Особистий внесок авторів:

Концепція – Л.М-В., В.А., Л.К., Д.Б.;

Дизайн – Л.М-В., У.П.;

Збір та обробка даних – В.А., Л.К., Д.Б., У.П.;

Пошук літератури – У.П., Д.Б.;

Написання тексту – У.П., Д.Б.;

Рецензування – Л. М-В., В.А., Л.К., Д.Б.

Фінансування. Автори декларують відсутність фінансування у підготовці даної статті.

Introduction/Background

According to the World Health Organization, more people die annually from cardiovascular diseases (CVDs) than from any other cause. Over the last decades, CVDs have been the number one cause of death globally. Approximately 17.9 million people died from CVDs in 2016, which represents 31% of all global deaths (1). Apart from coronary heart disease and cerebrovascular diseases, which cause heart attacks and strokes, many people suffer from aortic pathology.

Aortic diseases contribute to a wide spectrum of arterial diseases, namely aortic aneurysms (AA), acute aortic syndromes (AAS) including aortic dissection (AD), intramural haematoma (IMH), penetrating atherosclerotic ulcer (PAU) and traumatic aortic injury (TAI), pseudoaneurysm, aortic rupture, atherosclerotic and inflammatory affections; genetic diseases and congenital abnormalities (2).

Aortic dissection is defined by the initial tear of the tunica intima with an entry of the luminal blood into the wall that results in the formation of the false lumen partitioned from the true lumen by the intimal flap (3). The incidence of acute aortic syndromes in the general population ranges from 4 to 6 cases per 100 000 inhabitants a year but increases up to 30 or more in the people older than 65 years of age (4). In around 80% of cases, AD symptoms include an acute onset of chest pain that radiates to the back prompting the patient to seek medical care (5). Without the treatment, the lethality rate is 1-2% per hour after the sudden onset of the symptoms; the expected 90-day mortality rate ranges from 70% to 90% if the surgical therapy is not performed (6). Undoubtedly, timely diagnosis is crucial to allow prompt surgical management (7). According to the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD), the postoperative mortality rate has not gone down. Despite permanent improvements in the imaging techniques, medical management, the early mortality rate in the patients with Type A acute AD repair ranging from 17% to 26% (8).

Undoubtedly, timely diagnosis is crucial to allow prompt surgical management (7). According to the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD), the postoperative mortality rate has not gone down. Despite permanent improvements

in the imaging techniques, medical management, the early mortality rate in the patients with Type A acute AD repair ranging from 17% to 26% (8).

In order to study the aortic disease, it is essential to understand the anatomy of the aorta. To be able to manage the disease, it is of the utmost importance to choose the right diagnostic methods to assess the problem and find the best approach to deal with it.

Key Clinical Message. Marfan Syndrome may cause aortic pathology. We experienced a case of an acute Type A dissection in a patient with a Marfan Syndrome. Contrast-enhanced computed tomography revealed an acute Type A dissection. The patient successfully underwent supracoronary aortic replacement. Hereditary connective tissue disorder provoked further aortic root aneurysm (treated by Bentall procedure) and dissection of the descending thoracic aorta (urgent open thoracic descending aorta replacement).

Anatomy of aorta

The gross anatomy of the aorta is divided into segments: 1 – the aortic root; 2 – the sinotubular junction (STJ); 3 – the ascending aorta; 4 – the aortic arch; 5 – the descending (thoracic) aorta and 6 – the abdominal aorta. Depending on the segment, the approach to diagnostic procedures has to be different. Computed tomography (CT) reconstruction of a normal aorta has a different segmentation, which is as follows: segment I – the aortic root; segment II – the tubular ascending aorta (subdivided into IIa (STJ to the pulmonary artery level) and IIb (from the pulmonary artery level to the brachiocephalic artery)); segment III – the aortic arch; segment IV – the descending thoracic aorta (subdivided into IVa (from the left subclavian artery to the level of the pulmonary artery) and IVb (from the level of the pulmonary artery to the diaphragm)); and segment V – the abdominal aorta (subdivided into Va (the upper abdominal aorta from the diaphragm to the renal arteries) and Vb (from the renal arteries to the iliac bifurcation)) (9) (Fig. 1).

Visualization of the aortic arch and its branches helps to identify the extent of the dissection of the aorta as well as assess whether the brachiocephalic artery, the left common carotid artery and the left subclavian artery are affected by the pathological process. The information concerning the severity of the ca-

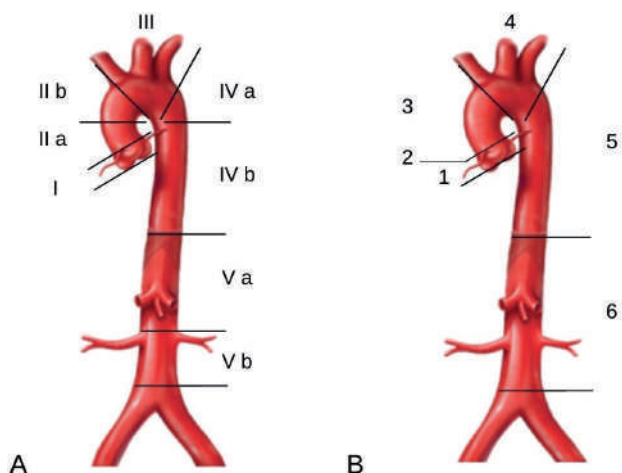


Figure 1. Schematic visualization of the aorta. A, Segmental division of the aorta (describing CT scan). B, Segmental division of the aorta (anatomical). Drawn by Uliana Pidvalna

rotid artery stenosis, condition of the subclavian artery (as a possible site of cannulation) is helpful for the diagnosis, monitoring and decision-making during the aortic surgery (10).

Case presentation

Stage 1. A 35-year-old woman with Marfan syndrome (MFS) was brought to the cardiac surgery department of the Lviv Regional Clinical Hospital being diagnosed with Acute Aortic Syndrome (2012). Clinical diagnosis of MFS was made based on the Ghent nosology. According to it, the clinical picture: ectopia lentis (consulted by an ophthalmologist) and family history (MFS was diagnosed in patient's father; diagnosed by a genetic counsellor) are sufficient for a diagnosis of MFS.

Diagnostic algorithm for the acute thoracic pain included *contrast-enhanced computed tomography (CECT)*, which showed Type A AD with the intimal tear in the ascending aorta, patency true and false lumens (Fig. 2). The dissection involved the entire aorta till the aorta bifurcation. Thoracic aortic dimensions according to CECT: aortic root: 33 mm; sinus of Valsalva: 39 mm; STJ: 40 mm; tricuspid aortic valve (TAV); aortic regurgitation: trivial. The celiac trunk, as well as the mesenteric and renal arteries, originated from the true lumen of the aorta. Hemodynamically unstable: tamponade, in cardiogenic shock, without signs of visceral ischemia. The patient underwent emergency surgery with a supra-coronary replacement of the ascending aorta (SCAR) with the resuspension of the aortic valve (Deep Hypothermic Circulatory Arrest with Selective antegrade cerebral perfusion (DHCA + SACP)).

The process of the recovery was uneventful, and the patient was discharged in good condition nine days after the surgery had been carried out. Thoracic and abdominal CECT routinely performed for the post-operative control showed uncomplicated ascending aortic graft, residual dissection from distal anastomosis, which extended to the bifurcation. The patient was informed about the regular CT follow-up.

Stage 2. In 2 years (2014) the same woman (37-year-old) with MFS was brought to the cardiac surgery department of the Lviv Regional Clinical Hospital with the following symptoms: fatigue and weakness, shortness of breath, swollen ankles and feet, heart murmur, etc.

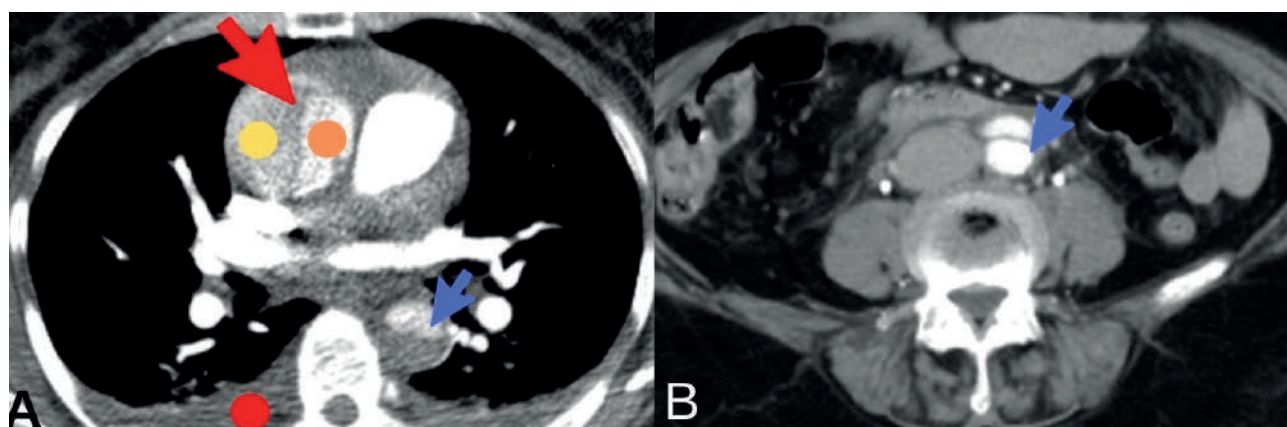


Figure 2. A, Axial CT images show the initial intimal tear in the ascending aorta (red arrow) and reentry in the descending thoracic aorta (blue arrow) as well as pleural fluid (red circles). The intimal flap, true (orange circle) and false lumen (yellow circle). B, The dissection flap extending into the aorta bifurcation (blue arrow). CECT images

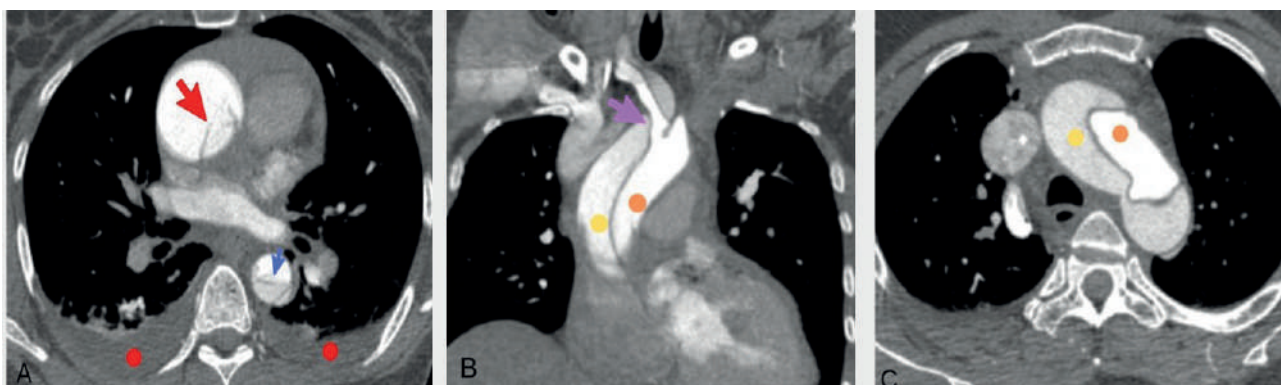


Figure 3. A, Axial CT image shows the initial intimal tear in the ascending aorta (red arrow) and reentry in the descending thoracic aorta (blue arrow) as well as pleural fluid (red circles). B, The coronal reformatted image from the same patient shows the dissection flap extending into the innominate artery (purple arrow). B, C, The intimal flap, true (orange circle) and false lumen (yellow circle). CECT images

Clinical data: aortic root aneurysm; diameter of sinuses of Valsalva 68x85 mm (Fig. 3); severe aortic valve regurgitation; NYHA III. Diagnosis – Chronic Type A AD with MFS, condition after SCAR. Surgical Decision: REDO: Bentall procedure (graft replacement of the aortic valve, the aortic root and the ascending aorta with re-implantation of the coronary arteries into the graft). The patient was released from the hospital without any major complications.

Stage 3. In 3 years (2017) after developing sudden severe chest pain, shortness of breath and diaphoresis the same woman (40-year-

old) with MFS was brought to the emergency department. A rupture of the dissected aorta was suspected, and the chest and abdomen CECT was obtained. The patient was diagnosed with the rupture of the false lumen of the descending thoracic aorta; paraesophageal hematoma; hemomediastinum (superior mediastinum); massive right hemothorax was established by CT imaging (Fig. 4, Fig. 5). The patient underwent surgery immediately. Surgical Decision: REDO: urgent open thoracic descending aorta replacement. During operation: chronic DAA of the thoracic aorta with diameter 80mm in IVa segment and roughly

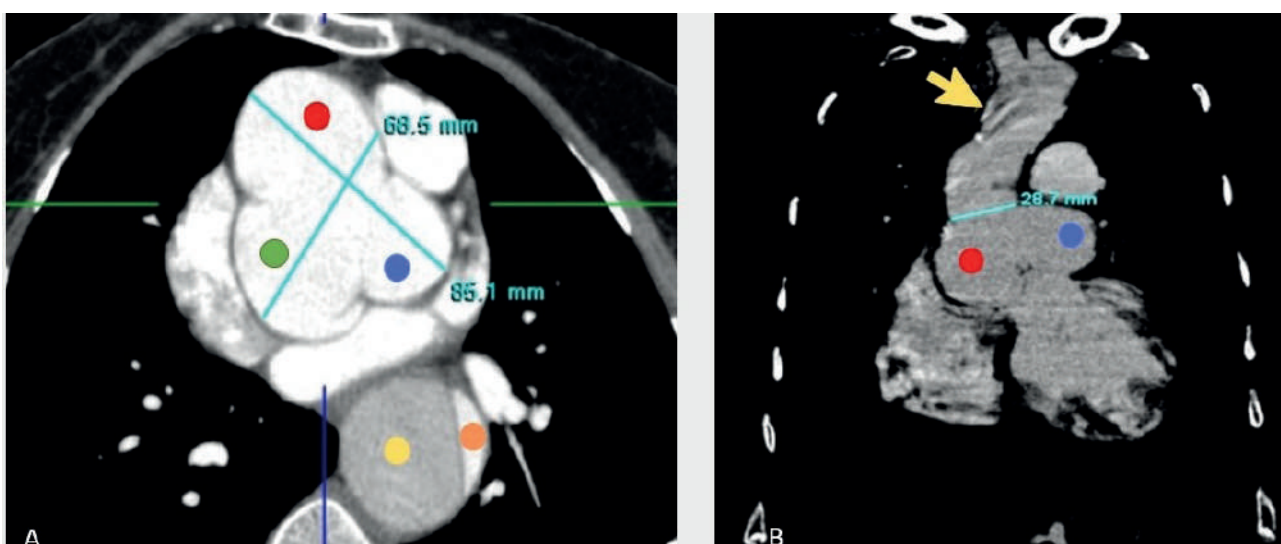


Figure 4. A, B, The patient with Marfan syndrome and chronic Type A AAD. CT-scans after SCAR and resuspension of AV (DHCA + SACP). Sinus Valsalva aneurysm: right coronary sinus (red circle), left coronary sinus (blue circle), noncoronary sinus (green circle). A, The intimal flap, true (orange circle) and false lumen (yellow circle). CECT image. B, The coronal reformatted image. The Dacron aortic prosthesis 28 mm in diameter (yellow arrow)

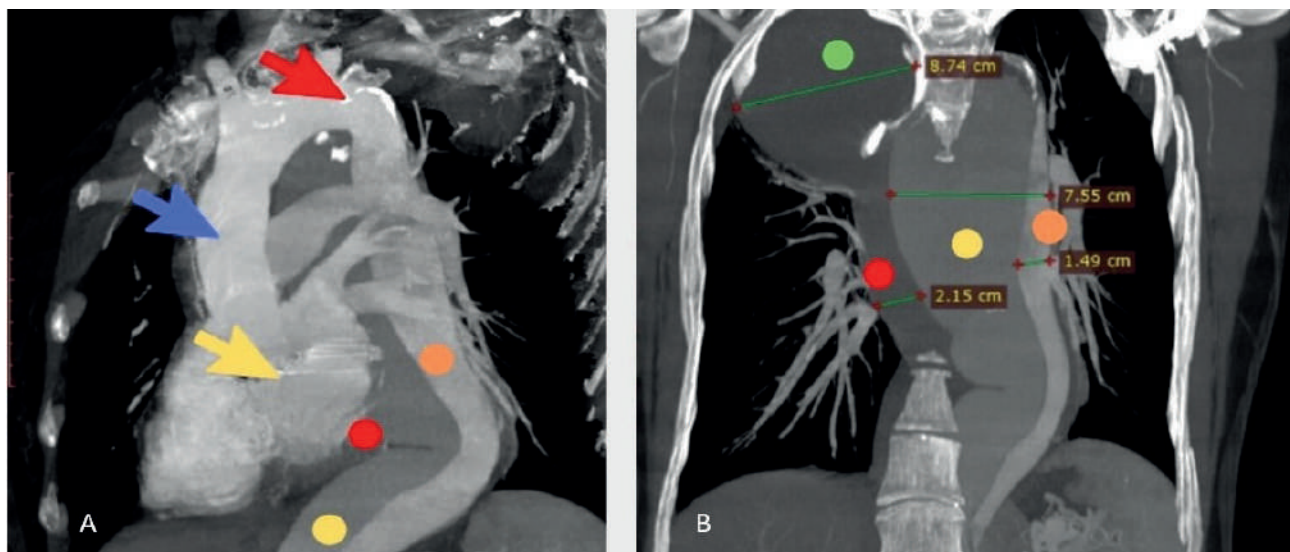


Figure 5. A, B, The patient with MFS and chronic Type A AD. CT-scans after REDO: Bentall procedure. Aortic dissection, true (orange circle) and false lumen (yellow circle) with hematoma in posterior mediastinum (red circle) and upper posterior mediastinum (green circle). A, The mechanical aortic valve prosthesis 23 mm (yellow arrow), the Dacron aortic prosthesis 28 mm in diameter (blue arrow), the calcified proximal part of the descending aorta (red arrow)

40mm in Va segment. Proximal anastomosis: the proximal part of the descending aorta and the Dacron aortic prosthesis 28mm; distal anastomosis – the full root technique: the distal thoracic aorta (Th7-Th8 level) and the Dacron aortic prosthesis 28mm.

The patient showed postoperative pelvic ischemia (caused by spinal ischemia) and lower extremity disorders, which were managed by continuous conservative treatment. Other-

wise, the patient recovered well and was discharged after the operation with the follow-up at the outpatient clinic (Fig. 6).

Histological examinations of the operating material were performed after each stage of surgical procedure. Morphological changes of media were characterized by severe restructuring and deep irreversible changes in all components. The typical pathomorphological signs of MFS were detected: cystic medial necrosis, degra-

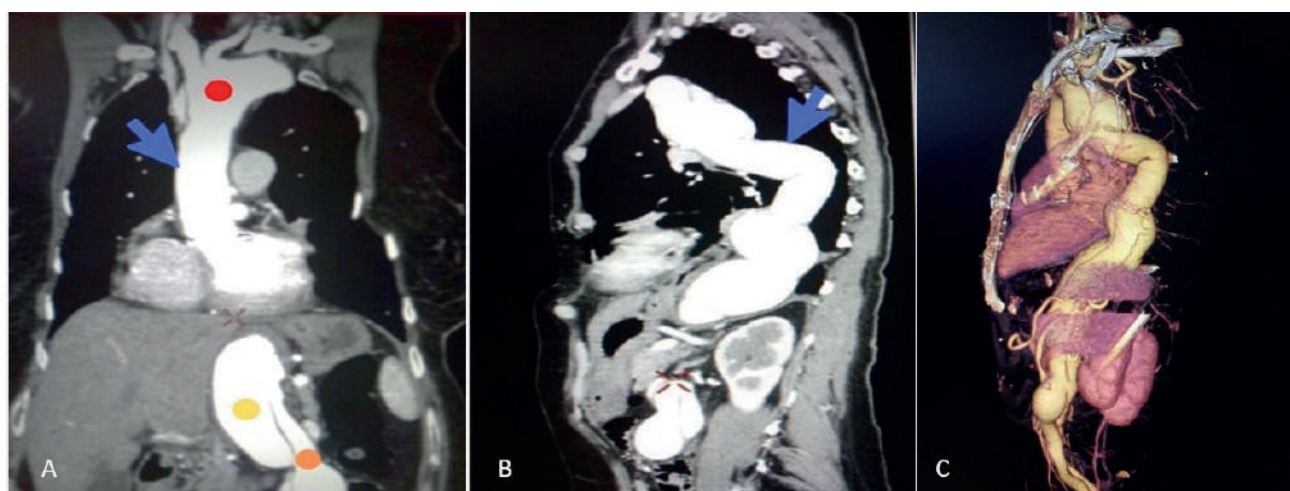


Figure 6. A, B, The patient with MFS and chronic Type A AD. CT-scans after urgent open thoracic descending aorta replacement. The Dacron aortic prosthesis 28 mm in diameter (blue arrow). Non-touch patient's aortic arch (red circle), both patency true and false lumens (orange / yellow circles). CECT image. C, 3-D reconstruction of the aorta after three stages

dation and destruction of elastic layer, degenerative changes in smooth muscle cells, focal accumulation of mucoid substances.

Discussion

Aortic dissection is the most common acute aortic pathology (11). The last report of the Global Burden Disease 2010 project demonstrated that the overall global death rate from AA and AD increased from 2.49 per 100 000 to 2.78 per 100 000 inhabitants between 1990 and 2010, with higher rates for men (12). Acute ascending aortic dissection is a life-threatening condition and a surgical emergency that requires prompt diagnosis and treatment (13); if left untreated, the lethality rate is 1-2% per hour after the sudden onset of the symptoms. Without surgical therapy, the expected 90-day mortality rate ranges from 70% to 90% (6). 60% of all the thoracic aortic aneurysms involve the aortic root, the ascending aorta, or both; there is a cumulative yearly risk of rupture or dissection of up to 6.9% per year with the maximal diameter being bigger than 60 mm (7). According to the IRAD, Type A dissections, if left untreated, kill 33% of the patients within the first 24 hours, 50% within 48 hours and 75% within two weeks.

The symptoms of AAD are widely described, and despite the recent advances in diagnostic methods, misdiagnosis occurs in 25 – 50% of patients during the initial evaluation with the symptoms mimicking those of the acute myocardial infarction and other cardiovascular disorders (14). As a result, the time is lost, which, in turn, provokes hemodynamic instability, hemorrhagic pleural and pericardial effusions. The factors mentioned above increase hemorrhagic postoperative complications and reinforce the trend toward increased mortality (14). It can be the reason for a high postoperative mortality rate as reported by the IRAD.

Acute AD can develop into a chronic phase 90 days after the onset of the symptoms (2). Some authors describe chronic dissection as being safer and having a better prognosis as compared to the acute one. Chronic AD can either be uncomplicated, with a stable disease course or complicated by progressive aneurysmal degeneration, chronic visceral or limb malperfusion as well as persisting or recurrent pain or even rupture (5).

In the presented case, aneurysmal degeneration was the complication of chronic AD, which resulted in the patient being taken to the hospital for the second time with REDO (second stage). Uneventful recovery and the discharge from hospital in good condition could have been the final stage, but the additional problem arose, i.e. the genetic disorders. Marfan, Ehlers-Danlos, Loeys-Dietz and Turner syndrome, or bicuspid aortic valve, are conditions associated with an increased risk for aortic dissection (15).

The woman in question had a family history of MFS, which resulted in the development of the disorders in connective tissue (2). In this case, two criteria: ectopia lentis (dislocation of the natural crystalline lens) and family history are sufficient for a diagnosis of MFS according to the Ghent Nosology. Without family history, the ectopia lentis and aortic root aneurysm are also enough to set the diagnosis of MFS. Very often, the history of hereditary connective tissue disorders in patients is unknown, which require further investigation.

Hereditary connective tissue disorders generally have common pathomechanism. It includes abnormal extracellular matrix assembly and homeostasis, increasing TGF- β signalling, and disruption of the vascular smooth muscle cell contractile apparatus (16). Despite the similar pathomechanism, each syndrome has specific clinical manifestation, gene coding and histological peculiarities of the vascular wall. Keep in mind that appropriate genetic testing should be performed to set the right diagnosis (TDFBR1/2, TGFB2, TGFB3, SMAD3, COL3A1, collagen biochemistry, etc.). However, up to date, several risk genes are still unknown (16), some testing is not broadly available, and a given mutation may be either silent (17).

From 6% to 8% of the patients with Type A acute AD has MFS, i.e. a hereditary disorder with the defect of the fibrillin 1 (FBN 1) gene. The aortic pathology is registered in almost 65-100% of the patients with MFS. The prevalence of Type A dissection among the patients with MFS at the age of 60 is approximately 50%. Owing to the CT follow-up, the patient was diagnosed with the rupture of the false lumen of the descending thoracic aorta, paraesophageal hematoma, hemomediastinum (superior mediastinum); massive right

hemothorax was established by CT imaging. The given conditions required urgent surgical decision to be made in order to save the patient's life. After analyzing the anatomy of the aorta, the surgical decision was REDO: urgent open thoracic descending aorta replacement.

There are several diagnostic tools to assess the aorta that are mainly based on imaging techniques. CECT plays the central role in the diagnosis, risk stratification and management of the aortic diseases (according to the European Society of Cardiology Guidelines (2014) (2).

There is a comprehensive list of questions concerning the anatomy of aortic dissection which must be answered. The key to successful treatment is a visualization of the aortic pathology. Firstly, information must be collected. It has to fulfil preoperative requirements for the surgical intervention: initial intimal tear; aortic diameter; entry and reentry sites; patency of the false lumen; hemopericardium / tamponade?; aortic branch and coronary ostia involvement; aortic valve competency; blood extravasation in the surrounding spaces.

Visualization of the aortic arch and its branches helps to identify the extent of the dissection of the aorta as well as assess whether the brachiocephalic artery, the left common carotid artery and the left subclavian artery are affected by the pathological process. The information regarding the severity of the carotid artery stenosis, condition of the subclavian artery (as a possible site of cannulation) is helpful for the diagnosis, monitoring and decision-making during the aortic surgery (10), especially in cannulation site.

Besides modern visualization techniques, MFS has a morphological basis, and histological examination could reveal the depth and severi-

ty of connective tissue disorders. Pathological changes in elastic fiber structure and destabilizing the interaction between vascular cells and matrix scaffold are described while fibrillin-1 mutation. Recent studies describe the importance of biomarkers of inflammation, and/or thrombus formation and related cytokines for acute aortic pathology, especially for AAD. There is a list of potential biomarkers of AAS: smooth muscle myosin heavy chain (SM-MHC), BB isotype of creatine kinase (CK-BB), calponin, soluble elastin fragments (sELAF), matrix metalloproteinases (MMPs), circulating transforming growth factor (TGF) β , D-dimer, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) Interleukin-6 (IL-6) (18).

Study limitations: absence of genetic testing and specific blood test markers (SM-MHC; CK-BB; calponin; sELAF, MMPs, TGF β , GM-CSF, IL-6).

In conclusion, anatomical features of the aorta in the patient with MFS as well as stages of the development of the aortic aneurysm till the dissection of the false lumen are described in the case report. The analysis shows that patients after the first stage surgery of acute AD should be examined with CT scan at least once a year. In case the scan verifies that the standard dimensions of the aorta are exceeded, or the true or false lumens are dilated, the patients must undergo surgery. The most common pattern of repair is the proximal ascending aortic repair which is followed by the descending thoracic aneurysm surgery.

The case-report provides the description of the concurrent aortic dissection and MFS followed by the aneurysm of the aorta, which required SCAR (2012), Bentall procedure (2014) and urgent open thoracic descending aorta replacement (2017).

Footnotes

The article is associated with the abstract presented by the authors at the European Congress of Radiology (Vienna, 11-15 March 2020).

Ethics Committee Approval: Bioethics Commission of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, protocol № 4 23 April, 2018.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the patient who participated in the study.

References

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases. 17 May 2017. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Accessed on 15 January 2020.
2. Task A, Erbel R, Germany C, Aboyans V, France C, France CB, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;(35):2873–926.
3. Loewe C. Acute Aortic Syndromes. In: Multislice CT. Springer International Publishing AG; 2019:825–53.
4. Gawinecka J, Schönrrath F, von Eckardstein A. Acute aortic dissection: pathogenesis, risk factors and diagnosis. *Swiss Med Wkly*. 2017;147(August):w14489.
5. Yusuf Beebeejaun M, Malec A, Gupta R, Alkhawam H. Conservative management of chronic aortic dissection with underlying aortic aneurysm. *Heart Int*. 2013 Mar 15;8(1):e4.
6. Gionis MN, Kaimasidis G, Tavlas E et al. Medical management of acute Type A aortic dissection in association with early open repair of acute limb ischemia may prevent aortic surgery. *Am J Case Rep*. 2013;14:52–7.
7. Freeman LA, Young PM, Foley TA, Williamson EE, Bruce CJ, Greason KL. CT and MRI assessment of the aortic root and ascending aorta. *Am J Roentgenol*. 2013;200(6):581–92.
8. Berretta P, Patel HJ, Gleason TG et al. IRAD experience on surgical Type A acute dissection patients: results and predictors of mortality. *Ann Cardiothorac Surg*. 2016;5(4):346–51.
9. Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, Arai A, Asch FM, Badano LP, et al. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: From the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(2):119–82.
10. Patil TA, Ambli SK. Transesophageal Echocardiography Evaluation of the Aortic Arch Branches. *Ann Card Anaesth*. 2018;21(4):53–6.
11. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). 2000;283(7).
12. Wang S-W, Huang Y-B, Huang J-W, Chiu C-C, Lai W-T, Chen C-Y. Epidemiology, Clinical Features, and Prescribing Patterns of Aortic Aneurysm in Asian Population From 2005 to 2011. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(41):e1716.
13. Elsayed RS, Cohen RG, Fleischman F, Bowdish ME. Acute Type A Aortic Dissection. *Cardiol Clin*. 2017;35:90033.
14. Kim HJ, Lee HK, Cho B. A case of acute aortic dissection presenting with chest pain relieved by sublingual nitroglycerin. *Korean J Fam Med*. 2013;34(6):429–33.
15. Silvestri V, Mazzesi G, Mele R. Postpartum aortic dissection. A case report and review of literature. *Int J Surg Case Rep*. 2019;56:101–6.
16. Renner S, Schüler H, Alawi M, Kolbe V, Rybczynski M, Woitschach R, et al. Next-generation sequencing of 32 genes associated with hereditary aortopathies and related disorders of connective tissue in a cohort of 199 patients. *Genet Med*. 2019;21(8):1832–41.
17. Goyal A, Keramati AR, Czarny MJ, Resar JR, Mani A. The Genetics of Aortopathies in Clinical Cardiology. *Clin Med Insights Cardiol*. 2017;11:1–11.
18. Suzuki T, Sawaki D. Biomarkers of Acute Aortic Syndrome. In: Stanger O., Pepper J., Svensson L. (eds). *Surgical Management of Aortic Pathology*. Springer, Vienna; 2019:233–41.

УДК 61:821.161.2](092)(477.83)

ЮРІЙ ЛИПА – ЛІКАР І ГРОМАДЯНИН (До 120-річчя від дня народження)

Олександр Кіцера

*Львівський національний медичний університет імені
Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна*

Юрій Липа, народжений 5 травня 1900 року в Одесі (за іншим варіантом – в Старих Санжарах на Полтавщині) - юнаком бере участь у визвольній боротьбі українського народу в Гайдамацькій дивізії, згодом - в курені Морської піхоти Збройних сил УНР. Вивчає медицину в Познанському університеті (1922 - 1929), водночас веде громадсько-політичну роботу серед студентів – Українців в організованому ним таємному товаристві - корпорації «Чорноморе» з метою готувати кадри для майбутньої Української Держави. Виступає, як речник європейської інтеграції України та її релігійної єдності. Автор поетичних збірок «Світлість», «Суворість», та інших, роману «Козаки в Московії» (1934), збірки новел «Нотатник».

Тверда віра у високе призначення України, її міцні традиції, духовні сили, європейська орієнтація, боротьба з провінційністю, малоросійським шароварництвом і сльозливою ліричністю – основні гасла і принципи, за якими творив Юрій Липа і його однодумці. Духом боротьби за українську ідею проіннята, з'являється друга збірка поезій Юрія Івановича з такою характерною назвою – «Суворість» (1931). Юрій Липа - автор численних політично-історіософських праць »Українська доба», «Українська раса», та трилогії: «Призначення України» (1938), «Чорноморська доктрина» (1940) та «Розподіл Росії» (1941), в яких викладає донині актуальні принципи та напрямки української геополітики. Він - півтворець еміграційного Українського Чорноморського Інституту в Варшаві – наукової установи для вивчення політичних та економічних проблем, що постануть перед Україною після здобуття незалежності.

Перебуваючи в еміграції досконало вивчив фітотерапію, опублікував низку статей та підручників з фітотерапії, низка його праць цитується в польських працях донині.

1943 року переїхав до Яворова поблизу Львова, де працював лікарем та готував санітарні кадри для Української Повстанської Армії, надавав допомогу воякам цієї армії, як курінний лікар (полковник). Підступно заарештований та по-варварськи замордований сов'єтськими спецслужбами 20 серпня 1944 року.

В пропонованій публікації висвітлено історію вшанування пам'яті Юрія Липи львівськими медиками, його діяльність, як лікаря-фітотерапевта та його співпрацю з митрополитом Андреем Шептицьким.

Ключові слова: визвольна боротьба, поезія, історична романістика, фітотерапія, історіософія, церковна єдність.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.10

Для листування:
Вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010,
E-пошта: ookitsera@gmail.com

Стаття надійшла: 10.03.2020

Прийнята до друку: 22.03.2020

Опублікована онлайн: 15.04.2020



© Олександр Кіцера,
2020

ORCID ID

Aleksander Kitsera
<https://orcid.org/0000-0002-4457-6410>

Конфлікт інтересів: Автор декларує, що немає конфлікту інтересів.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.10

For correspondence:

Pekarska st, 69, Lviv, Ukraine, 79010
E-пошта: ookitsera@gmail.com

Received: Mar, 10, 2020

Accepted: Mar, 22, 2020

Published online: Apr, 15, 2020



© Oleksandr Kitsera,
2020

ORCID ID

Oleksandr Kitsera
<https://orcid.org/0000-0002-4457-6410>

Disclosures. Author state that there is no conflict of interest.

UDC 61:821.161.2](092)(477.83)

Yuriy Lypa as a Doctor and Citizen (Dedicated to 120th Anniversary)

Aleksander Kitsera

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Yuriy Lypa was born on May 5, 1900, in Odesa (some sources say he was born in Stari Sanzhary in Poltava Region). As a young man, he was involved in the liberation struggle of the Ukrainian people as part of the Haidamatsky Division, and later - in the Marine Corps of the UPR Armed Forces. He studied medicine at the University of Poznan (1922 - 1929)

and was simultaneously engaged in social and political work among Ukrainian students in the secret society organized by him - the Black Sea corporation. He acted as a spokesperson for the European integration of Ukraine and its religious unity. He is the author of poetic collections *Svitlist (Brightness)*, *Suvorist (Severity)*, and others, the novel *Kozaky v Moskovii (Cossacks in Moscovia)* (1934), collections of stories *Notatnyk (Notebook)*.

The great belief in the supreme idea of Ukraine, its traditions, spiritual strength, orientation towards Europe, work on his style, struggle against provincialism, degrading of so-called *Little Russia* and tearful lyricism are basic slogans and principles that laid the foundation of Yuriy Lypa's creativity. Interspersed with these ideas, overflowing with the spirit of struggle for Ukraine, in 1931, the author created the second collection of poems with a characteristic name - *Suvorist*. Yuriy Lypa is the author of numerous political and historical works called *Pryznachennia Ukrainy (Destination of Ukraine, 1938)*, *Chornomorska Doktryna (Black Sea Doctrine, 1940)*, and *Rozpodil Rosii (The Division of Russia, 1941)*, which outline the current principles and directions of Ukrainian geopolitics. He was a co-creator of the Ukrainian Black Sea Emigration Institute in Warsaw, the scientific institution researching political and economic problems that Ukraine has been facing since its independence.

While in emigration, he thoroughly studied phytotherapy, published a number of articles and textbooks on phytotherapy, several of his works are being cited in Polish publications to this day.

In 1943, he moved to Yavoriv near Lviv, where he worked as a doctor and trained sanitary personnel for the Ukrainian Insurgent Army, assisting soldiers of the army as a battalion doctor (colonel). He was treacherously arrested and savagely murdered by Soviet special forces on August 20, 1944.

This publication covers the history of honouring the memory of Yuri Lypa by Lviv physicians, his activities as a phytotherapist, and his collaboration with Metropolitan Andrey Sheptytsky.

Keywords: Liberation struggle, poetry, historical novel, phytotherapy, historiosophy, church unity.

Cite this article as: Kitsera O. Yuriy Lypa is a doctor and a citizen (to the 120th birthday). Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci 2020;59(1):125-136. <https://doi.org/10.25040/ntsh2020.01.10>

ДО ІСТОРІЇ ВШАНУВАННЯ ПАМ'ЯТІ ЮРІЯ ЛИПИ

Цьогорічний подвійний ювілей Батька та Сина Липів проходить в умовах значних комунікаційних обмежень, спричинених пандемією коронавірусної пневмонії. З огляду на це, проведення громадських заходів та зібрань буде вочевидь неможливим. А цей ювілей особливий – минає 155 років від дня народження Івана Липи члена українського уряду, міністра, лікаря, письменника, засновника Товариства Тарасівців, борця за українську автокефальну церкву. Його могила зовсім поруч – на Винниківському цвинтарі під Львовом. Та й могила Юрія Липи – письменника, поета й драматурга, історіософа, політолога, військового медика – не так далеко: у Буневі на Яворівщині. А проте ці визначні постаті української культури були замовчувані до кінця 80-х-початку 90-х років минулого століття (рис. 1). Особисто я вперше познайомився з творами Юрія Липи і його біографією, перебуваючи серед української діаспори США 1991 року. Незабаром вдалося познайомитися з дослідниками життєвого шляху Юрія Липи Петром та Юлією Кіндратовича і з його донькою Мартою Гуменецькою – Липою. Власне пані Марта була першим читачем і рецензентом моєї повісті «Ясна зброя Юрія Липи».

1990-х років та на початку 2000-х відбулася низка урочистостей, присвячених пам'яті цих визначних Українців.

Особливо запам'яталося заснування клубу Юрія Липи 13 грудня 1991 року, патронкою якого стала вже згадана пані Марта, а також Урочиста Академія, проведена під егідою Українського Лікарського Товариства у Львові та Львівського державного медичного університету імені Данила Галицького 15 травня 2000 року за участю Марти Гуменецької-Липи та артистів Львівського драматичного театру (рис. 2) імені Марії Заньковецької.

Клуб Юрія Липи планувався як дискусійний клуб з історіософським та політологічним ухилом, його метою поставлено також плекання українських національних традицій та професійної мови медиків (рис. 3, 4).



Рисунок 1. Установча зустріч членів-засновників клубу Юрія Липи, доповідає автор статті, поруч – студентки – члени ансамблю «Берегиня» під орудою доцента Остапа Яворського. Ліворуч – професор Михайло Нетлюх, праворуч – Марта Гуменецька-Липа. 13 грудня 1991 року



Рисунок 2. Марта Юріївна Гуменецька-Липа

ЮРІЙ ЛИПА-ЛІКАР

Від часу оприлюднення нашої першої статті на цю тему [1] минуло чверть століття. За цей час, як в українських, так і в польських джерелах інформації з'явилася низка публікацій, які характеризують Юрія Липу, як лікаря, зокрема – опертих на спогадах сучасників [2]. І, усе ж таки, наявні матеріали вкрай недостатні для того, щоби повновартісно висвітлити його лікарську діяльність. Непоправною втратою для історії української медицини є великий яворівський архів Юрія Липи, який міг би пролити яскравіше світло на його лікарську діяльність.



Рисунок 3. Установча зустріч членів-засновників клубу Юрія Липи Слово має народний артист України Святослав Максимчук 1991 рік



Рисунок 4. Члени Головної Управи УЛТ у Львові біля криниці, з якої черпав воду Юрій Липа. Червень 1996 року

Український народ завжди був багатий талановитими особистостями з енциклопедичними знаннями, які у своїй державі могли б стати провідними науковцями, гордістю академічної науки (рис. 5,6). Проте, за умов перманентної окупації України чужинцями, ці особистості або фізично, чи морально знищувались, або ж асимілювалися чужинецькими культурами. Юрія Липу також не минула ця спокуса. Але - про все за порядком.

Родинна традиція...Батько, Іван Липа, лікар, міністр віросповідань та здоров'я, засновник благодійної опіки над інтернованими «Блакитний хрест» не зміг фінансувати навчання сина в університеті. Стипендію Юрієві надали Товариство допомоги емігрантам з Великої України та Українське Лікарське Товариство [3]. Він успішно вчиться в Познаньському Університеті на медичному факультеті (1922-1928). Ще в часі навчання Юрій Липа зацікавився фітотерапією. Цьому, якоюсь мірою, посприяв випадок, а саме успішне лікування рослинними препаратами шлунково-кишкової недуги господаря його студентської квартири [3]. По закінченні Університету він спеціалізується з внутрішніх хвороб у Данцігу та Варшаві [4]. У Варшаві Юрій закінчив також дворічну школу санітарних підхорунжих

(1930-1931). До отримання військово-медичної освіти він неодноразово заохочував українських лікарів, передбачаючи потребу України у військових лікарях [4].

По закінченні курсу навчання здібного до наукової праці молодого лікаря залишають асистентом Варшавської університетської клініки внутрішніх хвороб [5], якийсь час доктор Юрій Липа працює лікарем дипломатичного корпусу. Він знайомиться з англійською журналісткою шляхетного походження [4,6], яка, в свою чергу, впроваджує його в дипломатичні кола. Тобто перед Юрієм відкривається шлях до наукової, а, можливо, до політичної кар'єри. Для цього десь-колись довелось би поступитися принципами, піти на компроміс. Юрій, проте, на це не здатен.

По декількох роках праці в університеті, як відзначення за непересічні успіхи в науковій праці, Юрієві надають урядову стипендію для поглиблення своїх знань в британських університетських клініках. Лондонське стажування Юрія Липи перекреслює інцидент в польському консульстві, коли він, добірною англійською мовою, дає гідну відсіч доповідачеві - польському шовіністові полковни-

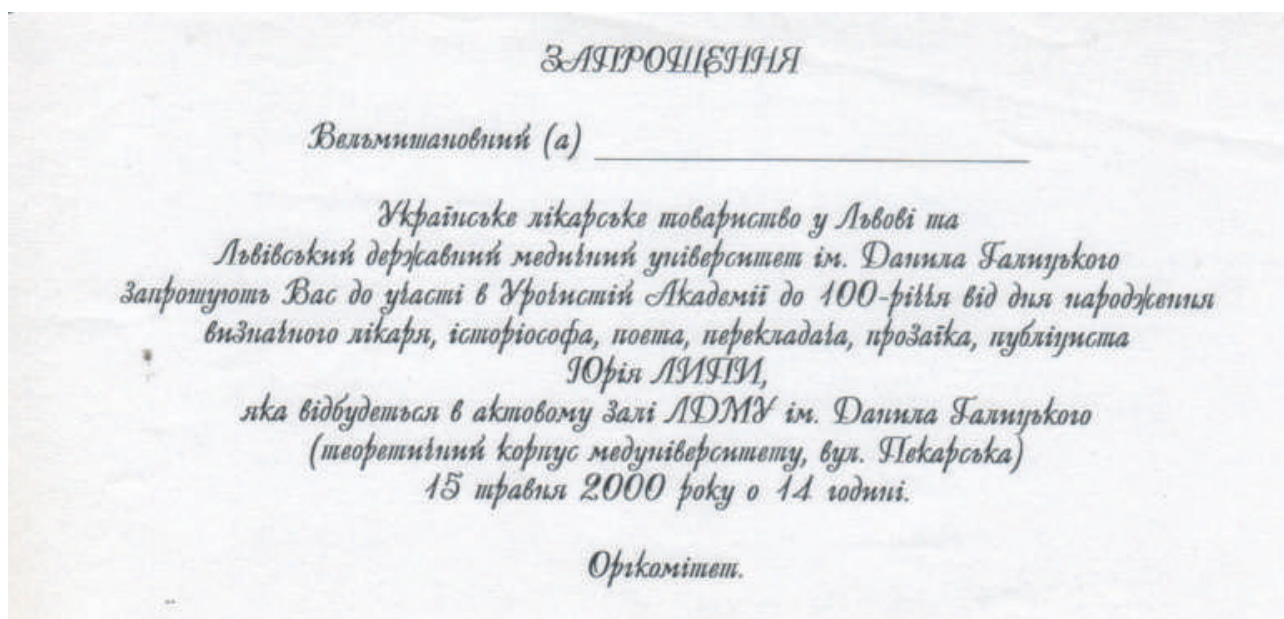


Рисунок 5. Урочиста Академія до 100-річчя від дня народження Юрія Липи та запрошення на цей захід

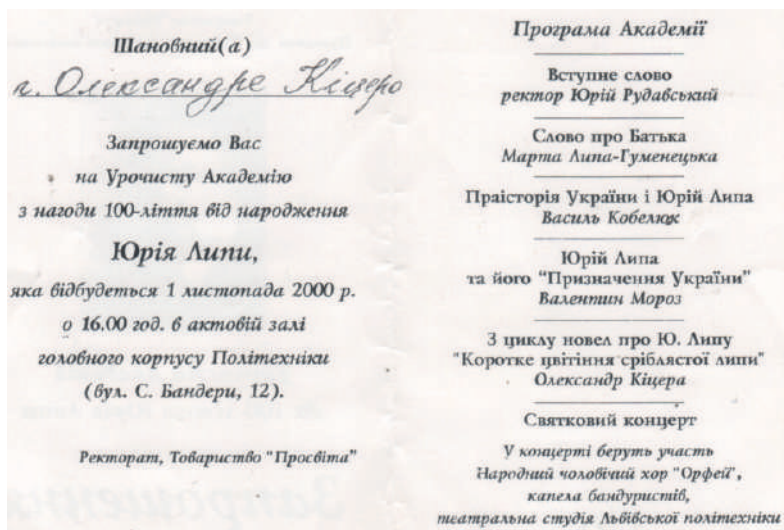


Рисунок 6. Графіка мистця Володимира Буглака до 100-річчя від дня народження Юрія Липи

кові Северському, обстоюючи права українців в Польщі [5]. Місце асистента в Варшавській клініці Юрій, звичайно, теж втратив, тож довелося влаштуватися лікарем «Каси Хворих» [2]. Тут йому доводиться лікувати людей з невеликими статками, робітників, безробітних, що спонукає його шукати недорогі і, водночас, ефективні методи лікування, передусім - рослинними препаратами [2]. Того часу відомим в Польщі фахівцем з фітотерапії був ректор Віленського університету і декан лікарського факультету професор Ян Мушинський. До нього і звернувся на початку 1930 років Юрій Липа з проханням прийняти його на стажування з фітотерапії. Ректор двічі чи тричі відмовляв йому, правдоподібно через його «гайдамацьке» прізвище, але, врешті, «змінив гнів на милість» [4]. Згодом відносини поміж професором і молодим лікарем настільки покращали, що Ян Мушинський прийняв його своїм асистентом, доручив йому опіку над ботанічним городом лікувальних рослин і, навіть, написав передне слово до підручника Юрія Липи «Фітотерапія» (1933) [3,7] .

До речі, саме Юрій Липа 1930х років вперше впровадив до польської термінології термін «phytoterapia», який вживається донині, поруч з полонізованим терміном «ziołolecznictwo» [8].

Варшава, вул. Вспульна,66, пом.14. Така адреса приватного кабінету Юрія Липи на рецептурному бланкові тих часів. О. Ікарєнко згадує, що це був елегантно обставлений кабінет лікаря внутрішніх хвороб, який користувався популярністю серед варшав'ян різних суспільних прошарків, як «...всім у Варшаві відомий, один з найкращих.» [9]. Остап Тарнавський також окреслює варшавську лікарську практику Юрія Липи, як «дуже успішну» [10]. Попри свою популярність в колах варшавської інтелігенції, він ніколи не відмовляв надати допомогу людині будь-якого суспільного положення безкоштовно, причому в будь-який час дня і ночі. Вмів морально підтримати пацієнта на душі [11]. Приватна практика Юрія Липи в столиці Польщі тривала 15 років (1929-1943). До цього часу відноситься основна маса польськомовних публікацій - як підручників [12], так і статей в журналах, які і в наш час можна знайти в Інтернеті. В цих публікаціях Юрій Липа описує дію окремих лікарських рослин, подає технологію приготування препаратів з них і рекомендації щодо їх застосування в терапії.

Так, донині актуальними вважаються рекомендації Юрія Липи щодо застосування росли-

ни «вівчарський гаманець» («калиточник»), польською *tasznik pospolity*, латинською *Capsella bursa pastoris*, відзначається роль екстракту цієї рослини в лікуванні кровотеч, зокрема – в пубертатному і клімактеричному періодах життя жінки. Автор рекомендує застосовувати сік цієї рослини при будь-яких пошкодженнях м'яких тканин [13].

Іншим прикладом використання рекомендацій Юрія Липи є публіковані в Інтернеті його рекомендації щодо застосування листа волоського горіха *Juglans regia*. Враховуючи наявність у листі горіха алкалоїду югландину, таніну, нафтохінону, автор рекомендує застосовувати його в лікуванні туберкульозу, при гельмінтозах (горіхова олія) та як тонізуючий засіб в педіатрії [14].

Практикуючи в Варшаві Юрій Липа вивчав, зокрема, дикоростучу рослину живокіст кавказький – *Symphytum asperum* Lepechin, розповсюджену як в Україні, так і в Польщі [15].

Статтю про лікувальну дію цієї рослини відзначено нагородою на конкурсі публікацій журналу «Wiedza Lekarska» за 1935 рік. Метою дослідження було вивчення впливу соку живокосту кавказького на приріст маси тіла у фізично недорозвинених дітей, переважно – дітей із сімей безробітних, які перебували у скрутних матеріальних умовах, та на їх опірність до інфекцій. Юрій Липа дає досить докладний ботанічний опис рослини, назву багатьма мовами, вказівки щодо її пошуку, описує дію та застосування в народній медицині поляків, німців, британців, французів, росіян. На підставі досліджень Юрій Липа робить висновок щодо застосування соку живокосту кавказького, близького, за своїми властивостями, до відомого в фітотерапії живокосту лікувального *Symphytum officinale* L., але більш доступного для населення Польщі і України [15].

В своїй праці він також згадує про те, що британці вивели гібрид цих двох рослин, в якому підсилено основні і виявлено деякі нові властивості [16].

Практично вся приватна практика Юрія Липи в Варшаві полягала на зелолікуванні. Він особливо наголошував на значенні фіто-

терапії в лікуванні хронічних недуг [17,18].

Численні публікації тих часів, правдоподібно, не всі дійшли до нашого часу. Деякі з них цитуються в польськомовному Інтернеті, з деякими з них вдалося ознайомитися, гортаючи архів доктора Павла Пундія (США) далекого вже 1991 року. Це і популярні брошури про шкідливість тютюнопаління [19], і статті в журналах.

Серед них слід, зокрема, відзначити «Історію зелолікування» [20], матеріали з якої увійшли до україномовного видання «Ліки під ногами» [18].

Невелику, але змістовну монографію Юрія Липи присвячено фітотерапії хвороб органів травлення [21].

Особливого значення надає Юрій Липа фітотерапії в лікуванні хронічних хвороб [22]. На його думку, власне в лікуванні хронічних недуг застосування рослин та їх препаратів може і повинно займати провідне місце [18]. Особливого значення надавав Юрій Липа фітотерапії кризових ситуацій, коли виникає нестача офіцинальних ліків.

Зрештою, вважає він, зелолікування дешевше і доступніше, його можна застосовувати в домашніх умовах [18]. Окрім основних хвороб, з якими стикається терапевт загальної практики, Юрій Липа береться лікувати зелами хвороби ендокринної системи, зокрема – діабету [23], недуги горла та гортані (напар пелюстків рожевої або дикоростучої мальви при хворобах горла)[24] і навіть розлади з галузі сексопатології [25].

На думку Юрія Липи, головна засада фітотерапії – дати хворим якнайменш змінену рослину, або її сік. Рослини, вважає він, близькі своїми властивостями до біологічних процесів, які відбуваються в людському організмі. Саме через те організм легше сприймає рослинні соки, бо вони ближчі до його природи, ніж синтетичні сполуки. Заготівлею лікарських рослин повинні займатися люди, які добре знають і люблять свій край, його природу, рослинний світ. Це процес «творчий і національно, так і вселюдсько» [26].

Великого значення у лікуванні Юрій Липа надає режимові дня, дієті.

Наприклад, погане загоєння ран, трофічних виразок, як, зрештою, і більшість хвороб старечого віку, він пов'язує з неправильним харчуванням впродовж усього попереднього періоду життя, зокрема – з надміром м'яса у раціоні, що спричинює накопичення в організмі птомаїнів та їх похідних. З огляду на це, він рекомендує в старшому віці поступово переходити на їжу рослинного походження. При розладах травлення він радить збільшити в денному раціоні питому вагу свіжих фруктів та овочів [27].

Прикладом всебічного підходу до лікування хворого можуть стати рекомендації та призначення пацієнтці Розалії Квас [28].

1. Їсти часто, небагато араз, але поживне. Не багато пійла і рідин, зате більше товщів, мучних страв, набілу. Дуже вказані:

- бульба мята з маслом,
- вівсянка або грисікова каша,
- мід пщільний,
- 1-2 жовтки, утерті з цукром.

2. Не багато рухатися, а спеціально по їдженню,

- Не працювати з поспіхом.
- За гарячі і за зимні купелі шкодять.

3. Носити пас, або хоч підв'язувати теплою хусткою живіт

4. Уникати занадто сухого повітря, диму, порогу.

5. Лікарства:

- а) перед їдженням 1 чайн. лож. сиропу зелового 4 р. денно.
- б) по їдженню ½ чайн. лож. порошку мятного 4 р. денно,
- в) в годину по їдженню – Optominum 1 чайн. лож. 4 р. денно.

Юрій Липа

(Правописні особливості оригіналу збережено)

Лікарська діяльність Юрія Липи в Яворівському періоді діяльності, зокрема, як лікаря УПА, достатньою мірою відбита в спогадах, зібраних і узагальнених С.Кучеренко, зокрема в статті: «Юрій Липа, як лікар за спогадами сучасників» [2]. Звичайно, спо-

гади осіб немедичного кола можуть містити неточні, з наукового погляду, дані, а проте цінність їх несумнівна, тим більше, що великий яворівський архів Юрія Липи втрачено.

Аналізуючи творчий шлях Юрія Липи в медицині, дозволю собі не згодитися з його висловлюванням, можливо-сказаним, як жарт, що медицина для нього, мовляв, лише «джерело існування» та «прохарчування сім'ї» [10].

Хоча, з іншого боку, кошти, зібрані під час заняття медициною, нерідко служили йому для видавничої мети [29]. В листі до Дмитра Донцова від 29 травня 1925 року він пише, що гроші на обкладинку до його праці «Тарасівці Івана Липи і моє Братерство Тарасівців» він збирається заробити «з праці в шпиталях влітку».

Тож маємо справу з багатовимірною особистістю, що її професійна діяльність лікаря і діяльність на літературній ниві органічно себе доповнювали.

ЮРІЙ ЛИПА І АНДРЕЙ ШЕПТИЦЬКИЙ – РЕЧНИКИ ЦЕРКОВНОЇ ЄДНОСТІ УКРАЇНИ

На світлині, опублікованій в Інтернеті – двоє струнких молодих людей з панагіями на грудях. Двоє владик двох українських Церков: Епіфаній і Святослав, ієрархи ПЦУ і УГКЦ. Вони поруч, плече до плеча, усміхнені, вочевидь прихильні один одному, схильні до співпраці. Згадую епізод з недавнього минулого. Львівський владика УПЦ, тоді ще КП, Андрій Горак запрошує свого доброго приятеля (sic!) добродієця лікарської громади Львівщини, німецькомовного громадянина Швейцарії, єзуїта греко-католицької конфесії, протоєрея Роберта Готца, а, разом з ним, і нас-лікарів на недільну архієрейську Св. Літургію в Свято-Покровському кафедральному храмі. Коли настає час іти до Причастя, першим його приймає з рук православного Ієрарха...католик-єзуїт. Наступного дня запитую: «Lieber Vater Robert, meines Wissens gibt es keine gemeinsame Kommunion zwischen der katholischen und der orthodoxen Kirche!» «Ach, lassen Sie, - відповів отець Роберт, - es gibt nur einen Jesus Christus.»*. І я згадав слова Юрія Липи.

* (нім.) Дорогий Отче Роберте, наскільки я знаю, немає співпричастя між католицькою і православною Церквами! Ах, залиште...є лише один Ісус Христос.

«...українська нація нині є засолідарна, щоб у ній можна було тепер викликати якісь бравтовбивчі релігійні війни.»

Ці слова написано тридцятих років минулого століття на плебанії УГКЦ в бойківському селі. Сам Юрій Липа, православний за хрещенням, без усяких застережень брав участь у богослужіннях в греко-католицькому обряді, сповідався і приймав Найсвятіші Тайни. Цілком аналогічно поводитися мої шкільні (Приватна школа Сестер Василіанок у Львові під патронатом митрополита Андрея Шептицького) і гімназійних (Перша Академічна Гімназія у Львові) товариші – православні за хрещенням. Лише в кінці шкільного року ми натрапляли в річних свідоцтвах на запис «віросповідання – ортодоксальне».

Юрій Липа категорично заперечував правомірність протистояння церковно-релігійного Сходу Заходіві, «благочестивих» православних чи ортодоксів – з'єдиненим чи католикам. [28].

Як яскраво всеукраїнська постать, він уважав, що таке протиставлення потрібне лише тим, хто хоче знищити солідарність української нації [32]. Юрій Липа категорично стверджує, що від самих витоків українське християнство однаково шанувало як християнський Рим, так і християнський Єрусалим чи Царгород. Наводяться факти про особливий культ в українських землях третього, по Св.Петрі, Папи римського Св.Климентія. Юрій Липа виступав проти перебільшення ролі Візантії у християнізації Києва. Бо ж першим і другим єпископами Києва були німці Либутій та Адальберт, а князь Володимир Великий прийняв хрещення з рук англійського священика. Промовистим на думку Юрія Липи, є факт, що 1075 року князь Ізяслав, за посередництвом папи Григорія VII передав владу над Київською Державою Ярополкові Ізяславичу, причому відбулася коронація Ярополка та його дружини Ірини [30].

Польські історики цілком солідарні з Юрієм Липою щодо толерантного ставлення православних до католиків і навпаки в Київській Державі XI-XII століть [31].

Ці та інші факти, як, наприклад, дані про контакти українського козацтва з римським

престолом, викладені, можливо, не надто послідовно, в есеїстичній манері, не заслуговують, проте, скептичної характеристики, як «сумбурного ідеологізування» [33].

Дарма шукати у православного за хрещенням Юрія Липи якоїсь надмірної ідеологізації Унії. Вододіл у нього проходить не між українським православ'ям і східним католицизмом, а поміж широко потрактованою Українською Церквою східного обряду і московським цезаропапізмом.

«І Рим і Візантія є в традиції українських генеральних ідей. Але це не значить, що за прихильністю до Візантії укривалась прихильність до Москви, а за прихильністю до Риму – до Варшави.» [30].

Цей погляд Юрія Липи цілком підтверджують сучасні вчені богослови, зокрема – Андрій Чировський [34].

«Міти про православне братання українців з москалями є того самого порядку, що недавні легенди «пролетарського братання» – пише Юрій Липа [30].

Юрій Липа високо оцінює роль Української Греко-католицької Церкви у збереженні рідних прастарих обрядів, вважає, що того часу (тридцять років ХХ століття) «велике ім'я Андрія Шептицького багато зробило» в цій справі [30].

Як розповідала мені Марта Гуменецька-Липа, 1942 року митрополит Андрей Шептицький в листі до Юрія Липи подякував йому за видавництво корисних для України книжок. Згодом з'ясувалося, що листування Юрія Липи з Митрополитом Андреем Шептицьким велось і в попередні роки. Дев'яностих років наукова працівниця Обласного Державного історичного Архіву Галина Сварник виявила у Варшаві архів Івана та Юрія Липів, до якого входить альбом з відгуками та статтями про літературну творчість Юрія Липи. Серед них – відгук на книжку «Призначення України» (Львів-«Хортиця»-1938) та лист з подякою за «Українську расу», датований 25 грудня 1936 року. Листи підписані особисто Митрополитом Андреем Шептицьким [35].

Очевидно, Юрій Липа надсилав Митрополитові якщо не всі, то, принаймні, найваж-

ливіші свої публікації, які отримали високу оцінку цього високого Авторитета.

Життєві шляхи двох визначних Українців – ідеологів єднання українських церков, перехрестилися на Яворівській землі. Тут, у Прилбичах народився майбутній князь Української Церкви Роман Шептицький, майбутній С.Б. Митрополит Андрей. А в селі Шутовій закінчив своє життя український лікар, мислитель, Лицар Духу Юрій Липа.

Обидва померли 1944 року. Юрій Липа – мученицькою смертю, до якої готувався, як це впливає з низки поетичних «автоепітафій», які знаходимо серед його поетичних творів [36].

*Вознесіте знамено святого великого краю,
Говорить серце надхненно,
говорить серце: «Я знаю!
Це твоя корогва, Україно,
Наді мною клекоче,-
Хто ж мене вбив безневинно
За мої вірні очі?»
(«Голос забитого»)*

*Голос убитих:
І то не важно, що я згнию,
Що люди затопчуть плоть мою –
Та ж плива мій прапор над вами!
І то, як я падав, чи як я умер
Уже не важно тепер –
Я знову відродився із вами...
(«Вояцький марш»)*

*Я смертю вирізьбив: ти стань і прочитай,-
Одне святе є в світі – кров людей хоробрих,
Одні живуть могили – вірних Батьківщині
(«Епітафія»).*

Як уважає Михайло Слабошпицький, «цими рядками він прокоментував своє життя, і ніби прозирнув у свою мученицьку смерть» [37].

Безумовно, Юрій Липа був абсолютно свідомий того, що своєю діяльністю він наближає власну загибель [38].

І Митрополит Андрей Шептицький готувався до мученицької смерті. Декілька разів він звертався до Римських Архієреїв за благословенням на мученицьку смерть за з'єднання українських церков [39].

«У 1916 році митрополит пише лист з місця ув'язнення (Суздаль) до Святішого отця Бенедикта XV і просить делегувати його на мученицьку смерть.

Вдруге Митрополит звернувся з проханням про благословення на мученицьку смерть до Папи Пія XI у 1939 році. Митрополит розумів, що його у будь який момент можуть вбити і хотів, щоб Господь прийняв його смерть як жертву за людей і за це отримав ласку прощення для українського народу та єднання українських церков. У 1939 році радянські окупанти таки вивели на Святоюрське подвір'я митрополита з його найближчими співробітниками для розстрілу. Втім не наважились, бо побоялись авторитету провідника церкви у світі. Втретє Андрей Шептицький звернувся по благословення на мученицьку смерть до Святішого отця Пія XII у 1942 році під час німецької окупації Галичини [40].

І Митрополит і Лікар-поет розуміли: єдина українська Церква повинна стати визначальним чинником в українському державотворенні.

Література/References

1. Kitsera A, Mykolychyn L. Yuriy Lypa – ukrainiskyj likar [Yuriy Lypa – ukrainian doctor] : Likarskyj Zbirnyk. Nova serija. Tom IX. Na poshanu Yuriya Lypy; Lviv-Chicago; 2001: 46-51 [In Ukrainian].
2. Kutcherenko S V. Yuriy Lypa za spohadamy suchasnykiv [Yuriy Lypa according the memories of his contemporaries]. Materialy VI Mizhnarodnoji naukovo-practychnoji konferenciji. Vinnytsja; 2018: 136-138 [In Ukrainian].
3. „Try braty” Yuriya Lypy (1900-1944): bibliographichne doslidzhennia tvorchoi spadshchyny [„Three brothers” of Yuriy Lypa, bibliography]. Lypa Y. Tvory v 10 tomah. Dodatkovyj tom v: kn.1 .ukladach i autor peredmowy, statej i pislamovy S. Kutcherenko i D. Sapiha. Lviv, Kamenjar; 2017: 304 p. [In Ukrainian].

4. Movchan J. Vin buv i zalychysja herojem [He was and remains a hero]. Svoboda (USA); 1984: 213-214 [In Ukrainian].
5. Terebus O. Do biografii Yuriya Lypy [To the biography of Yuriy Lypa] "Kyjiv" (USA); 1953: 2-3 [In Ukrainian].
6. Demus P. Yuriy Lypa (1900-1944). Ukrains`kyj Medychnyj Archiv (Chicago, USA); 1984. 8: 1-5 [In Ukrainian].
7. Lypa Jerzy Phytoterapia. Warszawa: Ziołolecznictwo [Phytotherapy]; 1933: 184. [In Polish].
8. Rokicki Przemysław Ziołolecznictwo od oświecenia do współczesności [Phytotherapy – history]: Available at: doz.pl/czytelnia/a1115 [In Polish]. Accessed on 18 February 2020.
9. Ikarenko O. 15 hvylyn z Yurijem Lypoju. Legenda i dijsnist` [15 minutes with Yuriy Lypa. Legend and reality]. "Students`ka Dumka". 2 (sine ano) : 8-9. Reprint in Ukrains`kyj Medychnyj Archiv (Chicago, USA). 1984; 8: 26-27 [In Ukrainian].
10. Tarnavskij O. Yuriy Lypa – poet natsionalnoji dumky [Yuriy Lypa – poet of national thought] / Reprint in Ukrains`kyj Medychnyj Archiv (Chicago, USA). 1984; 8: 28-30 [In Ukrainian].
11. Jurchynska-Popowych N. Ja povynen buty zi svojim narodom. Do 51 richnytsi vid dnia trahichnoji zahybeli [I have to be with my people. To the 51 anniversary of the tragic death]. In: Apostol novitnoho ukrain`stva. Spohady pro Yuriya Lypu, uporjadnyky G. i J. Kindratovychi. "Kamenjar". Lviv; 2000: 239 p. [In Ukrainian].
12. Lypa Jerzy Phytoterapia Warszawa-„Ziołolecznictwo. 1933: 184 p. [In Polish].
13. Tasznik pospolity – Capsella bursa pastoris. 3 January 2015. <https://rozanski/li/tasznik-pospolity-capsella-bursa-pastoris> [In Polish]. Accessed 24 February 2020.
14. Liść orzecha włoskiego – Folior. Juglandis [Walnut leaves]. 22 December 2010. <https://rozanski/li/2110/lisc-orzecha-wloskiego> [In Polish]. Accessed 24 February 2020.
15. Lypa Jerzy Symphytum asperum Lepechin w odżywianiu dzieci [Symphytum asperum Lepchin in feeding children]. Wiedza Lekarska .1935; 5: 10 p. Separate print from Dr Paul Pundy archive [In Polish].
16. Lypa Jerzy Phytoterapia w niektórych chorobach przemiany materii. "Farmacja Współczesna".1935; 4-5: 26 p. Separate print from Dr Paul Pundy archive [In Polish].
17. Lypa Jerzy Ziołolecznictwo chorób przewlekłych. "Polskie zioła".1935; 5: 10p. Separate print from Dr Paul Pundy archive [In Polish].
18. Lypa Yuriy Liky pid nohamy [Medication underfoot]. Tretje vydannja. Ed. "Ukrainskje Vydavnyctvo". Krakiv; 1943: 111 p.[In Ukrainian].
19. Jak działa tytoń na organizm ludzki [The effect of tobacco on the human body]. opracował Jerzy Lypa. Warszawa. 1933: 20 p. [In Polish].
20. Lypa Jerzy Historia ziołolecznictwa [History of phytotherapy]. „Wiadomości Zielarskie”; 1935: 8-9. Separate print from Dr Paul Pundy archive [In Polish].
21. Lypa Jerzy Phytoterapia chorób narządów trawienia [Phytotherapie for digestive diseases]: Monografia. Warszawa; 1936: 24 s. [In Polish].
22. Lypa Jerzy Ziołolecznictwo chorób przewlekłych [Phytotherapy of chronic diseases]. "Polskie zioła". 1935; 5: 6 p. Separate print from Dr Paul Pundy archive [In Polish].
23. Lypa Jerzy Wartość leków ziołowych w leczeniu cukrzycy [The importance of phytotherapie in the treatment of diabetes]. "Polskie zioła". 1936; 3: Separate print from Dr Paul Pundy archive [In Polish].
24. Kitsera A. Hovoroby hortani (horlanky) [Diseases of the larynx]. In: „Liky v otorhinolaryngologiji”. Za red. A. Kitsery, O. Levyckoji, R. Rudoho. Editor „Medycyna Svitu”. Lviv. 1999; 51-52. [In Ukrainian].
25. Lypa Jerzy Rośliny przeciw impotencji płciowej [Plants in the treatment of impotence]. „Dla Zdrowia”.1936; 4: 5 p. Separate print from Dr Paul Pundy archive [In Polish].
26. Lypa Yuriy Lichnychy rosliny v davnij i suchasnij ukrajinskij medycyni [Medical plants in ancient and moderne Ukrainian medicine]. "Likars`kyj Visnyk (organ likarsrjji komisiji NTSh I ULT u Lvovi)». 15; 1937: .119-125 [In Ukrainian].
27. Lypa Jerzy Wrzody wieku starczego i ich gojenie [Old people`s ulcers and their treatment] „Medycyna”. 1936; 3: 5 p. Separate print from Dr Paul Pundy archive [In Polish].

28. Lypa Yuriy Rekomendaciji hvoriy Rozaliji Kwas [Recommendations for patient R. Kwas] Aptekarska kopija receptu ta vlasnoruchnyj rukopys na recepturnomu blankowi. 1944. Lvivskyy muzej istoriji medycyny Halychyny im. M. Panchychyna. Odynytsja zberihannia [In Ukrainian].
29. Svarnyk H. Lysty Yuriya Lypy do Dmytra Dontsova [Letters of Yuriy Lypa to Dimitry Dontsov]. Svarnyk Halyna: Ukrains`ki Problemy. Kyjiv. 1995; 3-4: 10 [In Ukrainian].
30. Lypa Yuriy Pryznachennia Ukrainy [Appointment of Ukraine]. Editor Prosvita. Lviv; 1992: 270 p. [In Ukrainian].
31. Sielicki Franciszek Polsko-ruskie stosunki wyznaniowe w XI i XII wieku [Polish-Ukrainian denominational relations]. In: „Dzieło chrystianizacji Rusi Kijowskiej”.-Red. Wyd. Katolickiego Un-tu Lubelskiego. Lublin; 1988: 35-49 [In Polish]
32. Lysiak-Rudnyckyy I. Istorytchni eseji v 2-ch tomach [Historical essays in 2 parts]. Kyjiv. “Osnovy”. 1994; Tom 1: 295 [In Ukrainian].
33. Lysiak-Rudnyckyy I. Istorytchni eseji v 2-ch tomach [Historical essays in 2 parts]. Kyjiv, “Osnovy”. 1994; Tom 2: 47, 55-56, 250 [In Ukrainian].
34. Tchyrovski A. Shid, Zahid i problema orientaciji [East, West and orientation problem] „Viruju”. 1996; 2: 2 [In Ukrainian].
35. Arkhiv Ivana Lypy – pys`mennyka, vijs`kovoho likarja ta joho syna Yuriya Lypy – poeta, publicysta, likarja [Archive of Ivan Lypa - writer, military doctor and his son Yuri Lypa – poet, publicist, doctor]. Knyha 1 – vidhuky-kserokopii lystiv Mytropolyta Andreja Shetyckoho, adresovanych Jurijevi Lypi, Warshava, vul. Novy Swiat, 57/37: vidhuk na kn. “Pryznachennia Ukrainy, datovanyj 25.12.1936. Fajl z personalnoho komputera Halyny Svarnyk [In Ukrainian].
36. Yuriy Lypa Poezija [Poetry]. Uklav Eugen Malanjuk; nakladom Ukrainskoho Likarskoho Tovarystva Pivnichnoji Ameryky. Toronto; 1967: 39,45,143 [In Ukrainian].
37. Slaboshpytskyj M. Yuriy Lypa Jasnozbrojnyj [Yuriy Lypa with clear weapon]. „Ukrains`ke zhyttia w Sevastopoli” ukrlife/org/main/evshan/25poetiv6.html [In Ukrainian]. Accessed 24 February 2020.
38. Pogorjelova A. Poezija Yuriya Lypy: natsionalno-egzystencijnyj vymir tekstu [Yuri Lypas poetry: nationally-existential dimension of the text]. Lypivski chytannia: materialy Vseukrains`koji Naukovoji Konferenciji [Odesa 15.11. 2014] BF im. Ivana ta Yuriya Lyp, Ukrains`kyj Klub Odesy, Tsentr natsionalnoho vidrozhennia. K.. UVS im. Y. Lypy; 2015: 148 [In Ukrainian].
39. Zhukovskij A. Mytropolyt Andrej Sheptyckyy i pravoslavja [Metropolitan Andrey Sheptycky and Orthodoxy]. 1992. national.org.ua/library/szepyckyj.html [In Ukrainian]. Accessed 24 February 2020.
40. Hajova O. Tshomu mytropolyt Andrej Sheptyckyy hotowyj buw pryjniaty muchenyts`ku smertj? [Why was metropolitan Andrey Sheptycky ready to accept martyrdom?]. 29 July 2015. radiosvoboda.org/a/27158625.html [In Ukrainian]. Accessed 24 February 2020.

UDC 612.394-054**Comparable characteristics of biologically driven eating behavior in different ethnic groups of medical students**

Barbara Belka, Iryna Muzyka, Taras Gutor¹,
Oksana Zayachkivska

*Physiology Department, Danylo Halytsky Lviv National
Medical University, Lviv, Ukraine*

¹*Department of Social Medicine, Economics and Health
Care Organization, Lviv National Danylo Halytsky Medical
University, Lviv, Ukraine*

Introduction: Eating behavior is one of the key factors which may lead to eating disorders, including obesity and metabolic diseases. It is different among ethnically and socio-culturally diverse groups and strongly related to the influence of various factors, including the contribution of environment and lifestyle, especially for young people.

Aim: To examine the lifestyle-related eating behavior pattern of foreign medical students from Danylo Halytsky Lviv National Medical University (LNMU, Ukraine) in the different ethnic groups.

Methods: The study group includes 209 respondents who are foreign students (aged 17 to 28) who studied in LNMU while residing in dormitories or rented apartments. Participants were surveyed using the English version of the Dutch Eating Behavior Questionnaire DEBQ (Van Strien et al., 2002) and additional original questions about nutritional interventions for healthy food habits. BMI was calculated based on self-reported height and weight. Statistical analysis with JAMOVI provided Cronbach's α coefficient analysis with determination of confidence interval – 95%CI.

Results: Ethnic groups involved in the study were: African – 16.1%, Asian – 39.2%, European – 41.4%, Hispanic – 1.4%, Mixed – 1.9%.

According to the 1st section, eating pattern changes, if the food smells, looks and tastes good, and 54% of total participants (TPs) tend to eat more than they planned; 68.9% will have the desire to eat even if they are not hungry, and 53.2% will eat immediately after they purchase these foods. Obtained data in the 2nd section (emotional eating) has shown that the influence of negative emotions and states like feeling depressed was present in 42.1% of TPs, lonely – 51.4%, anxious, sad, overwhelmed – 30.7% when participants tend to overeat. The 3d section concerns the tendency for external eating. 64.6% of participants tend to overeat during meetings with friends, and 67.5% choose to give food as a gift when they go on a visit. 46.4% of participants tend to overeat on holidays, vacations, hiking trips. The 4th section is about nutritional interventions –

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.12

For correspondence:

69 Pekarska str., Lviv, Ukraine, 79057
E-пошта: uljaska.p@gmail.com

Received: Mar, 3, 2020

Accepted: Mar, 22, 2020

Published online: Apr, 15, 2020



© Barbara Belka,
Iryna Muzyka,
Taras Gutor,
Oksana Zayachkivska,
2020

ORCID IDs

Barbara Belka
<https://orcid.org/0000-0003-2580-5377>
Ira Muzyka
<https://orcid.org/0000-0001-7446-6063>
Taras Gutor
<https://orcid.org/0000-0002-3754-578X>
Oksana Zayachkivska
<https://orcid.org/0000-0002-4309-2473>

Disclosures. The authors declared no conflict of interest.

Author Contributions:

Concept – Oksana Zayachkivska;
Data Collection and/or Processing –
Barbara Belka, Iryna Muzyka;
Writing Manuscript – Barbara Belka, Iryna
Muzyka;
Review and editing: Taras Gutor, Oksana
Zayachkivska

Funding. The authors declared that this study had received no financial support.

69.3% of TPs eat less than usual, try to avoid snacks; 56.0% of participants choose their food intentionally, are mindful of consumed calories if they want to lose weight; 52.6% choose to eat less during the day if they consumed too many calories the day before.

Conclusion: Taken together with the results from different ethnic groups, the association between the emotional condition and eating behavior differed depending on the ethnicity. Most of the participants know about principles of healthy eating, but they also realize that their eating behavior changes to adapt to current lifestyle factors, like gender, chronic stress, demanding academic learning, sedentary lifestyle, and macro-social factors.

Keywords: Medical students, eating behavior, DEBQ, overeating, ethnic groups.

Cite this article as: Belka B, Muzyka I, Gutor T, Zayachkivska O. Comparable characteristics of biologically driven eating behavior in different ethnic groups of medical students. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci 2020;59(1):137-143. <https://doi.org/10.25040/ntsh2020.01.15>

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.12

Для листування:

м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010
Е-пошта: uljaska.p@gmail.com

Стаття надійшла: 3.03.2020

Прийнята до друку: 22.03.2020

Опублікована онлайн: 15.04.2020



© Барбара Белка,
Ірина Музика,
Тарас Гутор,
Оксана Заячківська,
2020

ORCID IDs

Barbara Belka

<https://orcid.org/0000-0003-2580-5377>

Ira Muzyka

<https://orcid.org/0000-0001-7446-6063>

Taras Gutor

<https://orcid.org/0000-0002-3754-578X>

Oksana Zayachkivska

<https://orcid.org/0000-0002-4309-2473>

Disclosures. The authors declared no conflict of interest.

Особистий внесок авторів:

Концепція – Оксана Заячківська;

Збір та обробка даних – Барбара Белка,
Ірина Музика;

Написання тексту – Барбара Белка,
Ірина Музика;

Рецензування – Тарас Гутор, Оксана
Заячківська

Фінансування. Автори декларують відсутність фінансування у підготовці даної статті.

англійської версії анкети DEBQ (голландської харчової поведінки) (Van Strien et al., 2002) з доданими оригінальними запитаннями про принципи здорового харчування. Обрахунок індексу маси тіла здійснювали за поданими респондентами власними даними про масу тіла і зріст. Статистичний аналіз проведено за допомогою Microsoft Excel, визначення коефіцієнту надійності – альфа Кронбаха і обрахуванням 95% довірчого інтервалу (confidence interval – 95%CI).

Порівняння характеристик біологічно обумовленої харчової поведінки серед студентів-медиків різної етнічної приналежності

Барбара Белка, Ірина Музика, Тарас Гутор, Оксана Заячківська¹

Кафедра нормальної фізіології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна
¹*Кафедра соціальної медицини, економіки та організації охорони здоров'я, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна*

Вступ. Харчова поведінка є одним з ключових факторів, який може призвести до появи порушень харчування, що спричиняють метаболічні захворювання та ожиріння. Харчові вподобання значно відрізняються серед різних етнічних і соціально-культурних груп населення і залежать від впливу факторів навколишнього середовища та способу життя, що яскраво простежується у молоді.

Мета. Вивчити особливості харчової поведінки серед студентів-медиків Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (ЛНМУ, Україна) різної етнічної приналежності.

Методи: У групу дослідження включено 209 респондентів – студентів-іноземців (віком від 17 до 28 років), які навчаються у ЛНМУ та проживають у гуртожитках або орендованих апартаментах. Учасники пройшли опитування з використанням

Результати: Співвідношення між етнічними групами, які взяли участь у дослідженні наступні: африканські – 16.1%, азіатські – 39.2%, європейські – 41.4%, іспаномовні – 1.4%, змішані – 1.9%.

Згідно до першого розділу опитування, встановлено, що на кількість спожитої їжі впливав її приємний аромат і гарний вигляд. 54% усіх учасників визнавали, що прагнуть з'їсти більше, аніж планували, а 68.9% – мали бажання їсти, навіть якщо вони не голодні; 53.2% з опитаних з'їдали усі продукти відразу після придбання. Такі тенденції переважали у азіатів. Дані, отримані у другому розділі, пов'язані на змінах харчової поведінки залежно від емоційного стану, показали, що вплив негативних емоцій призводить до схильності переїдати. Серед таких емоцій провідні місця займають самотність – 51.4%, депресія – 42.1% та нудьга – 39.7%, а вже пізніше руйнування планів – 34.5%, тривожність і сум – 30,7%, переживання труднощів – 28.7%. На запитання у 3-му розділі про характер харчування за межами дому (у соціумі) 64.6% учасників визнали, що схильні переїдати під час зустрічей з друзями, а 67.5%, йдучи у гості, вважають гарною ідеєю принести їжу як подарунок. Схильність переїдати під час відпустки, канікул чи поїздки на природу виявлено у 46.4% учасників опитування. У 4-му розділі, присвяченому регулюванню харчування, виявлено, що найчастіше студенти починають їсти менше звичайного, намагаються відмовитись від перекусів (69.3%), разом з тим 56.0% учасників обирають продукти цілеспрямовано, розраховуючи калорійність продуктів; 52.6% учасників обмежують себе у їжі, якщо напередодні спожили надто багато калорійних продуктів. Описані тенденції у 2-4 розділах переважали у європейців.

Висновок: Отримані дані шляхом опитування різних етнічних груп показали на відмінності у взаємозв'язках між емоційним станом і харчовою поведінкою студентів медиків.

Більшість учасників дослідження знали про засади здорового харчування, але разом з тим відмічали, що їх харчова поведінка прямо залежить від чинників зовнішнього середовища, способу життя, статі, хронічного стресу, відчуття особистої відповідальності на її формування та соціальних факторів.

Ключові слова: студенти-медики, харчова поведінка, DEBQ, переїдання, етнічні групи.

Introduction

Eating behavior is one of the manifestations of individual lifestyle and influence of environmental

factors, the living standard which is related to social, economic, and cultural influence [10]. Among the environmental factors which affect the physiological background of eating behavior manifested on the food choice, time of the meal, amount of consumed food, and type of consumed food is chronic job-related stress and modern lifestyle [1]. One of the population groups with an extraordinary lifestyle are students of universities and colleges [15]. Students of medical faculties belong to student groups with demanding academic learning, their lifestyle is characterized by consumption of unhealthy food, the overload of unhealthy carbohydrates, participation in rotations, and little or poor-quality sleep, which brings a lot of distress to their everyday life [17]. Moreover, living in the era of globalization, more and more young people in their twenties want to study abroad. Being consumed with the excitement of living in

a new country and away from the family home, experiencing a new culture, and meeting other students from all around the world, they find themselves in a new environment with different geographical, social, intergroup interaction, and changes in life quality standard. One of the early manifestations of such lifestyle changes includes modulations in eating behavior [18]. A recent study argued that disrupted behavior towards eating is the direct cause of eating disorders; it also reached out to urge all healthcare providers to make it an obligatory point to ask the patient about their eating behavior. In some cases, it may help respond to the problem of harmful eating behavior before it develops into a severe psychological disease, that we have little knowledge of successful treatment and management [18]. According to the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ), adults have are three eating behavior components: emotional, restrained or

external eating patterns [20]. A recent study suggested that eating behavior is related to individual stress-responsibility [15]; however, the nutritional interventions for healthier diets in the young population is not fully known. Thus, we hypothesized that the study of eating patterns in different ethnic groups of foreign students of the medical faculty at Danylo Halytsky Lviv National Medical University (LNMU) whose life away from their homelands, in the new environment will help detect early changes in individual eating behavior peculiarities depending on ethnicity and will help educate future doctors about the impact of lifestyle factors on health as well as help them keep healthy food habits.

Materials and methods

Study group

The study group involved 209 foreign medical students from different years of study of the LNMU (Lviv, Ukraine), who live in dormitories or rented apartments.

Methods

Recruitment was based on self-reporting via QR code in a Google Form by answering questions related to socio-demographic characteristics: age (gender, educational status, place of birth, ethnicity, current place of residence). The eating behavior was tested using the English version in the Google Questionnaire of

the Dutch Eating Behavior Questionnaire DEBQ [15], which helped reveal eating disorders. It consists of four sections: 1) related to eating behavior based on our senses; 2) focused on how different emotional states influence our desire to eat; 3) external eating; 4) nutritional interventions. Responses were given on a six-point scale (1-6), with higher values indicating greater levels of eating behavior trait. Item scores were summated into scale scores in four sections: eating pattern changes (ten items, 1-10), emotional eating (thirteen items, 11-23), social overeating (twelve items, 24-35), nutritional interventions (ten items, 36-45). Students with a dietary-related health condition (e.g. diabetes; food allergy) or on a prescribed diet (e.g. gluten-free) were excluded.

Statistical analysis using JAMOVI provided Cronbach's α coefficient analysis and descriptive analysis.

Results and discussion

The study group included 95 females and 114 males. Females constituted 45.5% and males made up 54.5% of total participants.

The main socio-demographic characteristic of participants is presented in Tab. 1. Ethnic groups involved in the study were: Asian – 39.2% (82 persons), African – 16.1% (34 persons), European – 41.4% (86 persons), Hispanic – 1.4% (3 persons), Mixed – 1.9% (4 persons).

Table 1.

Characteristics of participants

	Women (n=95)	Men (n=114)	Total (n=209)
Age**	21.19 17-28	21.60 17-28	21.18 17-28
BMI**	16.22	18.22	17.20
Educational level Medical school incomplete*	100	100	100

* Percentage

** Mean

Table 2.

The total and Cronbach's correlations between different parts of subscales in self-reports

	α	I-T corr (range)	I-T corr (mean)
Dietary restraint	0.851	0.825-0.868	0.837
Emotional eating	0.944	0.937-0.944	0.939
External eating	0.834	0.807-0.829	0.818
Nutritional interventions	0.886	0.868-0.889	0.876

Table 2 represents the total and Cronbach's correlations between Dietary restraint (RE), Emotional eating (EME), External eating (EE), and Nutritional interventions (NE). The internal consistency of the subscales was good, *Cronbach's alpha for each part of subscales: Eating pattern changes – 0.851, Emotional eating – 0.944, External eating – 0.834; Nutritional interventions – 0.886.*

According to results obtained in the 1st section, eating pattern changes if the food smells, looks and tastes good, and 54.1% (95%CI 47.3 – 60.8) of total participants tend to eat

more than they planned; 68.9% (95%CI 62,6 – 75,1) will have the desire to eat even if they are not hungry, and 53.1% (95%CI 46,3 – 59.8) will eat immediately after they purchase these foods (Fig. 1). Regarding ethnicity, we defined that these tendencies prevail in the Asian group of participants (Fig. 2).

Data obtained in the 2nd section has shown that negative emotions and states had an impact on participants and they tended to over-eat when feeling depressed – 42.1% (95%CI 35.4 – 48.8), lonely – 51.4% (95%CI 44.6

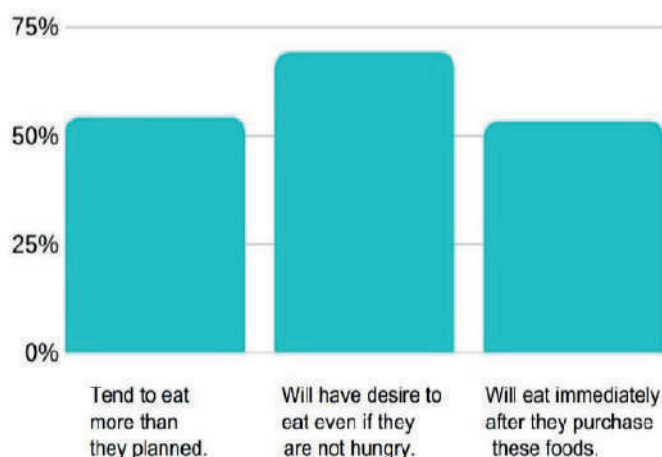


Figure 1. Prevalence of eating pattern changes based on dietary restraint subscales

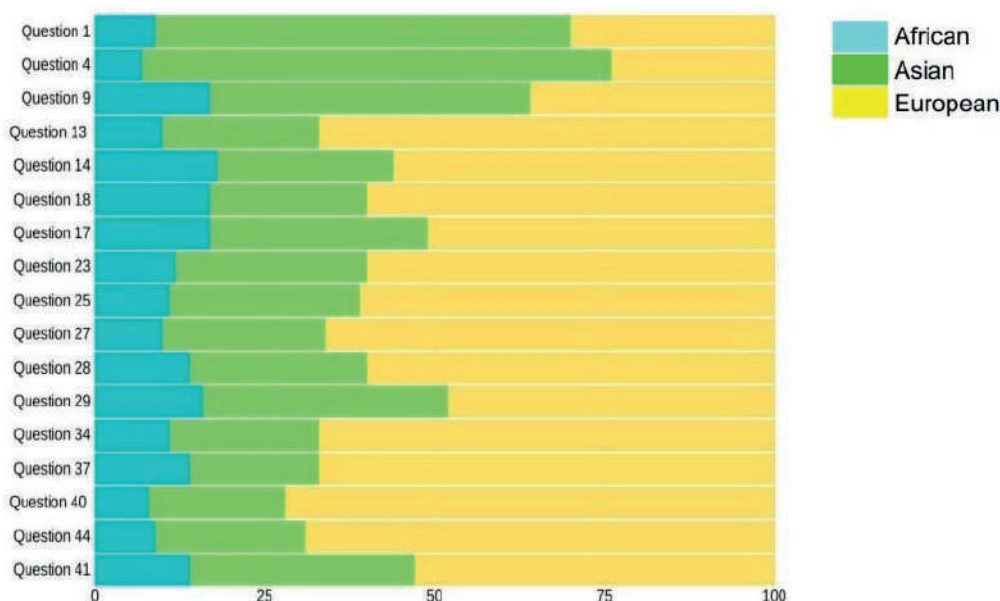


Figure 2. Prevalent tendencies in eating behavior evaluated using DEBQ [19, 20] positive answers among African, Asian and European groups of participants

- 58.1), anxious, sad, overwhelmed – 30.7% (95%CI 24.4 - 36.9), when plans did not work out – 34.5% (95%CI 28.0 - 40.9), when they felt in trouble – 28.7% (95%CI 22.5 - 34.8), bored – 39.7% (95%CI 33.0 - 46.3). In addition, it was revealed that tendencies to emotional eating prevail in the European group of participants (Fig. 2).

In the 3d section, which concerns weight loss, 69.3% (95%CI 63.0 - 75.5) of TPs eat less than usual, but still consume main meals – breakfast, lunch, dinner – yet in smaller amounts and choosing not to eat snacks between these meals. Moreover, 56% (95%CI 49.2 - 62.7) of participants choose their food intentionally, they are mindful of consumed calories if they want to lose weight. Concerning chronicity of eating, 52.6% (95%CI 45.8 - 59.3) choose to eat less during the day if they consumed too many calories the day before. Ethnicity data shows that behaviors related to weight loss in section 3 prevail in the European group of participants (Fig. 2).

The 4th section shows a tendency for external eating behavior. 64.6% (95%CI 58.1 - 71.0) tend to overeat during meetings with friends, also finding it difficult to refuse food when it is offered to them. What is more, 67.5% (95%CI 61.1 - 73.8) chooses to give food as a gift when they go on a visit. 46.4% (95%CI 39.6 - 53.1) of participants show a tendency to overeat on holidays, vacations, hiking trips. It also shows that 53.1% (95%CI 46.3 - 59.8) of participants get their mind set on overeating before going out or visiting friends. Moreover, 61.7% (95%CI 55.1 - 68.2) of TPs find it difficult to refuse food and alcohol to some extent. In terms of ethnicity, we defined that these tendencies prevail in the European group of participants (Fig. 2).

We obtained results that have shown that eating behavior was emotional in about 70% of medical students who live in a new environment. It could be influential for creating a phenomenon of an obesogenic environment, which may be considered as an epigenetic factor that triggers silent individual genetic predispositions to obesity [13]. Obesity is a multifactorial non-infectious disease of the 21st century [12]. Among key factors in its etiology are stress, nu-

trition, sedentary lifestyle, microsocial factors, genetic predisposition, and side effects of drugs [19]. According to the recent data proposed by World Population Review, the rate of obesity in the USA was 36.20%, in Poland – 23.10%, Ukraine – 24.10% in 2019 [21]. In our study, we have found that Europeans have eating behavior which is more predisposing to obesity than Asian or African groups of participants.

Recognition of factors leading to the development of obesity is crucial to the application of pathogenicity-based treatment.

Taking into account gender differences, women are more predisposed to the development of obesity than men [12], and our data has shown the same relationship.

A recent study has shown that there are more overweight people in less educated economic groups, but our results detected that medical students, future resources of healthcare, tend to overeat which could contribute developing factors for metabolic diseases, as well as obesity [2, 4, 6].

To sum up our study, medical students who start living in a new place tend to eat while they are not hungry; the rate of overeating when food is appealing is high, which may be the outcome of underlying problems with negative emotions caused by stress related to highly demanding learning and staying far from home. Also, overeating at social events may be the compensatory mechanism of emotional disturbances related to fear of not being accepted by peers, friends, or maybe to masking their insecurities. Moreover, the topic of nutritional interventions among medical students is popular, but there is less knowledge about how to introduce them in the promotion of healthier diets and lifestyles, as well as for adhering to healthy food habits.

Study limitations: The overall aim of our study was to define medical student's opinions on the impact of eating behavior on their lifestyles, and differences related to ethnicity. This article presents only preliminary data on eating behaviors among medical students of the LNMU, and future directions for this study will include long-term assessment of students'

eating behaviors and will provide education to understand healthy nutrition based on a multidisciplinary approach with comprehensive questions.

Bioethics: This study was done as voluntary E-survey, regarding to the approval of University's International Department. Local ethics approval was not required.

References

1. Nishitani N, Sakakibara H. Relationship of obesity to job stress and eating behavior in male Japanese workers. *International journal of obesity*. 2006 Mar;30(3):528-33.
2. Barbalho S, et al. HDL-C and non-HDL-C levels are associated with anthropometric and biochemical parameters. *Jornal Vascular Brasileiro*, 2019, 18.
3. El-wazir Y. Cardiac autonomic function in different ethnic groups. Is heart rate variability the same in different populations? *Physiology News Magazine*. <https://www.physoc.org/magazine-articles/cardiac-autonomic-function-in-different-ethnic-groups-is-heart-rate-variability-the-same-in-different-populations/>
4. Chui H, et al. Burnout, eating behavior traits, and dietary patterns. *British Food Journal*, 2019.
5. Floyd, Frank J.; Widaman, Keith F. Factor analysis in the development and refinement of clinical assessment instruments. *Psychological assessment*, 1995, 7.3: 286.
6. Guzdreva O, et al. Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis. *Diabetes, metabolic syndrome, and obesity: targets and therapy*, 2019, 12: 191.
7. Hill, LaBarron K., et al. Ethnic differences in resting heart rate variability: a systematic review and meta-analysis. *Psychosomatic medicine*, 2015, 77.1: 16.
8. Jackson S, Kirschbaum C, Steptoe A. Hair cortisol and adiposity in a population-based sample of 2,527 men and women aged 54 to 87 years. *Obesity*, 2017, 25.3: 539-544.
9. Korani M, et al. Maternal eating behaviour differs between ethnic groups: Considerations for research and practice. *Maternal & child nutrition*, 2018, 14.4: e12630.
10. MA, Guansheng. Food, eating behavior, and culture in Chinese society. *Journal of Ethnic Foods*, 2015, 2.4: 195-199.
11. Melkani, Girish C, Panda, Satchidananda. Time-restricted feeding for prevention and treatment of cardiometabolic disorders. *The Journal of physiology*, 2017, 595.12: 3691-3700.
12. OECD. Obesity update 2017. 2012.
13. Powell P, Spears K, Rebori M. What is an obesogenic environment?. 2010.
14. Papadaki A, Hondros G, Scott JA, Kapsokefalou M. Eating habits of university students living at, or away from home in Greece. *Appetite*. 2007 Jul 1;49(1):169-76.
15. Rantala M, Luoto S, Krams I. Eating disorders: An evolutionary psychoneuroimmunological approach. *Frontiers in psychology*, 2019, 10: 2200.
16. Štepanek L, et al. Can Visceral Adiposity Index Serve as a Simple Tool for Identifying Individuals with Insulin Resistance in Daily Clinical Practice?. *Medicina*, 2019, 55.9: 545.
17. Szabo S, Szabo K. Zayachkivska, O. Stress: From Hans Selye to today. *Lviv, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Shevchenko Scientific Society*, 2019, 120.
18. Treasure J et al. Eating disorders, *The Lancet*, Volume 395, Issue 10227, 899 - 911, March 2020
19. van Strien T, Koenders P.. How do lifestyle factors relate to general health and overweight?. *Appetite*, 2012, 58.1: 265-270.
20. van Strien T, Frijters JER, Bergers GPA, Defares PB. The Dutch eating behavior questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional and external eating behavior. *International Journal Eating Disorders*. 1986;5:295-315.
21. World Population Review - Most Obese Countries 2020

КЛІНІЧНІ НАСТАНОВИ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES AND RECOMMENDATIONS

Праці НТШ Медичні науки
2020, Том 59, № 1
ISSN 2708-8634 (print) www.mspsss.org.ua

Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci
2020, Vol. 59, 1
www.mspsss.org.ua ISSN 2708-8642 (online)

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.17

For correspondence:

T. Shevchenko Av., 13, 01601, Kyiv
E-пошта: ogolubovska@gmail.com

Received: May, 5, 2020

Accepted: May, 25, 2020

Published online: June, 1, 2020



© Olga Holubovska, 2020

ORCID ID

Olga Golubovska
<https://orcid.org/0000-0003-3455-8718>

Disclosures. The author declared no conflict of interest.

UDC: 616.988.7:578.834.1]-036-08

Primum non nocere*

Olga Holubovska

Department of Infectious Diseases, Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The co-author of the Ministry of Health of Ukraine Protocol "Providing Health Care for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment" aimed to combat COVID-19 presented the preconditions of its creation. Ukraine was faced with COVID-19 at the start of its reforms to the secondary stage of medical care. In addition, there were no regulative documents in the country that would allow doctors to prescribe treatment to patients with COVID-19 using drugs that proved their

effectiveness. Since there still no official recommendations in the world concerning the use of drugs to treat COVID-19 that would be grounded on the evidence-based medicine (such evidence will be obtained at a later stage as data is analyzed), the entire world is now using these treatments as part of clinical trials only. According to WHO, such experimental treatment is now being carried out using over 230 different means, including immunobiological drugs, while in the USA, "Extended access to compassionate use" program was approved by the US Food and Drug Administration (FDA).

The Law of Ukraine "On Amending Some Legislative Acts of Ukraine Aimed at Preventing the Occurrence and Spread of Coronavirus Disease (COVID-19)" states that " coronavirus disease (COVID-19) treatment and/or prevention methods may be used to treat patients with coronavirus disease (COVID-19) confirmed by the laboratory testing if such coronavirus disease (COVID-19) prevention practices and/or treatment are allowed by the official bodies of the USA, European Union Member States, United Kingdom, Swiss Confederation, Japan, Australia, Canada, People's Republic of China, the State of Israel to treat and/or prevent COVID-19 in the respective country or the territory of the European Union based on the decision of the central executive authority responsible for shaping and implementing the state policy in the field of health care subject to the patient's consent to relevant medical intervention.

Keywords: Coronavirus Disease 2019, COVID-19, SARS-CoV-2, Ministry of Health of Ukraine Protocol, health care

Cite this article as: Holubovska O. Primum non nocere. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci 2020;59(1):144-159. <https://doi.org/10.25040/ntsh2020.01.17>

* Do no harm (from Latin)

УДК: 616.988.7:578.834.1]-036-08

Primum non nocere*

Ольга Голубовська

*Кафедра інфекційних хвороб Національного медичного
університету ім. О.О.Богомольця, Київ, Україна*

Співавтором Протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» МОЗ України з метою забезпечення протистояння коронавірусній хворобі (COVID-19) представлено передумови його створення. Україна зустріла COVID-19 на старті реформування другого етапу надання медичної допомоги. Також в країні були відсутні нормативні документи, які дозволяють лікарям призначати лікування пацієнтам з COVID-19 тими препаратами, які в найбільш постраждалих країнах світу показали свою ефективність. Оскільки в світі й досі відсутні будь-які офіційні рекомендації щодо застосування ліків для лікування COVID-19, засновані на засадах доказової медицини (ці докази будуть отримані пізніше по мірі аналізу отриманих даних), увесь світ застосовує це лікування тільки в межах клінічних досліджень. Таке експериментальне лікування зараз проводять згідно даних ВОЗ більш, ніж 230 різними засобами, в т.ч. імунобіологічними препаратами, а в США діє програма "Розширений доступ до жалісливого використання", яка була схвалена Управлінням по санітарному нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів" (FDA).

У законі України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України, спрямованих на запобігання виникненню і поширенню коронавірусної хвороби (COVID-19) зазначено, що "в інтересах лікування особи, хворої на коронавірусну хворобу (COVID-19), підтвержену за результатами лабораторного тестування, можуть також застосовуватися методи лікування та/або профілактики коронавірусної хвороби (COVID-19), якщо такі методи профілактики та/або лікування допущені офіційними органами Сполучених Штатів Америки, країн - членів Європейського Союзу, а також Великобританії, Швейцарської Конфедерації, Японії, Австралії, Канади, Китайської Народної Республіки, держави Ізраїль для застосування при лікуванні та/або профілактиці коронавірусної хвороби (COVID-19) у відповідній країні або на території Європейського Союзу відповідно до рішення центрального органу виконавчої влади, що забезпечує формування та реалізує державну політику у сфері охорони здоров'я, за умови отримання згоди на медичне втручання.

Ключові слова: коронавірусна хвороба-2019, COVID-19, SARS-CoV-2, протокол Міністерства охорони здоров'я України, охорона здоров'я.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.12

Для листування:

Проспект Т. Шевченка, 13, 01601, м. Київ
Е-пошта: ogolubovska@gmail.com

Стаття надійшла: 5.05.2020

Прийнята до друку: 25.05.2020

Опублікована онлайн: 2.06.2020



© О. Голубовська, 2020

ORCID IDs

Olga Golubovska

<https://orcid.org/0000-0003-3455-8718>

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ. Автор декларує відсутність конфлікту інтересів.

* Найперше – не нашкодь (з латині)

Кілька років поспіль експерти ВООЗ попереджали, що світ чекає пандемія, спричинена новим, невідомим штамом збудника, так званим "агентом Х". У якості можливого етіологічного фактора розглядалися декілька кандидатів на "вірус судного дня", так прозвали цей збудник журналісти – новий штам вірусу грипу, вірус Ніпах тощо. Питання лише стояло про те, коли пандемія настане. Окрім цього, прогнозувалось, що збудник прийде в людську спільноту від тварин.

У грудні 2019 р. в м. Ухань (Китайська народна республіка-КНР) було госпіталізовано декілька десятків хворих з пневмонією. Офіційні повідомлення про це від офіційних джерел КНР з'явилися 31 грудня, а вже 30 січня 2020 р. ВООЗ офіційно визнала спалах нового коронавірусу "надзвичайною ситуацією в системі суспільної охорони здоров'я, що має міжнародне значення". Після цього багато країн світу обмежили або повністю заборонили громадянам КНР в'їзд на свою територію. 07 лютого цього року Міжнародний комітет по таксономії вірусів надав новому патогену офіційну назву - SARS-CoV2, враховуючи його спільні риси із збудником тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV), а спричинене ним захворювання згодом отримало назву COVID-19.

За дуже короткий проміжок часу це захворювання створило надзвичайну напругу у діяльності систем охорони здоров'я різних країн, а в найбільш постраждалих спричинило справжній їх колапс. Весь світ став свідком, як клініки економічно розвинутих країн Європи та США ледь справлялись з напливом хворих, дефіцитом ліжок та лікарів, перевантаженням моргів та відсутністю місць на кладовищах. Мільйони людей залишились без необхідних ліків, які пішли на лікування хворих на COVID-19, та без медичної допомоги. Відсутність офіційних чітких рекомендацій щодо протиепідемічних заходів та лікування хворих змусило різні країни нарощувати свої засади вирішення таких питань. У нас ще попереду детальний аналіз щодо доцільності, ефективності та взагалі необхідності здійснення тих чи інших методів протидії захворюванню та його лікування. Робити це дуже складно, оскільки дані офіційної статистики дуже різняться в різних країнах за методиками статистичної обробки даних,

якістю тестування, критеріями оцінки якості надання медичної допомоги тощо.

Україна зустріла цю хворобу на старті реформування другого етапу надання медичної допомоги. В цій реформі багато питань щодо протидії інфекційним хворобам, в т.ч. фінансування інфекційних лікарень були не враховані. Також в країні були відсутні нормативні документи, які дозволяють лікарям призначати лікування тими препаратами, які в найбільш постраждалих країнах світу показали свою ефективність. Таким чином, наші хворі залишалися без шансів отримувати потенційно дієві засоби терапії.

Оскільки в світі й досі відсутні будь-які офіційні рекомендації щодо застосування ліків для лікування COVID-19, засновані на засадах доказової медицини (ці докази будуть отримані пізніше по мірі аналізу отриманих даних), увесь світ застосовує це лікування тільки в межах клінічних досліджень. Таке експериментальне лікування зараз проводять згідно даних ВООЗ більш, ніж 230 різними засобами, в т.ч. імунобіологічними препаратами, а в США діє програма "Розширений доступ до жалісливого використання", яка була схвалена Управлінням по санітарному нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів" (FDA).

У нашій країні було прийнято Закон «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України, спрямованих на запобігання виникненню і поширенню коронавірусної хвороби (COVID-19) [1], де, зокрема, зазначено, що "в інтересах лікування особи, хворої на коронавірусну хворобу (COVID-19), підтверджену за результатами лабораторного тестування, можуть також застосовуватися методи лікування та/або профілактики коронавірусної хвороби (COVID-19), якщо такі методи профілактики та/або лікування допущені офіційним органом Сполучених Штатів Америки, країнами - членами Європейського Союзу, Великобританії, Швейцарської Конфедерації, Японії, Австралії, Канади, Китайської Народної Республіки, держави Ізраїль для застосування при лікуванні та/або профілактиці коронавірусної хвороби (COVID-19) у відповідній країні або на території Європейського Союзу відповідно до рішення центрального органу вико-

навчої влади, що забезпечує формування та реалізує державну політику у сфері охорони здоров'я, за умови отримання згоди на медичне втручання відповідно до цих Основ». Цей закон дозволив нам створити нормативний документ (Наказ МОЗ №722 від 28 березня 2020 г.), який дозволяє (а не зобов'язує!) призначати хворим те лікування, яке призначають у світі. Особливостями цього документу є те, що лікування так званими "протималарійними" препаратами, інгібіторами рецептора ІЛ-6, протівірусними засобами проводять хворим із середньотяжким, тяжким та вкрай тяжким хворим, оскільки легкий перебіг захворювання не підлягає госпіталізації згідно наших нормативних документів та відсутня доступна протівірусна терапія, яка застосовується в світі (ремдесивір, фавіпіравір).

У разі накопичення знань про перебіг COVID-19, появи нових рекомендацій ВООЗ ми також вносимо зміни до положень, що існують. Так, нещодавно було включено низькомолекулярні гепарини як обов'язковий компонент лікування хворих з пневмонією, був вилучений хлорохін як препарат, що показав низьку ефективність та велику кількість несприятливих наслідків (аж до смерті хворих) в США. Хочу зазначити, що більшість цих подій була пов'язана з амбулаторним прийманням препарату, однак нашими нормативними документами це заборонено. Призначення цих ліків можливе лише в умовах стаціонару під контролем ЕКГ.

У світі все більше і більше накопичуються дані про ефективність та безпеку тих чи інших методів лікування COVID-19. Так, нещодавня публікація в журналі *The Lancet*, щодо ефективності застосування гідроксихлорохіну, хлорохіну в комбінації та без з азітроміцином показала відсутність користі від застосування цих препаратів, підвищений ризик шлункових аритмій та навіть несприятливих подій. Автори публікації зазначають, що зв'язок із зниженням сприятливих наслідків захворювання та застосування гідроксихінолону слід інтерпретувати з обережністю, оскільки не можна виключити негативний вплив інших факторів. З іншого боку, в деяких дослідженнях показано значний кліренс вірусу під час застосування гідроксихінолону за рахунок блокування входження вірусу в клітину. Все більше публікацій щодо ефективності застосування у тяжких хворих моноклональних антитіл до інтерлейкінів та їх рецепторів (1,6). Суперечливими залишаються питання щодо доцільності застосування глюкокортикостероїдів за умов різних клінічних ситуацій.

Таким чином, засади до терапії різних форм COVID-19 в світі ще напрацьовуються і вивчаються, тому наше основне завдання – це своєчасна діагностика захворювання та застосування таких методів лікування, що відповідають основному принципу медицини – "не нашкодь".

Література/References

1. Ministry of Health of Ukraine Protocol "Providing Health Care for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment" aimed to combat COVID-19 (edition № 852 from April 10, 2020).
2. https://moz.gov.ua/uploads/4/20030-dn_10042020_852_protokol.pdf

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
від 02 квітня 2020 року № 762
(у редакції наказу Міністерства
охорони здоров'я України
від 10 квітня 2020 року № 852)

ПРОТОКОЛ
«НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)»

2020

Вступ

Протокол розроблено відповідно до Закону України від 30 березня 2020 року № 539-IX «Про внесення змін до деяких законів України щодо забезпечення лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)».

I. Паспортна частина

1. Діагноз. Коронавірусна хвороба (COVID-19).
2. Коди стану або захворювання (МКХ-10 та інших класифікацій) шифр за МКХ-10: U07.1 2019-nCoV гостра респіраторна хвороба [тимчасова назва].
3. Протокол, призначений для всіх медичних працівників, які надають медичну допомогу пацієнтам з коронавірусною хворобою (COVID-19).
4. Мета протоколу: реалізація порядку призначення та застосування лікарських засобів для лікування груп пацієнтів із підтвердженою коронавірусною хворобою (COVID-19) при середньотяжкому, тяжкому, критичному перебігу.
5. Дата складання протоколу: 01.04.2020 р.
6. Дата оновлення протоколу: 09.04.2020 р.
7. Дата перегляду протоколу: за потреби.
8. Список осіб, які брали участь в розробці протоколу:

Микичак Ірина	Заступник Міністра охорони здоров'я, голова робочої групи;
Комаріда Олександр	генеральний директор Фармацевтичного директорату, заступник голови робочої групи;
Ліщишина Олена	начальник відділу стандартизації медичної допомоги департаменту оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», секретар робочої групи;
Ганжа Ірина	керівник експертної групи з питань розвитку служби крові та біобезпеки Директорату громадського здоров'я;
Гаврилюк Андрій	директор Департаменту реалізації політик;
Лясковський Тарас	начальник відділу фармацевтичної діяльності Департаменту реалізації політик;
Острополец Наталія	заступник директора Департаменту реалізації політик, начальник відділу з питань надання медичної допомоги населенню;
Слонецький Ігор	начальник Управління ліцензування та контролю якості надання медичної допомоги;

Орабіна Тетяна	керівник експертної групи з питань надання первинної медичної допомоги Директорату медичних послуг;
Дубров Сергій	професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця;
Голубовська Ольга	завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця;
Камінський В'ячеслав	завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика;
Крамарев Сергій	завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім.О.О.Богомольця;
Ткаченко Руслан	професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології, завідувач циклу з акушерської реанімації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика;
Піняжко Ореста	директор департаменту оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Жовнір Володимир	головний лікар ДУ «Науково- практичний центр дитячої кардіохірургії МОЗ України».
Дудар Ірина	завідувач відділу еферентних технологій ДУ «Інститут нефрології НАМН України»;
Товкай Олександр	директор Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин;
Пархоменко Олександр	завідувач відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України».

9. Коротка епідеміологічна інформація. Поширеність коронавірусної хвороби (COVID-19) в Україні в березні – квітні 2020 року характеризується стрімким зростанням. За прогностичними оцінками госпіталізації потребуватиме до 15% пацієнтів, в тому числі тяжкий і критичний перебіг очікується до 5% випадків.

II. Загальна частина

Цей протокол є частиною нормативно-правових актів, затверджених МОЗ України з метою забезпечення протистояння коронавірусній хворобі (COVID-19). Організаційні заходи, більшість клінічних аспектів, зокрема визначення випадку, госпіталізації за клінічними критеріями, групи ризику розвитку ускладнень захворювання, надання неспецифічного лікування тощо врегульовані наказом МОЗ України від 28 березня 2020 року № 722 «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)», та впроваджуються в закладах охорони здоров'я шляхом розробки клінічних маршрутів пацієнтів та локальних протоколів.

На момент оновлення протоколу відсутнє специфічне протівірусне лікування коронавірусної хвороби (COVID-19), в світі проводиться понад 350 клінічних досліджень. Клінічний протокол містить інформацію щодо лікарських засобів, які зареєстровані з іншими показаннями або не зареєстровані в Україні, але застосовуються для лікування окремих груп пацієнтів з коронавірусною хворобою (COVID-19) в країнах, визначених Законом України від 30 березня 2020 року № 539-IX «Про внесення змін до деяких законів України щодо забезпечення лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)».

III. Основна частина

При госпіталізації обстеження здійснюються для оцінки клінічного стану пацієнта та визначення можливості застосування зазначених в протоколі лікарських засобів з огляду на наявність протипоказань та взаємодію лікарських засобів.

Перелік обстежень при госпіталізації:

ЕКГ з метою виключення подовження інтервалу QT;

загальний клінічний аналіз крові з підрахунком формених елементів;

загальний клінічний аналіз сечі;

біохімічний аналіз крові;

визначення рівня глюкози крові.

В процесі лікування лікарськими засобами гідроксихлорохін, хлорохін, лопінавір/ритонавір повторно оцінюється інтервал QT пацієнта з метою контролю виникнення протипоказань.

Призначення лікарських засобів здійснюється з урахуванням індивідуального перебігу захворювання, супутньої патології та наявності протипоказань (таблиці 1, 2) та за умови отримання інформованої згоди, що додається.

У випадку виникнення несприятливих наслідків застосування лікарських засобів незалежно від статусу реєстрації в Україні, а саме побічної реакції та/або відсутності ефективності лікарського засобу, повідомте про це, заповнивши Карту-повідомлення про побічну реакцію лікарського засобу, вакцини, туберкуліну, та/або відсутність ефективності лікарського засобу,

та/або несприятливу подію після імунізації/туберкулінодіагностики (НППІ) (Форма № 137/о), затверджену наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 року № 898 «Про затвердження Порядку здійснення фармаконагляду», зареєстрованого Міністерством юстиції України 29 січня 2007 року за № 73/13340, та направивши її у встановленому Міністерством охорони здоров'я України Порядку здійснення фармаконагляду.

Таблиця 1. Лікування пацієнтів дорослого віку

Ступінь тяжкості	Лікувальні заходи	Протипоказання
Підтверджений COVID-19: захворювання середнього ступеню тяжкості, пацієнт належить до групи ризику тяжкого і критичного перебігу	<p>Розгляньте початок лікування гідроксихлорохіном, якщо немає протипоказання: 400 мг при підозрі/діагнозі; 400 мг через 12 годин; надалі 200 мг двічі на день до 5 днів.</p> <p>Зверніть увагу: припиніть лікування гідроксихлорохіном, якщо спостереження за пацієнтом буде продовжуватися вдома.</p> <p>Якщо немає гідроксихлорохіну, розгляньте можливість застосування препаратів на основі хлорохіну 600 мг (10 мг/кг) при діагнозі та 300 мг (5 мг/кг) через 12 годин, надалі 300 мг (5 мг/кг) двічі на день до 5 днів або хлорохін фосфат 1000 мг при діагнозі та 500 мг через 12 годин, надалі 300 мг двічі на день до 5 днів.</p> <p>Або розглянути: фавіпіравір 1-й день 1600 мг, потім 2-3 рази на день 600 мг на добу протягом 5-14 днів.</p> <p>У випадку погіршення стану пацієнта, при загрозі тяжкого</p>	<p>Протипоказання: відома алергічна реакція на лікарський засіб.</p> <p>Застереження: інтервал QTc>500 мсек; гіпокаліємія; взаємодія лікарських засобів, відповідно до інструкції для медичного застосування. Можлива взаємодія гідроксихлорохіну, ймовірно, така сама як у хлорохіну; відома недостатність глюкозо-6-фосфат дегідрогенази; важка міастенія; порфірія; патологія сітківки; епілепсія; неконтрольований діабет.</p> <p>Зверніть увагу: вагітність не є протипоказанням, як така (великий досвід безпечного застосування хлорохіну); див. співвідношення користь/ризик.</p> <p>Зверніть увагу: з обережністю використовуйте при ураженні нирок з</p>

	<p>перебігу та швидкого прогресування захворювання: лейкопенія та/або лімфопенія в загальному аналізі крові; підвищений рівень С-реактивного білка; підвищений рівень ІЛ-6, ІЛ-2 розглянути призначення тоцилізумабу 4-6 мг/кг, рекомендована доза 400 мг, введення дози впродовж 1 години на 100 мл 0,9% фізіологічного розчину. При потребі повторно через 12 год. Максимальна курсова доза – 3 введення (в середньому на пацієнта – 3 флакони по 400 мг/20 мл).</p>	<p>урахуванням недостатності даних фармакокінетики; зберігайте таку ж навантажувальну дозу як 1-го дня, але зменшіть дози на 2-5 дні до 50%, якщо швидкість клубочкової фільтрації 10-30 мл/хв, і до 25% – якщо швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв або застосовується діаліз (дуже слабкі докази).</p> <p>Зверніть увагу: Виконуйте ЕКГ щодня, якщо початковий QTc 450-500 мсек та біохімічний аналіз крові (включаючи рівень калію) відповідно до основного захворювання. Якщо можливо, уникайте хінолонів та макролідів або ретельно контролюйте рівень QT, якщо ці антибіотики потрібні.</p>
<p>Підтверджений COVID-19. Тяжкий перебіг ≥ 1 з наступного: частота дихання ≥ 30/хв (дорослі); ≥ 40/хв</p>	<p>Оптимальна підтримуюча терапія в лікарняній палаті (або реанімаційному відділенні). Забезпечте O₂. Ретельно розгляньте застосування антибіотиків або протигрибкових засобів відповідно до локальної епідеміології. Розгляньте початок лікування</p>	<p>Протипоказання: відома алергічна реакція на лікарський засіб. Застереження: інтервал QTc > 500 мсек; гіпокаліємія; взаємодія лікарських засобів, відповідно до інструкції для медичного застосування. Можлива взаємодія гідроксихлорохіну,</p>

<p>(діти <5). Насичення киснем крові ≤93%: співвідношення PaO₂/FiO₂ <300. Інфільтрати в легенях >50% легеневого поля протягом 24-48 год.</p>	<p>гідроксихлорохіном, якщо немає протипоказання 400 мг при діагнозі; 400 мг через 12 годин; надалі 200 мг двічі на день до 5 днів. Зверніть увагу: якщо немає гідроксихлорохіну, розгляньте можливість застосування препаратів на основі хлорохіна 600 мг (10 мг/кг) при діагнозі та 300 мг (5 мг/кг) через 12 годин, надалі 300 мг (5 мг/кг) двічі на день до 5 днів або хлорохін фосфат 1000 мг при діагнозі та 500 мг через 12 годин, надалі 300 мг двічі на день до 5 днів. Розгляньте застосування лопінавір/ритонавір* 400/100 мг (2 таблетки по 200/50 мг) двічі на день протягом 14 днів), як другий варіант вибору лише якщо гідроксихлорохін/хлорохін протипоказані та за умови, що він може застосовуватись протягом 10 днів після початку симптомів (перевірте також взаємодію лікарських засобів); або у дітей < 10 кг (після консультації інфекціоніста). Або розглянути: фавіпіравір 1-й день 1600 мг, потім 2-3 рази на день 600 мг на добу протягом 5-14 днів. У випадку погіршення стану пацієнта, при загрозі тяжкого перебігу та швидкого</p>	<p>ймовірно, така сама як у хлорохіну; відома недостатність глюкозо-6-фосфат дегідрогенази; важка міастенія; порфірія; патологія сітківки; епілепсія; неконтрольований діабет. Зверніть увагу: вагітність не є протипоказанням, як така (великий досвід безпечного застосування хлорохіну); див. співвідношення користь/ризик. Зверніть увагу: з обережністю використовуйте при ураженні нирок з урахуванням недостатності даних фармакокінетики; зберігайте таку ж навантажувальну дозу як 1-го дня, але зменшіть дозу на 2-5 дні до 50%, якщо швидкість клубочкової фільтрації 10-30 мл/хв, і до 25% - якщо швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв або застосовується діаліз (дуже слабкі докази). Зверніть увагу: Виконуйте ЕКГ щодня, якщо початковий QTc 450-500 мсек та</p>
---	---	--

	<p>прогресування захворювання: лейкопенія та/або лімфопенія в загальному аналізі крові; підвищений рівень С-реактивного білка; підвищений рівень ІЛ-6, ІЛ-2 розглянути призначення тоцилізумабу 4-6 мг/кг, рекомендована доза 400 мг, введення дози впродовж 1 години на 100 мл 0,9% фізіологічного розчину. При потребі повторно через 12 год. Максимальна курсова доза – 3 введення (в середньому на пацієнта – 3 флакони по 400 мг/20 мл).</p>	<p>біохімічний аналіз крові (включаючи рівень калію) відповідно до основного захворювання. Якщо можливо, уникайте хінолонів та макролідів або ретельно контролюйте рівень QT, якщо ці антибіотики потрібні.</p>
<p>Підтверджений COVID-19. Критичний перебіг захворювання ≥ 1 з наступного: гострий респіраторний дистрес синдром; сепсис; змінена свідомість; поліорганна недостатність.</p>	<p>Оптимальна підтримуюча терапія у відділенні інтенсивної терапії. Механічна вентиляція. Спеціальна профілактика та лікування гострого респіраторного дистрес синдрому. Відстеження вторинних бактеріальних та опортуністичних інфекцій (<i>Aspergillus</i>). Запобігання подальшому фіброзу легень. Ремдесивір** (тільки в умовах клінічного дослідження): ударна доза 200 мг (в/в, протягом 30 хв); 100 мг один раз на день від 2 до 10 днів. Якщо ремдесивір відсутній: розгляньте можливість застосування гідроксихлорохіну,</p>	<p>Все ще існує обмежена інформація щодо взаємодії лікарських засобів. Оцінку користь/ризик слід проводити індивідуально. Рекомендовано ретельний моніторинг токсичності ремдесивіру або зменшеної ефективності супутнього препарату. Перевірте взаємодію з іншими лікарськими засобами.</p>

	<p>хлорохіну, при тому ж дозуванні та моніторингу, як вище; замініть ремдесивіром, якщо з'явиться.</p> <p>Гідроксихлорохін, хлорохін з обережністю застосовувати при нирковій/ печінковій/ серцевій недостатності.</p> <p>Або розглянути: фавіпіравір 1-й день 1600 мг, потім 2-3 рази на день 600 мг на добу протягом 5-14 днів.</p> <p>Розглянути призначення тоцилізумабу пацієнтам з групи ризику (визначених в наказі МОЗ №722 від 28.03.2020 р.) при загрозі тяжкого перебігу та швидкого прогресування захворювання: лейкопенія та/або лімфопенія в загальному аналізі крові; підвищений рівень С-реактивного білка; підвищений рівень ІЛ-6, ІЛ-2.</p> <p>Тоцилізумаб 4-6 мг/кг, рекомендована доза 400 мг, введення дози впродовж 1 години на 100 мл 0,9% фізіологічного розчину. При потребі повторно через 12 год. Максимальна курсова доза – 3 введення (в середньому на пацієнта - 3 флакони по 400 мг/20 мл).</p>	
--	--	--

*Станом на 31.03.2020 в наявності публікації щодо відсутності переваг ефективності застосування зазначеного лікарського засобу, порівняно із підтримуючою терапією.

**Тільки в умовах клінічного дослідження.

Таблиця 2. Лікування пацієнтів дитячого віку із підтвердженим випадком, підозрілим випадком із клініко-епідеміологічним підтвердженням, тяжким перебігом

Лікарський засіб	Дозування	Тривалість курсу
Всі ступені тяжкості		
Гідроксихлорохін	Вік <6 років: гідроксихлорохін сульфат 6,5 мг / кг / добу, розділений на 2 рази на день (максимальна доза - 400 мг / добу) Вік > 6 років: гідроксихлорохін сульфат 10 мг / кг / добу, розділений на 2 рази на день (максимальна доза – 400 мг / добу). Протипоказання: QTc > 500 мсек (ЕКГ перед лікуванням, та раз на день, якщо QTc > 450 мсек), важка міастенія, порфірія, захворювання сітківки, епілепсія.	5 днів
або		
Хлорохіну фосфат	1-й день 16 мг/кг/1 раз, через 12 годин – 7,6 мг/кг, на 2-й – 5-й день по 7,6 мг/кг/добу. Протипоказання:QTc > 500 мсек (ЕКГ перед лікуванням, та раз на день, якщо QTc > 450 мсек), тяжка міастенія, порфірія, захворювання сітківки, епілепсія, аміодарон, кларитроміцин, вориконазол (QT!)	5 днів
Тяжкий перебіг		
або		
Лопінавір / ритонавір (розчин)	від 7 до 15 кг - 12/3 мг/кг 7 – 10 кг - 1,25 мл > 10 кг < 15 кг - 1,75 мл від 15 до 40 кг - 10/2,5 мг/кг 15-20 кг - 2,25 мл >20-25 кг - 2,75 мл >25-30 кг - 3,5 мл >30-35 кг - 4 мл >35-40 кг - 4,75 мл	7 днів
	> 2 тижнів життя до 6 місяців 16/4 мг/кг (відповідає 0,2 мл/кг),	7 днів

	300/75 мг/м ² (відповідає 3,75 мл/м ²) Двічі на добу під час годування	
Лопінавір / ритонавір таблетки, капсули	400 мг/100 мг двічі на добу	7 днів
При коінфекції вірусу грипу		
Осельтамівір	Діти віком 0 - 12 місяців - 3 мг/кг двічі на добу Від 10 кг до 15 кг - 30 мг 2 рази на добу > 15 кг до 23 кг - 45 мг 2 рази на добу > 23 кг до 40 кг - 60 мг 2 рази на добу > 40 кг - 75 мг 2 рази на добу	5 днів

IV. Перелік літературних джерел, використаних при розробці клінічного протоколу медичної допомоги

1. World Health Organization (WHO) Off-label use of medicines for COVID-19, 31.03.2020. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-covid-19>
2. European Medicines Agency (EMA) Update on treatments and vaccines against COVID-19 under development, 31.03.2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/update-treatments-vaccines-against-covid-19-under-development>
3. European Medicines Agency (EMA) COVID-19: chloroquine and hydroxychloroquine only to be used in clinical trials or emergency use programmes, 01.04.2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes>
4. European Medicines Agency (EMA) provides recommendations on compassionate use of remdesivir for COVID-19, 03.04.2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-provides-recommendations-compassionate-use-remdesivir-covid-19>
5. European Medicines Agency (EMA) Summary on compassionate use Remdesivir, 03.04.2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-use-remdesivir-gilead_en.pdf
6. European Medicines Agency (EMA) EU authorities agree new measures to support availability of medicines used in the COVID-19 pandemic, 06.04.2020: <https://www.ema.europa.eu/en/news/eu-authorities-agree-new-measures-support-availability-medicines-used-covid-19-pandemic>
7. European Medicines Agency (EMA) Compassionate use <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>
8. U.S. Food and Drug Administration (FDA) Emergency Use Authorization (EUA) of chloroquine phosphate and hydroxychloroquine sulfate for treatment of COVID-19. <https://www.fda.gov/media/136534/download>
9. U.S. Food and Drug Administration (FDA) Expanded Access. <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/expanded-access>
10. Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf
11. Recommendations pour le traitement des enfants atteints de COVID-19 Belgian Pediatric Covid-19 Task Force (Adaptation du protocole original de la KULeuven http://gbs-vbs.org/fileadmin/user_upload/Unions/PED/Belg_Recomm_COVID_ped_31mar_FR.pdf
12. French legal order. Decree No. 2020-314 of March 25, 2020 supplementing Decree No. 2020-293 of March 23, 2020 prescribing the general measures necessary to deal with the COVID-19 epidemic in the context of the state of health emergency. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000041755775&categorieLien=id>

14. World Health Organization (WHO) Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected (13.03.2020): [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
16. CDC Information for Clinicians on Therapeutic Options for COVID-19 Patients. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>
17. Austrian Society for Internistic and General Intensive Care Medicine and Emergency Medicine, ÖGARI. ICU Therapy guideline for the treatment of patients with a SARS CoV2 infection, 29.03.2020 <https://www.anaesthesienews.com/wp-content/uploads/%C3%96GARI-FASIM-%C3%96GAIIN-Guideline-NEU-Covid19-290320.pdf>
18. China National Health Commission. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7), 03.03.2020: <https://www.chinadaily.com.cn/pdf/2020/1.Clinical.Protocols.for.the.Diagnosis.and.Treatment.of.COVID-19.V7.pdf>
19. Chinese Centre for Disease Control and Prevention). Diagnosis and treatment. COVID-19 Prevention and Control, 2020: <http://www.chinacdc.cn/en/COVID19/202002/P020200310326343385431.pdf>
20. Circolare del ministero con raccomandazioni per persone immunodepresse: Raccomandazioni per la gestione dei pazienti immunodepressi residenti nel nostro Paese in corso di emergenza COVID-19, <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73753&parte=1%20&serie=null>
21. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2020 m. kovo 17 d. įsakymu Nr. V-383: SUAUGUSIŲJŲ COVID-19 LIGOS (KORONAVIRUSO INFEKCIJOS) DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO TVARKOS APRAŠAS) http://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/COVID-19_dgn%20ir%20gydymo%20aprasas%20SUVESTINIS.pdf
22. Protocole pour la prise en charge de Patients ayant une infection COVID-19 confirmée ou suspectée, CONSEIL SUPERIEUR DES MALADIES INFECTIEUSES <https://sante.public.lu/fr/espace-professionnel/recommandations/direction-sante/000-covid-19/index.html>
23. Medicamenteuze behandelopties bij patiënten met COVID-19 (infecties met SARS-CoV-2), De Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB) <https://swab.nl/nl/covid-19>
24. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 (AEMPS) <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>
25. Αντιϊικά φάρμακα και θεραπεία ασθενών με λοίμωξη από το νέο κορωνοϊό SARS-CoV-2 14 Μαρτίου 2020, National Public Health Organization, NPHO, Ministry of Health: <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2020/03/covid-19-odigies-therapeias.pdf>
26. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment, 2020: <https://covid-19.alibabacloud.com/>
27. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med 2020; :NEJMoa2001282 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282>
28. Interactions with Experimental COVID-19 Therapies <https://www.covid19-druginteractions.org/>

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.16

For correspondence:

69 Pekarska str., Lviv, Ukraine, 79057
E-пошта: nmatolinets@gmail.com
Olegolegovych@ukr.net

Received: May, 4, 2020

Accepted: May, 22, 2020

Published online: Jun, 2, 2020



© Natalia Matolinets,
Oleh Samchuk, 2020

ORCID IDs

Nataliya Matolinets:

<https://orcid.org/0000-0001-6656-3621>

Oleh Samchuk:

<https://orcid.org/0000-0002-8710-1271>

Disclosures. The authors declared no conflict of interest.

Author Contributions:

Concept – N. Matolinets;

Data Collection and/or Processing –

N. Matolinets, O. Samchuk;

Review and editing: N. Matolinets,

O. Samchuk

Funding. The authors declared that this study had received no financial support.

UDC: 616.988.7:578.834.1]:616.12/.24-
036.882-08]-036

Cardiopulmonary resuscitation and intensive care in patients with coronavirus disease (clinical cases)

Natalia Matolinets¹, Oleh Samchuk²

¹*Department of Anaesthesiology and Intensive Care of the Communal Non-Profit Enterprise "Lviv Clinical Emergency Care Hospital", Lviv, Ukraine,*
²*Department of Anaesthesiology and Intensive Care of Danylo Halytsky National Medical University, Lviv, Ukraine*
²*Communal Non-Profit Enterprise "Lviv Clinical Emergency Care Hospital", Lviv, Ukraine*

This is an analysis of cardiopulmonary resuscitation and intensive care of patients suffering from the pandemic spread of the coronavirus COVID-19. High contagiousness of COVID-19, its asymptomatic or, on the contrary, severe course, difficulties with early laboratory confirmation of the diagnosis all leads to increased risks of staff infection, especially in the departments of anaesthesiology and intensive care (AIC). Therefore, a clear understanding of the algorithms of resuscitation procedures and principles of medical staff protection is critical. To fight the coronavirus disease (COVID-19), the practical experience based on the application of the protocol adopted by the Ministry of Health of Ukraine No 722 "Organization of Medical Care for Patients with Coronavirus Disease (COVID-19)" dated March 28, 2020, is described.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, medical staff protection, cardiopulmonary resuscitation

Cite this article as: Matolinets N, Samchuk O. Cardiopulmonary resuscitation and intensive care in patients with coronavirus disease (clinical cases). Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci 2020;59(1):160-180. <https://doi.org/10.25040/ntsh2020.01.16>

Coronavirus disease is a disease belonging to the group of acute respiratory viral infections (ARVI), which occurs throughout the year and is characterized by damage to the upper respiratory tract and slightly pronounced intoxication with a favorable prognosis, except special variants — severe acute respiratory syndrome (SARS), Middle East respiratory syndrome coronavirus, and 2019 coronavirus disease (COVID-19) with its outbreak causing the pandemic spread of the disease since 2019. The incidence of acute coronavirus respiratory diseases ranges from 4.5 to 10% of all ARVIs [1].

About 15% of people have a severe form of the disease. On day 8-9 of the disease, these

patients start feeling the symptoms of acute respiratory distress syndrome when fluids (infiltrates) begin to accumulate in the lungs. Patients with a severe form of the disease need emergency care, they are admitted in the intensive care units for oxygen therapy [1]. High contagiousness of COVID-19, its asymptomatic or, on the contrary, severe course, difficulties with early laboratory confirmation of the diagnosis all leads to increased risks of staff infection, especially in anaesthesiology and intensive care (AIC) units. Therefore, a clear understanding of the algorithms of resuscitation procedures and principles of medical staff protection against the new disease is critical. Considering the rapid development of complications in case of severe

УДК: 616.988.7:578.834.1]:616.12/.24-036.882-08]-036

Особливості серцево-легеневої реанімації та інтенсивної терапії у пацієнтів з коронавірусною інфекцією (клінічні випадки)

Наталія Матолінець^{1, 2}, Олег Самчук³

¹ Відділення анестезіології та інтенсивної терапії Комунального некомерційного підприємства «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги міста Львова», Львів, Україна,

² Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Львів, Україна

³ Комунальне некомерційне підприємство «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги міста Львова», Львів, Україна

Представлено аналіз тактики проведення серцево-легеневої реанімації в світлі безпеки персоналу і пацієнтів за умов пандемічного поширення коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) та особливості інтенсивної терапії у хворих з захворюванням COVID-19. Висока контагіозність захворювання COVID-19, безсимптомний, або, навпроти, тяжкий перебіг, труднощі з раннім лабораторним підтвердженням діагнозу призводять до зростання ризиків інфікування персоналу, особливо відділень анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ). Саме тому чітке розуміння алгоритмів проведення реанімаційних процедур та принципів захисту медичного персоналу має життєво важливе значення. З метою забезпечення протистояння коронавірусній хворобі (COVID-19) охарактеризовано практичний досвід застосування протоколу МОЗ України № 722 «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)» від 28 березня 2020 року.

Ключові слова: COVID-19, SARS-CoV-2, захист медичного персоналу, серцево-легенева реанімація

Актуальність. Коронавірусна інфекція - вірусне антропонозне захворювання з групи гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ), яке зустрічається в усі сезони року та характеризується ураженням верхніх відділів респіраторного тракту та незначно вираженою інтоксикацією із доброякісним прогнозом за виключенням особливих варіантів — тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS), близькосхідного коронавірусного респіраторного синдрому та коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19), спалах якої йде з пандемічним поширенням з 2019 року. Частота гострих респіраторних

захворювань коронавірусної етіології коливається від 4,5 до 10 % від усіх ГРВІ.

Близько 15% людей переносять інфекцію тяжко. На 8-9 день захворювання у таких пацієнтів починають виникати ознаки гострого респіраторного дистрес-синдрому, при якому в легенях починається накопичуватися рідина (інфільтрати). Пацієнтам з тяжкою формою хвороби необхідна екстрена допомога, їх переводять у реанімацію задля кисневої терапії [1]. Висока контагіозність захворювання COVID-19, безсимптомний, або, навпроти, тяжкий перебіг,

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.12

Для листування:

м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010
E-пошта: nmatolinets@gmail.com
olegolegovych@ukr.net

Стаття надійшла: 4.05.2020

Прийнята до друку: 22.04.2020

Опублікована онлайн: 2.06.2020



© Наталія Матолінець,
Олег Самчук, 2020

ORCID IDs

Nataliya Matolinets:

<https://orcid.org/0000-0001-6656-3621>

Oleh Samchuk:

<https://orcid.org/0000-0002-8710-1271>

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ. Автор декларує відсутність конфлікту інтересів.

Особистий внесок авторів:

Ідея – Н. Матолінець

Дослідження та написання статті – Н. Матолінець, О. Самчук

Редагування і затвердження остаточного варіанту статті – Н. Матолінець

Фінансування. Автори декларують відсутність фінансування у підготовці даної статті.

forms of COVID-19, this review analyses tactics of cardiopulmonary resuscitation in light of staff and patient safety, as well as the peculiarities of intensive care for patients with COVID-19.

SARS-CoV-2 transmission mechanisms. SARS-CoV-2 is mainly transmitted by the respiratory discharge of the infecting agent and transmission either directly from the patient or by touching contaminated surfaces.

Respiratory discharge is released in the form of tiny droplets (> 5-10 microns in diameter) or airborne aerosol particles (<5 microns). Droplets fall on the surface within 1-2 meters of the patient's airway, while aerosol in the air may remain suspended for a long time [2].

Personal protection strategy. The principle of building a strategy for the use of personal protective equipment (PPE) is based on a clear understanding of infecting mechanisms. A minimum set of personal protective equipment against droplets includes gloves, short-sleeved apron, liquid-resistant medical masks, eye and face protection (liquid-resistant medical mask with a built-in visor or full protective shield/visor or protective glasses made of polycarbonate, etc.).

A minimum set of PPE for predicted aerosol formation includes gloves, long-sleeved overalls, FFP3 filter mask or N99 respirator (FFP2 or N95 if FFP3 is not available), eye and face protection (safety glasses, polycarbonate visor or equivalent). Besides, powered air-purifying respirators (PAPR) with extensible covers can be used.

The European standard (EN 149: 2001) divides FFP respirators into three classes: FFP1, FFP2, and FFP3 with a minimum filtration efficiency of 80%, 94%, and 99% respectively. The US National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) classifies respirators filtering particles into nine categories based on their oil resistance and efficiency in filtering airborne particles. N indicates "not resistant to oil", R means "moderately resistant to oil", and P – "strongly resistant to oil". Letters N, R, or P are accompanied by numbers 95, 99, or 100 respectively, which indicates the minimum filter efficiency of 95%, 99%, and 99.97% in deferring airborne aerosol particles (<0.5 microns) [3, 4].

Staff protection. The latest systematic review

and meta-analysis include several randomized controlled trials (RCT) [5] and identifies one new RCT [6]. In total, 4 RCTs (5,549 people) included health workers using N95 respirators or medical masks [6,7,8]. In terms of staff safety, surgical medical masks are probably as good as N95 respirators in protecting against documented seasonal respiratory viral infections (such as influenza, but not measles) [9, 10].

Based on the analysis of 4 RCT data, the relative effect (95% CI) of respiratory masks compared to surgical masks was low relative to the incidence of documented influenza, respiratory infection, flu-like infection, and clinical respiratory infection. However, it should be borne in mind that during cardiopulmonary resuscitation, risks of infection are significantly higher. Therefore, healthcare providers involved in aerosol-generating procedures for patients with COVID-19 in the intensive care unit are recommended to make use of built-in respiratory masks (N95, FFP2 respirators or similar), as opposed to surgical medical masks, in addition to other personal protective equipment (i.e. gloves, overalls, eye protectors, such as a protective mask or eye-shield) (best practice) [11].

Cardiopulmonary resuscitation. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) provides the following treatment recommendations for outpatient cardiopulmonary resuscitation (CPR) [12]:

- Chest compressions and cardiopulmonary resuscitation are considered as methods that may potentially lead to the formation of aerosols – aerosol-generating procedures (weak recommendation, very low evidence certainty).
- During the current COVID-19 pandemic, only chest compressions and public access defibrillation should be used during resuscitation (best clinical practice).
- It is proposed that during the current COVID-19 pandemic, in addition to chest compressions, first-responders who are willing, trained, and able to do so can perform CPR to children (best clinical practice).

After CPR, hands must be thoroughly washed with soap or alcohol-based hand gel as soon as possible, and local health authorities contacted to learn about examinations to be conducted upon the contact with a person with suspected or confirmed COVID-19.

труднощі з раннім лабораторним підтвердженням діагнозу призводять до зростання ризиків інфікування персоналу, особливо відділень анестезіології та інтенсивної терапії (BAIT). Саме тому чітке розуміння алгоритмів проведення реанімаційних процедур та принципів захисту медичного персоналу у протидії новій хворобі має життєво важливе значення. Враховуючи блискавичний розвиток ускладнень у важких формах COVID-19, в даному огляді проаналізовано тактику проведення серцево-легеневої реанімації в світлі безпеки персоналу і пацієнта та особливості інтенсивної терапії у хворих з захворюванням COVID-19.

Механізми передачі SARS-CoV-2. Основним механізмом поширення SARS-CoV-2 є респіраторний шлях виділення збудника і передача хвороби або безпосередньо від пацієнта, або при торканні до забруднених поверхонь.

Дихальні секрети виділяються або у вигляді дрібних крапель (> 5–10 мкм в діаметрі), або повітряних аерозольних часточок (<5 мкм). Краплі падають на поверхні в межах 1–2 метрів від дихальних шляхів пацієнта, в той час як аерозоль і повітрі може залишатися суспендованим на тривалий період [2].

Стратегія індивідуального захисту. Принцип побудови стратегії застосування засобів індивідуального захисту (ЗІЗ) базується на чіткому розумінні механізмів інфікування. Мінімальний комплект засобів індивідуального захисту від дрібних крапель (ЗІЗ) включає: рукавички, фартух з короткими рукавами, стійкі до рідини хірургічні маски, захист очей та обличчя (стійка до рідин хірургічна маска з вбудованим козирком або повним захисним екраном, козирком чи захисні окуляри з полікарбонату, та ін.).

Мінімальний комплект ЗІЗ при прогнозованому утворенні аерозолу включає: рукавички, халат з довгими рукавами, фільтр-маску типу FFP3 або маску, респіратор N99 (FFP2 або N95, якщо FFP3 немає в наявності), захист очей і обличчя (захисні окуляри, козирок з полікарбонату або їх еквівалент). Крім того, можуть використовуватися респіратори з очищенням повітря (PAPR) з витяжними кришками.

Європейський стандарт (EN 149: 2001) класифікує респіратори FFP на три класи: FFP1, FFP2 і FFP3 з відповідною мінімальною ефективністю фільтрації 80%, 94% і 99%. Національний інститут охорони праці США (NIOSH) класифікує респіратори, що фільтрують частинки, на дев'ять категорій на основі їх стійкості до олії та їх ефективності у фільтруванні повітряних частинок. N вказує «не стійкий до олії», R – «помірно стійкий до олії», а P – «сильно стійкий до олії». Літери N, R або P супроводжуються цифровими позначеннями 95, 99 або 100, які вказують на мінімальну ефективність фільтра у 95%, 99% та 99,97% щодо затримки повітряних аерозольних частинок (<0,5 мкм) [3, 4].

Захист персоналу. Останній систематичний огляд і мета-аналіз включає ряд рандомізованих досліджень (РД) [50] та ідентифікував одне нове РД [6]. В цілому, в 4 РД (5549 осіб) були включені працівники охорони здоров'я в групі вжитку респіраторів N95 або медичних масок [6,7,8]. Стосовно безпеки персоналу, хірургічні медичні маски, ймовірно, не поступаються респіраторам N95 для забезпечення захисту від лабораторно підтверджених сезонних респіраторних вірусних інфекцій (наприклад, грипу, але не кору) [9, 10].

Відносний ефект (95% ДІ) від застосування респіраторних масок порівняно з хірургічними на підставі аналізу даних 4 РД був низьким відносно частоти лабораторно підтвердженої грипозної інфекції, респіраторної інфекції, грипо-подібної інфекції та клінічної респіраторної інфекції, ВШ 1.08 (0.84 - 1.38), 0.94 (0.80 - 1.11), 0.76 (0.51 - 1.13) та 0.67 (0.44 - 1.02), відповідно. Проте, слід мати на увазі, що при проведенні серцево-легеневої реанімації ризику інфікування суттєво вищі. Тому медичним працівникам, які виконують аерозоль-генеруючі процедури у пацієнтів з COVID-19 у відділенні інтенсивної терапії, рекомендовано використовувати вбудовані респіраторні маски (респіратори N95, FFP2 або аналогічні), на відміну від хірургічних медичних масок, на додаток до інших засобів індивідуального захисту (тобто, рукавичок, халатів і засобів захисту очей, таких як захисна маска або захисні окуляри) (заява про найкращу практику) [11].

First responders or trained volunteers should only be instructed to carry out resuscitation if they have access to and are trained to use PPE. If they only have PPE that protects against droplets, they should only perform defibrillation (when there are indications for it) and avoid chest compressions for patients with suspected or confirmed COVID-19.

Medical professionals must always use PPE with appropriate safety precautions when performing aerosol-generating procedures (chest compressions, interventions on airways, and ventilation) during resuscitation [13].

Chest compressions and ventilation using a bag valve mask and oxygen should be performed in a 30: 2 ratio by pausing chest compressions during ventilation to minimize the risk of aerosol particle discharge. BLS teams that are less qualified or do not have skills of ventilation using a bag valve mask should not perform this procedure due to the risk of aerosol formation. These teams must put an oxygen mask on the patient's face, give oxygen, and administer CPR only by compressing the chest [12].

Use a High-Efficiency Particulate Air filter (HEPA) or Heat and Moisture Exchange filter (HME) between the self-inflating valve-bag and the mask to minimize the risk of spreading the virus. Hold the mask with both hands and make sure that it fits tightly during ventilation using a bag valve mask. This requires a second responder - a person who administers compressions can squeeze the bag during the pause after every 30 compressions [14].

Safety is paramount. Safety priorities that have changed during the pandemic include (1) self-safety of the care provider; (2) the safety of colleagues and caregivers; and (3) the patient's safety. The time required to ensure safety during care is an acceptable part of the resuscitation process [13, 14, 15].

Safety is paramount. Safety priorities that have changed during the pandemic include (1) self-safety of the care provider; (2) the safety of colleagues and caregivers; and (3) the patient's safety. The time required to ensure safety during care is an acceptable part of the resuscitation process [13, 12, 14].

Any patients with COVID-19 at risk of rapid deterioration in their condition or intrahospital cardiac arrest should be identified as early as possible. All appropriate measures to prevent cardiac arrest and avoid unprotected CPR must be taken. For those who do not need resuscitation, the decision must be made and communicated to the relatives. COVID-19 patients with severe respiratory failure deemed unfit for tracheal intubation and mechanical ventilation or multi-organ failure support are unlikely to survive a resuscitation attempt in case of cardiac arrest. For these patients, it is likely expedient to make a decision not to attempt CPR (DNACPR).

Personal protective equipment (PPE) must be available to protect the staff during a resuscitation attempt. Note, that putting the PPE on can slightly delay the start of closed-chest cardiac massage, yet staff safety is a priority here.

The sequence of actions in case of intrahospital cardiac arrest in a patient with confirmed or suspected COVID-19: If the patient is unresponsive and not breathing, check for vital signs and pulse. However, do not listen to the breath and do not place your cheek next to the patient's face. Urgently send someone to make a COVID-related cardiac arrest call (local number) and bring a defibrillator. If the defibrillator is at hand, in case of ventricular fibrillation or pulseless ventricular tachycardia (VF/pVT), switch in on, apply pads and discharge the current. If the patient's state is still VF/pVT, and you are wearing PPE with protection against aerosol particles, start the closed-chest cardiac massage. If not, perform two additional discharges (when indicated) while other medical professionals put on the appropriate PPE. Limit the number of staff in the room and by the bed. Assign an employee who will stand by the door while doing this. All the staff that is not immediately required must keep a distance from the patient and wear protective suits. If there are no signs of life, start closed-chest cardiac massage (continuously - until the bag valve mask arrives). If there is no bag valve mask, put on an oxygen mask, and start oxygen flow. Leave the oxygen mask on the patient until the bag valve mask arrives [15].

As soon as the bag valve mask is available, follow the compression algorithm: ventilation with a 30:2 ratio. Make sure that there is an antiviral filter (HME or HEPA) between the self-

Серцево-легенева реанімація. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) надає наступні рекомендації щодо лікування при позашпитальному проведенні серцево-легеневої реанімації (СЛР) [12]:

- стиснення грудної клітки та серцево-легенева реанімація вважаються потенційно такими, які призводять до утворення аерозолів – аерозоль-генеруючі процедури (слабка рекомендація, дуже низька визначеність доказів).
- у поточній пандемії COVID-19 при проведенні реанімації слід застосовувати лише стиснення грудної клітки та дефібриляцію з загальним доступом (твердження хорошої клінічної практики).
- пропонується, щоб у поточній пандемії COVID-19 рятувальники, які бажають, навчені та здатні це зробити, можуть додатково до стиснення грудної клітки проводити рятувальні вдихи дітям (твердження про добру практику).

Після проведення СЛР слід якомога швидше ретельно помити руки з милом або продезінфікувати їх гелем для рук на спиртовій основі та звернутися до місцевих органів охорони здоров'я, щоб дізнатися про обстеження після перебування у контакті з особою, яка має підозру або підтверджений COVID-19.

Перші, хто реагуватиме, або навчені добровольці, повинні скеровуватись для проведення реанімаційних заходів лише у тому випадку, якщо вони мають доступ та навчені користуватися ЗІЗ. Якщо вони забезпечені лише ЗІЗ для захисту від крапель, то повинні проводити лише дефібриляцію (якщо показано) та не проводити стиснення грудної клітки пацієнтів з підозрою або підтвердженням COVID-19.

Медичні працівники повинні завжди застосовувати ЗІЗ із відповідними запобіжними засобами при проведенні аерозоль-генераційних процедур (стиснення грудної клітки, втручання на дихальних шляхах та вентиляція) під час проведення реанімації [13].

Стиснення грудної клітки і вентиляцію за допомогою мішка-маски та кисню слід виконувати в співвідношенні 30:2, призупиня-

ючи стиснення грудної клітки під час вентиляції, щоб мінімізувати ризик виникнення аерозольних часток. Команди BLS, які мають меншу кваліфікацію або не мають навиків проведення вентиляції мішком-маскою, не повинні забезпечувати вентиляцію мішком-маскою через ризик утворення аерозолу. Ці команди повинні покласти кисневу маску на обличчя пацієнта, дати кисень та забезпечити СЛР лише шляхом стиснення грудної клітки [14].

Слід використовувати вискоефективний фільтр твердих часток (HEPA) або теплообмінний фільтр (HME) між самонадувальним мішком і маскою, щоб мінімізувати ризик виникнення поширення вірусу. Двома руками необхідно утримувати маску та забезпечити добру щільність при вентиляції мішком-маскою. Для цього потрібен другий рятувальник - людина, яка робить компресії, може здавити мішок, коли вони роблять паузу після кожні 30 компресій [15].

Безпека є найважливішою, а пріоритетами безпеки, які видозмінились в час пандемії, є: (1) самобезпека надавача допомоги; (2) безпека колег та доглядаючих; (3) безпека пацієнта. Час, необхідний для досягнення безпеки при наданні допомоги, є прийнятною частиною реанімаційного процесу [13,14,15].

Слід якомога раніше визначати будь-яких пацієнтів із хворобою на COVID-19, які перебувають під ризиком гострого погіршення або внутрішньолікарняної зупинки серця. Слід вживати всіх відповідних заходів для запобігання зупинці серця та уникнення незахищеної СЛР. Для тих, у кого реанімація є недоцільною, рішення повинно бути прийняте та повідомлене родичам. Пацієнти з вираженою дихальною недостатністю із COVID-19, які не вважатимуться придатними для інтубації трахеї та механічної вентиляції або підтримки поліорганної недостатності, які навряд чи виживуть після спроби реанімації з приводу зупинки серця. Для таких пацієнтів рішення не робити спробу CPR (DNACPR), ймовірно, буде доцільним.

Персональне захисне обладнання (ЗІЗ) повинно бути доступним для захисту персоналу протягом спроби реанімації. Слід ви-

inflating bag and the airway (mask, air duct, endotracheal tube) to purify exhaled air.

Manual ventilation using a bag valve mask must be reduced to a minimum and performed by experienced staff only. Tracheal intubation must be performed early to minimize the time of ventilation using the bag valve mask. Consider video laryngoscopy for tracheal intubation, which will allow the doctor to stay away from the patient's mouth.

If a suprapharyngeal airway is inserted at the time of cardiac massage and ventilation in a 30:2 ratio, chest compressions should be suspended when ventilation is turned on. This will minimize the risk of aerosol formation caused by gas escape from the seal between the suprapharyngeal breathing device and the larynx. Stopping CPR is considered early if there are treatable reversible causes of cardiac arrest. Make sure you take off PPE safely to prevent self-contamination. After CPR is completed, a team briefing must be conducted.

Resuscitation for intubated patients during a cardiac arrest has its peculiarities. Emergency doctors must wear PPE with adequate protection from aerosol particles. In the event of cardiac arrest in an intubated and mechanically ventilated patient, do not disconnect the device circuit when starting CPR to avoid aerosol generation. Increase FiO₂ to 1.0 and set the lung ventilator to 10 breaths per minute. Quickly check the fan and circuit to make sure they did not cause cardiac arrest, for example, through a blocked filter, breathing with a high automatic PEEP level, or due to a mechanical failure. It is critical to follow local recommendations for disabling the lung ventilator to minimize aerosol generation. For example, clamp the tube before disconnecting, use virus filters, and so on. For adults with COVID-19 and ARDS who undergo mechanical ventilation, it is recommended to use ventilation with low tidal volume (V_t) (V_t 4-6 ml/kg of predicted body weight), against higher tidal volume (V_t > 8 ml/kg) (strong recommendation, medium-quality evidence). For adults with medium to a severe course of COVID-19 and ARDS who undergo mechanical ventilation, it is suggested to use a high positive end-expiratory pressure (PEEP) strategy as compared to a low PEEP

strategy (weak recommendation, low-quality evidence). For patients with ARDS, high PEEP strategy led to decreased mortality in the AIC unit (RR 0.85, 95% CI from 0.76 to 0.95), reduced intrahospital mortality (RR 0.90, 95% CI from 0.81 to 1.0) and reduced use of rescue therapy (RR 0.63, 95% CI from 0.53 to 0.75) due to a possible increase of pneumothorax risk [16].

Shock monitoring and therapy. For adult patients with COVID-19 and shock, account for dynamics of skin temperature parameters, capillary refill time, and/or serum lactate has an advantage over static indicators in case of evaluating the response to the infusion (weak recommendation, low-level evidence) [11].

In ANDROMEDA-SHOCK Study [Early Goal-Directed Therapy Using a Physiological Holistic View. ANDROMEDA-SHOCK Study-Targeted therapy using a physiological holistic approach. ANDROMEDA-SHOCK]: "the research of capillary refill every 30 minutes was associated with an undependable decrease in lethality (RR 0.75, 95% CI 0.55-1.02) compared to measuring lactate every 2 hours" [11, 17].

When performing infusion resuscitation in adult patients with COVID-19 and shock, initial conservative infusion therapy is preferable. For adults with COVID-19 and refractory shock, small doses of corticosteroids are recommended (weak recommendation, poor-quality evidence) [11]. A systematic review and meta-analysis of RCTs showed that corticosteroids can reduce the need for artificial ventilation (5 RCTs; 1,060 patients; RR 0.45, 95% CI 0.26 to 0.79), the incidence of ARDS (4 RCTs; 945 patients; RR 0.24, 95% CI 0.10 to 0.56) and hospitalization time (6 RCTs; 1,499 patients; MD -1.00 day, 95% CI 1.79 to -0.21), but increase the risk of hyperglycemia, which needs correction [18]. Dopamine is not recommended either if noradrenaline is available (strong recommendation, high-quality evidence) [11].

Coagulopathy and its correction. Recently several authors have shown that severe course of COVID-19 is frequently linked with prothrombotic disorders, rather than the hemorrhage phenotype. Serious concerns exist regarding the standard dose of the drug for prevention thrombosis [19, 20, 21]. Despite a small number of

знати, що вдягання ЗІЗ може призвести до короткої затримки початку непрямого масажу серця, але безпека персоналу є першочерговою.

Послідовність дій щодо внутрішньолікарняної зупинки серця пацієнта з підтвердженим або підозрюваним COVID-19 є наступною. Якщо пацієнт не реагує і не дихає, слід перевірити наявність ознак життя і пульсу. Не слухайте вдихів і не ставте щоку поруч з обличчям пацієнта. Необхідно терміново надіслати когось, щоб здійснити виклик щодо зупинки серця при COVID (місцевий номер) та принести дефібрилятор. Якщо дефібрилятор відразу доступний, після його увімкнення слід застосувати прокладку і доставити струм, якщо є фібриляція шлуночків або шлуночкова тахікардія без пульсу (VF / рVT). Якщо пацієнт залишається у VF / рVT, і якщо ви одягнені у ЗІЗ із захистом від аерозольних часток, починайте непрямий масаж серця. Якщо ні, то проведіть два додаткові розряди (якщо вони показані), поки інші медичні працівники одягають відповідний ЗІЗ. Слід обмежити кількість персоналу в кімнаті та біля ліжка. Виділяється працівник, який стоятиме на дверях, здійснюючи це. Весь персонал, який не потрібен відразу, повинен триматися на відстані від пацієнта і залишатись в захисних костюмах. Якщо жодних ознак життя немає, починається проведення непрямого масажу серця (безперервно – до моменту появи мішка-маски). Якщо досі немає, слід надягти кисневу маску і почати подачу кисню. Залиште кисневу маску на пацієнтові, поки не принесуть мішок-маску [16].

Як тільки є в наявності мішок-маска, здійснюється алгоритм стиснення: вентиляція із співвідношення 30:2. Слід переконатись, що між самоінфляційним мішком та дихальними шляхами (маска, повітровід, ендотрахеальна трубка) є противірусний фільтр (фільтр НМЕ або фільтр HEPA) для очищення видихуваного повітря.

Ручна вентиляція мішком-маскою повинна бути зведена до мінімуму і виконуватись тільки досвідченим персоналом. Інтубація трахеї повинна проводитись рано, щоб звести період вентиляції мішком-маскою до мінімуму. Слід розглянути відеоларингоскопію

для інтубації трахеї, що дасть можливість лікарю залишитися далі від рота пацієнта.

Якщо введений надглотковий повітровід, при проведенні масажу серця і вентиляції у співвідношенні 30:2 слід призупинити стиснення грудної клітки при включенні вентиляції. Це дозволить мінімізувати ризик утворення аерозолу, спричиненого витоком газу з ущільнювача між надглотковим дихальним пристроєм і гортанню. Питання про припинення СЛР розглядається в ранні терміни, якщо є зворотні причини зупинки серця, які піддаються лікуванню. Забезпечується безпечно знімання ЗІЗ, щоб запобігти самозабрудненню. Після завершення СЛР слід провести командний інструктаж.

Реанімація у інтубованих пацієнтів під час зупинки серця має свої особливості. Реаніматологи повинні носити ЗІЗ із забезпеченням захисту проти аерозольних часточок. У разі зупинки серця у інтубованого і механічно вентильованого пацієнта, щоб уникнути генерації аерозолу, не відключайте контур апарата при початку СЛР. Слід збільшити FiO_2 до 1,0 і встановити апарат ШВЛ на 10 вдихів за хвилину. Слід швидко перевірити вентилятор та контур, щоб переконатися, що вони не спричинили зупинку серця, наприклад, через заблокований фільтр, дихання з високим автоматичним рівнем РЕЕР, або через механічний збій. Важливим є дотримання місцевих рекомендацій щодо відключення ШВЛ, щоб мінімізувати генерацію аерозолу, наприклад, слід затискати трубку до відключення, використовувати вірусні фільтри тощо. В дорослих з механічною вентиляцією з COVID-19 і ГРДС рекомендується застосовувати вентиляцію з низьким дихальним об'ємом (V_t) (V_t 4-8 мл / кг прогнозованої маси тіла), проти вищих дихальних об'ємів ($V_t > 8$ мл / кг) (сильна рекомендація, докази середньої якості). Для дорослих з механічною вентиляцією легенів з COVID-19 і ГРДС від помірного до важкого ступеню ми пропонуємо застосовувати стратегію високого позитивного тиску в кінці видиху в порівнянні з стратегією низького ПТКВ (слабка рекомендація, докази низької якості). В пацієнтів з ГРДС стратегія високого ПТКВ привела до зниження смертності в ВАІТ (ОР 0,85, 95% ДІ от 0,76 до 0,95), зниження внутрішньолікарняної смертності

patients studied, a higher dose of low-molecular-weight heparin was not associated with an increased risk of bleeding [22].

Oxygen therapy. Regarding recommendations (23), in adults with COVID-19, supplemental oxygen supply should be started if the peripheral oxygen saturation (SpO₂) is < 92% (weak recommendation, poor-quality evidence), or supplemental oxygen supply should be started if SpO₂ is < 90% (strong recommendation, medium-quality evidence) [11]. In the case of acute hypoxic respiratory failure against the background of oxygen supply, it is recommended (24) to maintain the level of SpO₂ < 96% (strong recommendation, medium-quality evidence) [11]. Given the associated harm to patients with extreme SpO₂ target values, the high cost of unnecessary oxygen consumption, as well as possible depletion of oxygen resources, the expert group recommended that oxygen should not be used to achieve SpO₂ target value of > 96% (strong recommendation: to avoid low values (SpO₂ < 90%)) [11].

For adults with COVID-19 receiving non-invasive ventilation with the help of a mask or oxygenation via high-flow nasal cannula, it is recommended to closely monitor the state of the respiratory function and perform early intubation in a controlled setting in case of condition deterioration (best clinical practice).

CLINICAL CASE.

ICU - ARDS against the backdrop of SARS-CoV2 with mechanical ventilation of lungs damaged by pneumonia in the ARDS phase with diffuse alveolar damage and formation of hyaline membranes, as well as proliferation and exfoliation of type II pneumocystis, the presence of inflammatory infiltrates of mainly monocytic-and-macrophage type and early fibrosis with manifestations of thrombotic or thrombo-hemorrhagic microangiopathy.

Patient D., 61 years old, urgently hospitalized from home on April 22, 2020, by the ambulance team and admitted to Municipal Non-Profit Enterprise "Lviv Clinical Emergency Care Hospital" with signs of gastrointestinal bleeding. Medical history shows that he has been feeling ill for about a week.

Concomitant pathology - hypertensive disease, stage II. Stage II obesity (BMI >35 kg/m²).

The initial viraemic phase was accompanied by hyperthermia (<38.5°C), headache, muscle ache, and general weakness.

On the 3rd day of fever, nausea, vomiting, minor diarrhea, and anosmia appeared. Then, starting on the 5th day, the patient's condition deteriorated, more aggressive symptoms appeared: high fever (>39.7 °C), not responding to paracetamol, cough, exhausting vomiting and diarrhea, the vomit contained blood admixtures.

Upon admission, a chest X-ray was performed (finding - bilateral interstitial pneumonia), COVID-19 rapid testing; result: Ig G, M - positive. Laboratory data - full blood count: leukocytes 9.5x10⁹; bacilli - 5, lymphocytes - 26. SpO₂ 77% in atmospheric air, by auscultation - rough respiration, weakened in lower parts on both sides.

The patient was examined by a surgeon, on EGD - many clots in the stomach, at the level of the diaphragmatic narrowing on a lesser curvature - a hollow ulcer up to 4 cm with an uneven bottom and multiple small blood clots. Forrest IIa. The pylorus is free-passing, duodenal bulb, and post bulbar section have no pathologies. Embolization of the arteria gastrica sinistra was recommended to stop the gastric bleeding.

The patient was hospitalized in the AIC isolation unit, requirements concerning personal protective equipment were observed. NIV set to CPAP mode, parameters: FiO₂ 0.4-0.6; PEEP 5-8 mm Hg; SpO₂ 90-92%; PCO₂ 19-28 mm Hg. Upon auscultation: multiple crackling rales in lower parts of the lungs on both sides.

Continuous monitoring of vital functions with a dynamic assessment of clinical, laboratory and instrumental indicators has been set: Complete blood count with differential, kidney, and liver function indicators, glycemia, electrolytes, D-dimers, and a detailed coagulogram. Ultrasound of the chest and abdomen, ECG, and echocardiography were performed. Based on the arterial gas measurement, there were signs of respiratory acidosis, hypoxemia, hyperglycemia, and reduced hematocrit and hemoglobin due to blood loss (Table 1).

(OR 0,90, 95% ДІ от 0,81 до 1,0) і зниження застосування рятувальної терапії (OR 0,63, 95% ДІ от 0,53 до 0,75) за рахунок можливого збільшення ризику пневмотораксу [17].

Моніторинг і терапія шоку. В дорослих пацієнтів з COVID-19 і шоком використання динаміки параметрів шкірної температури, часу наповнення капілярів, і/або сироваткового лактату має перевагу перед статичними показниками у випадку оцінки відповіді на проведення інфузії (слаба рекомендація, низький рівень доказовості).

В дослідженні ANDROMEDA-SHOCK [Early Goal Directed Therapy Using a Physiological Holistic View. The ANDROMEDA-SHOCK Study – Цілеспрямована терапія з використанням фізіологічного цілісного погляду. АНДРОМЕДА-ШОК], дослідження наповнення капілярів кожні 30 хвилин асоціювалось з недовірним зниженням летальності (OR 0,75, 95% ДІ 0,55 -1,02) в порівнянні із вимірюванням лактату кожні 2 години [18].

При проведенні інфузійної реанімації в дорослих пацієнтів з COVID-19 і шоком застосування консервативної інфузійної терапії має перевагу над ліберальною. Для дорослих з COVID-19 і рефрактерним шоком пропонується використовувати низькі дози кортикостероїдів (слаба рекомендація, докази низької якості) [11]. Систематичний огляд і мета-аналіз РКД показали, що застосування кортикостероїдів може знизити потребу в штучній вентиляції (5 РКД; 1060 пацієнтів; RR 0,45, 95% CI 0,26 до 0,79), частоту розвитку ГРДС (4 РКД; 945 пацієнтів; RR 0,24, 95% CI 0,10 до 0,56) і тривалість госпіталізації (6 РКД; 1499 пацієнтів; MD -1,00 день, 95% CI -1,79 до -0,21), але збільшує ризик розвитку гіперглікемії, яка потребує корекції [19]. Не рекомендується також застосовувати допамін, якщо є норадреналін (сильна рекомендація, докази високої якості).

Коагулопатія та її корекція. На основі літератури на сьогоднішній день зрозуміло, що важка COVID-19 інфекція пов'язана переважно з протромботичними розладами, а не фенотипом кровотечі. Існує серйозне занепокоєння щодо стандартної дози препарату для тромбoproфілактики, якої може бути

недостатньо для деяких пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 та, зокрема, тих, хто потребує терапії у ВАІТ [20]. Ця гіпотеза підтримується новими даними і передбачає, що частота виникнення тромботичних ускладнень у важкохворих на COVID-19 може бути більше 30% навіть у пацієнтів, які отримують тромбoproфілактику гепаринами низької молекулярної маси [21, 22]. На сьогоднішній день не збільшено стандартні дози лікування при тромбoproфілактиці низькомолекулярними гепаринами для пацієнтів із COVID-19, хоча це рішення постійно переглядається. З огляду літератури ми бачимо, що існують центри, де вже запровадили збільшення дози низькомолекулярних гепаринів для окремих пацієнтів при важкій інфекції COVID-19. Попри невелику кількість пацієнтів, використання вищої дози низькомолекулярного гепарину не було пов'язане із посиленням кровотечі [23].

Інфузійна терапія в критично хворих пацієнтів з COVID-19 і шоку. Застосування буферованих/збалансованих кристалоїдів на противагу незбалансованим кристалоїдам показало високу переконливість доказів (на підставі аналізу результатів лікування 19664 осіб в межах 14 РКД) щодо зменшення лікарняної летальності (95% ДІ) ВШ 0.91 (0.83-1.01), низьку – стосовно зниження частоти гострого пошкодження нирок (у 18701 осіб в межах 9 РКД) із ВШ 0.91 (0.78-1.05). Профіль доказів стосовно використання кристалоїдів чи гідроксипропілкрахмалів був помірним відносно незначного зменшення загальної летальності (11177 хворих, 24 РКД), зростання 90-денної летальності (10415, 15 РКД), зменшення 30-денної летальності (10135 пацієнтів, 11 РКД), і достовірне зростання частоти потреби в замісній нирковій терапії (8527 хворих, 9 РКД) і в гемотрансфузії (1917 хворих, 8 РКД) при використанні ГЕК. Тому при проведенні рідинної реанімації в дорослих пацієнтів з COVID-19 і шоком рекомендується не використовувати розчини гідроксиетильованого крохмалу (сильна рекомендація, помірний рівень доказовості).

Профіль доказів стосовно переваг кристалоїдів чи декстранів був від помірного до дуже низького, встановлено відсутність впливу на загальну, 90-денну летальність,

Table 1.

Arterial gas measurement data at admission

<i>Indicator</i>	<i>Value</i>	<i>Dimension</i>
pH	7.31	
pCO ₂	34	mm Hg
pO ₂	46	mm Hg
Na ⁺	135	mmol/l
K ⁺	3.6	mmol/l
HCO ₃ ⁻	17.1	mmol/l
HCO ₃ std	18.1	mmol/l
tCO ₂	18.1	mmol/l
BEecf	-9.2	mmol/l
BE (B)	-8.4	mmol/l
SpO ₂	77	%
Glucose	6.8	mmol/l
Lactate	1.3	mmol/l
Hct	36	%

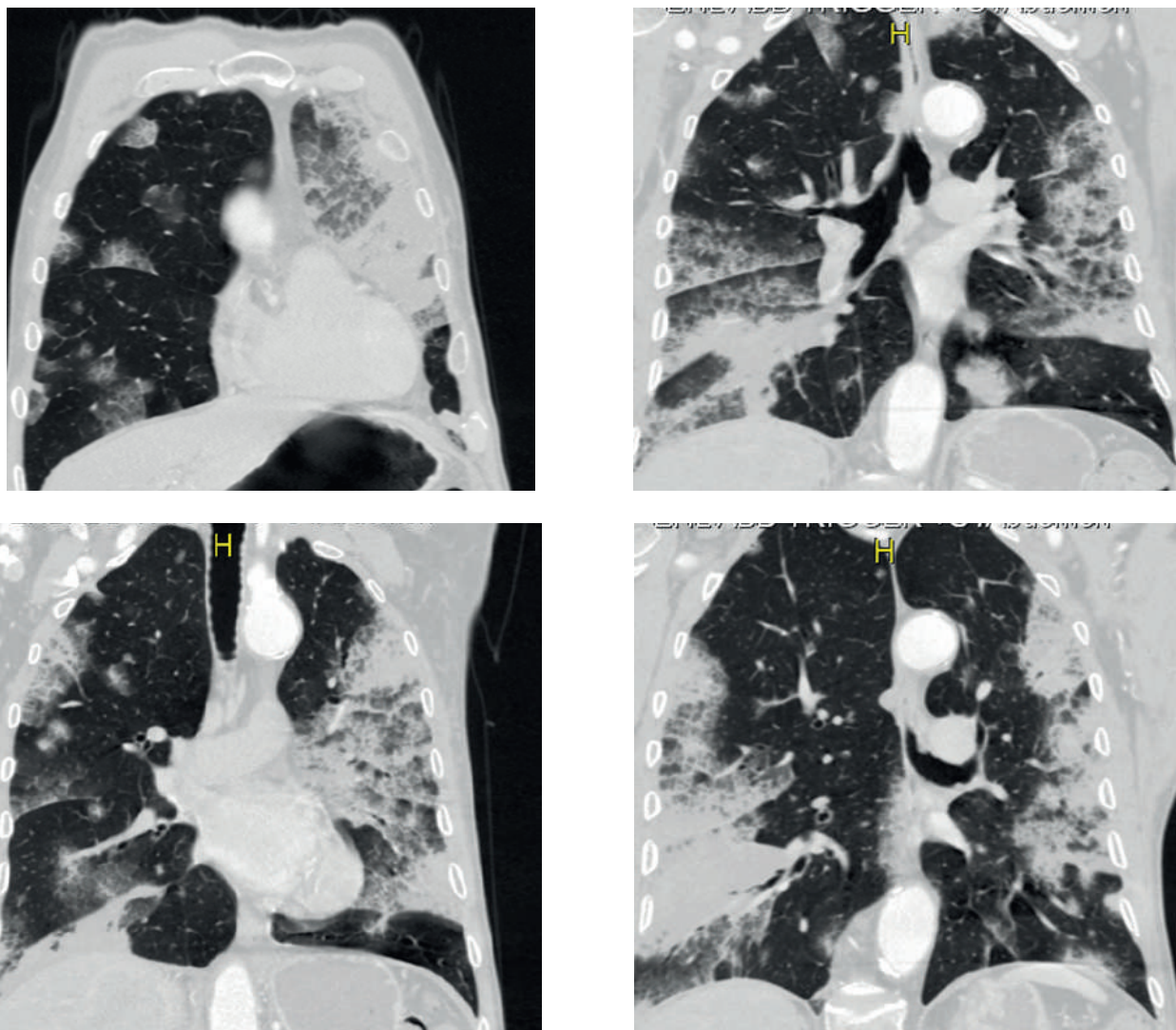


Fig. 1. Patient's lung CT screening data on the first day of treatment at the AIC unit

та зростання потреби в гемотрансфузії у групі декстранів. Кількість хворих, включених сумарно в 32 РКД за різними параметрами коливалась від 1272 до 3353 осіб. Тому, із-за можливого підвищеного ризику кровотечі та гемотрінсфузій, а також вищевказаних витрат, пов'язаних з декстранами, пропонується не застосовувати їх для реанімації пацієнтів з COVID-19 і шоком.

Призначення кристалоїдів чи альбуміну в порівнянні показало помірну доказовість нижчої загальної летальності та 90-денної летальності при призначенні кристалоїдів (13047 хворих в 20 РКД) і недостовірне зростання потреби в замісній нирковій терапії та гемотрансфузії при застосуванні альбуміну із залученням 290-1917 пацієнтів із 5 РКД [11]. За відсутності користі від альбуміну та враховуючи його вартість і обмежену доступність, не рекомендується застосовувати його для початкової реанімації пацієнтів з COVID-19 і шоком.

Киснева терапія. В дорослих з COVID-19 пропонується починати додаткову подачу кисню, якщо периферичне насичення киснем (SpO_2) складає $<92\%$ (слаба рекомендація, докази низької якості), і починати додаткову подачу кисню, якщо $S_pO_2 <90\%$ (сильна рекомендація, докази середньої якості). При гострій гіпоксичній дихальній недостатності на фоні подачі кисню ре-

комендовано підтримувати S_pO_2 не вище 96% (сильна рекомендація, докази середньої якості). Приймаючи до уваги зв'язану з цим шкоду для пацієнтів при крайніх цільових показниках S_pO_2 , високу вартість невиправданого споживання кисню, а також можливе виснаження ресурсів кисню, група експертів рекомендувала не застосовувати кисень для досягнення цільового значення $S_pO_2 > 96\%$, і сильна рекомендація: уникати нижчих значень ($S_pO_2 <90\%$).

У дорослих з COVID-19, які отримують неінвазивну маскову вентиляцію або оксигенацію через високопотоківі назальні канюлі, рекомендується уважно стежити за станом функції дихання і виконувати ранню інтубацію в контрольованій обстановці, якщо настає погіршення (заключення про найкращу практику).

Обговорення. Тяжкий гострий респіраторний дистрес-синдром, викликаний коронавірусом 2 (SARS-CoV-2), змістив увагу з безпеки пацієнтів на безпеку медичного працівника у ситуаціях, пов'язаних з інтенсивною терапією і реанімаційними заходами [24, 25, 26]. Підвищений ризик зараження лікаря змінює підходи до лікування - це стосується підозрілих та підтверджених випадків COVID-19. З іншого боку, затримка з початком реанімації може коштувати життя пацієнтові, у якого невідкладний стан або

Table 1.

Arterial gas measurement data at admission

Indicator	Value	Dimension
pH	7.31	
pCO ₂	34	mm Hg
pO ₂	46	mm Hg
Na ⁺	135	mmol/l
K ⁺	3.6	mmol/l
HCO ₃ ⁻	17.1	mmol/l
HCO ₃ std	18.1	mmol/l
tCO ₂	18.1	mmol/l
BE _{ecf}	-9.2	mmol/l
BE (B)	-8.4	mmol/l
SpO ₂	77	%
Glucose	6.8	mmol/l
Lactate	1.3	mmol/l
Hct	36	%

CT lung screening (Fig. 1) showed extensive randomly placed ground-glass opacity zones, infiltration, and consolidation zones in both lungs. Conclusion: COVID-associated pneumonia: CO-RADS 5.

A PCR test for COVID-19 was positive.

Double antibiotic treatment was prescribed (Gepacef Comby 2 g/ twice a day and Levofloxacin 750 mg once a day), antiviral drugs, antipyretics, hemostatic agents, proton-pump inhibitors, antacids, and coating drugs.

On the 2nd day of treatment, the patient's condition deteriorated. Due to intensified hypoxemia, encephalopathy the patient was put on mechanical ventilation using Hamilton C-3 device in ASV mode with specified parameters (Table 2).

Mechanical ventilation continued for 9 days until the patient met the requirements for weaning from mechanical ventilation. After extubating, high-flow oxygen therapy using a facial mask was performed, which was later replaced with a nasal cannula with low oxygen flow. SpO₂ 97-98%.

Upon receiving the results of the bacterial test, antibiotic treatment was replaced with Meropenem - 1gram three times a day, anticoagulants in preventive doses were prescribed based on coagulogram indicators, and enteral nutrition using balanced mixtures.

During treatment in the AIC unit, there were no clinical signs of a gastrointestinal bleeding relapse. Repeated EGD showed positive dynamics.

PCR test after three weeks of treatment was negative.

Laboratory: HB -119 g/l, leukocytes - 10.8×10^9 , bacilli - 2, lymphocytes - 33.

Repeated arterial gas measurement, biochemical blood test, and electrolyte tests were performed (Table 2).

Most biochemical parameters were normalized, hypoxemia, hypercapnia, acidosis regressed, and hematocrit and hemoglobin spiked. The

patient performed breathing exercises, SpO₂ 97-99%.

On May 13, 2020, the patient was moved to the therapeutic Department in a satisfactory condition.

Discussion. Severe acute respiratory distress syndrome caused by coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has shifted attention from the patient's safety to that of a healthcare professional in situations involving intensive care and resuscitation [23, 24, 25]. The increased risk of doctor's infection changes approaches to treatment - this applies to suspected and confirmed cases of COVID-19. On the other hand, a delayed resuscitation can cost the life of a patient in an emergency condition of cardiac arrest. Fundamental training strategies that change the resuscitator's behavior will remain in force, especially during the current pandemic [12, 13]. Resuscitation training programs must include emergency treatment of all patients (COVID-19 and non-COVID-19) and the use of personal protective equipment (PPE) described in existing European Resuscitation Council (ERC) training programs [23].

Developed skills for use PPE are of great importance for well-coordinated teamwork, which allows minimizing risks for staff and patients in the context of a pandemic.

Many factors determine the success of intensive care and its safety when working with COVID-19 patients. Rooms with negative pressure proved to be an effective measure, which helped avoid cross-contamination during the SARS epidemic [24]. Accordingly, for aerosol-generating procedures, WHO COVID-19 guidelines recommend using a negative pressure room with a minimum 12-fold air change per hour or at least with a flow of 160 l/s per patient in naturally ventilated facilities [25].

It should be noted that all existing guidelines were provided in February-April 2020 and will be subject to changes following the accumulation of knowledge and experience related to COVID-19, and since different countries are now at various stages of the pandemic, there may be some international changes in applied practices [15].

зупинка серця. Фундаментальні навчальні стратегії, що змінюють поведінку реаніматолога, залишаються чинними, особливо під час поточної пандемії [13, 14]. Програми навчання реанімації повинні включати: екстрене лікування всіх пацієнтів (COVID-19 та Non-COVID-19) та застосування засобів індивідуального захисту (ЗІЗ) за межами стандартних заходів СЛР, описаних у існуючих навчальних програмах ERC [24].

Отримані навички мають велике значення для злагодженої командної роботи із застосуванням всіх здобутків сучасної медицини, що, в свою чергу, дозволяє мінімізувати ризики для персоналу і пацієнтів в умовах пандемії.

Існує значне число факторів, які визначають успіх інтенсивної терапії та її безпеку при роботі з хворими на COVID-19. Як встановлено, приміщення з негативним тиском виявилися ефективним заходом, що допомогло уникнути перехресного забруднення під час епідемії атипової пневмонії [25]. Відповідно, для аерозоль-генеруючих процедур, керівництво ВООЗ по COVID-19 рекомендує використовувати приміщення з негативним тиском з мінімальною 12-кратною зміною повітря в годину або щонайменше з потоком 160 л/сек на пацієнта в установах з природною вентиляцією [26].

Слід відмітити, що всі існуючі настанови були надані в лютому-квітні 2020 року та будуть

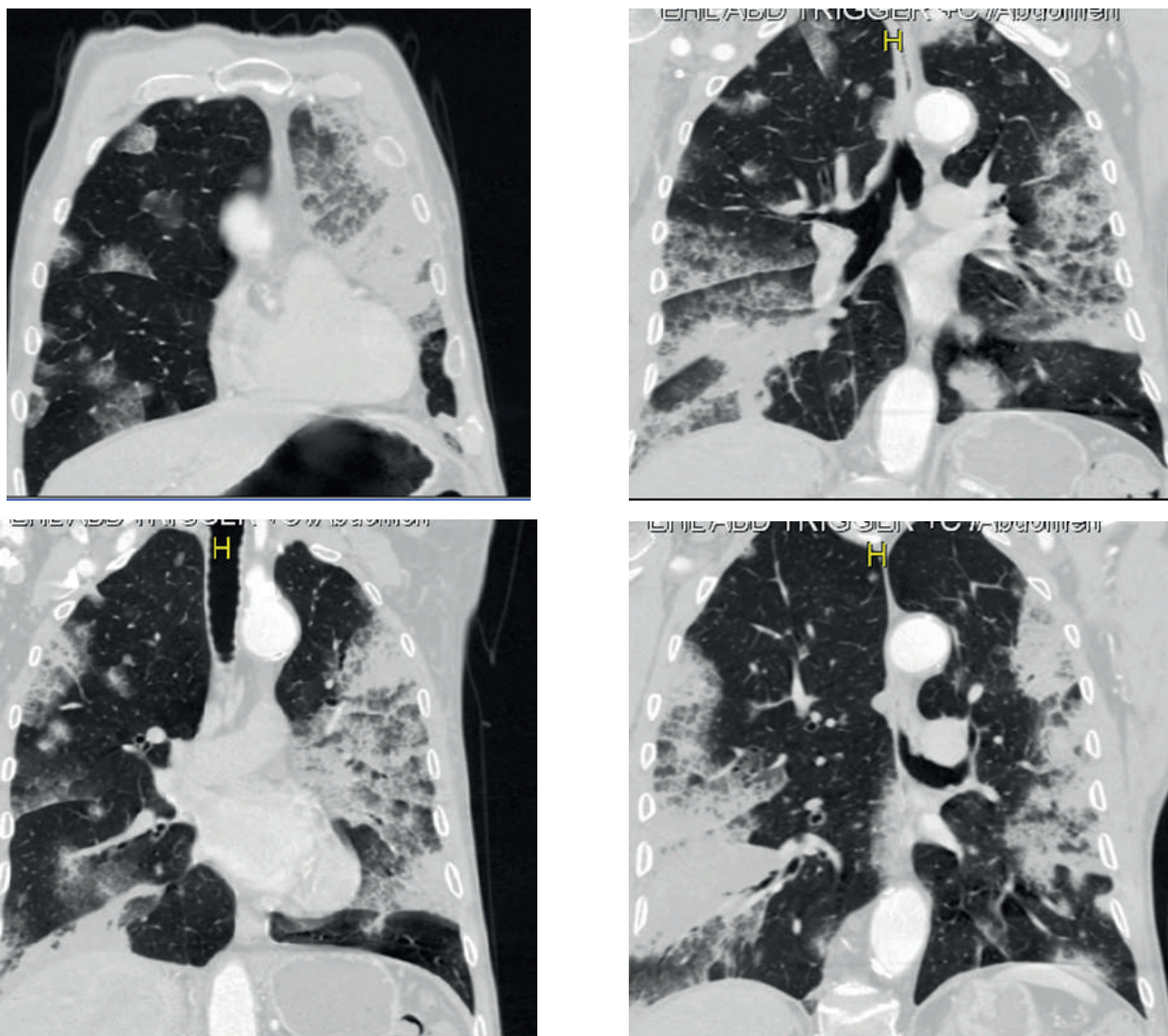


Fig. 1. Patient's lung CT screening data on the first day of treatment at the AIC unit

Table 2.

Mechanical ventilation modes and patient D's hemodynamic indicators.

	<i>1st day of mechanical ventilation</i>	<i>5th day of mechanical ventilation</i>	<i>8th day of mechanical ventilation</i>
Mode	P-SIMV	ASV	ASV
Vt, ml	350	480	520
f, breath/min	18	20	15
MV, l/min	6.7	10.5	9.3
PEEP, cm WG	10-12	8-10	5-7
FiO ₂ , %	70	60	40
SpO ₂ , %	87-89	92-94	94-96
E _t CO ₂ , mm Hg	64	45	36
CAT, mm Hg	67	69	75
Heart rate, beats/min	112	90	78

Table 2.

Biochemical test data after a course of intensive treatment

Indicator	Value	Unit
pH	7.3	
pCO ₂	19	mm Hg
pO ₂	79	mm Hg
Na ⁺	146	mmol/l
K ⁺	6.2	mmol/l
Ca ⁺⁺	0.55	mmol/l
HCO ₃ ⁻	11.5	mmol/l
HCO ₃ std	16	mmol/l
tCO ₂	12.1	mmol/l
BE _{ecf}	-13.5	mmol/l
BE (B)	-11.4	mmol/l
SpO ₂	95	%
THbc	112	g/l
Glucose	6.8	mmol/l
Lactate	1.3	mmol/l
Hct	36	%

To fight the coronavirus disease (COVID-19), the Ministry of Health of Ukraine developed and approved the **Order No 722 "Organization of Medical Care for Patients with Coronavirus Disease (COVID-19)" dated March 28, 2020**. According to this Protocol [26], at admission, examinations are performed to assess the patient's clinical condition and determine the possibility of using drugs specified in the Protocol considering the presence of contraindications and drug interactions. A recommended list of examinations at the time of hospitalization: ECG to exclude QT interval elongation; complete blood count with differential; clinical urine analysis; bio-

chemical blood test; determining blood glucose.

During treatment with medications, such as Hydroxychloroquine, Chloroquine, Lopinavir/Ritonavir, the patient's QT interval is re-evaluated to control the appearance of contraindications.

Medicines are prescribed because of the individual disease course, concomitant pathology, the presence of contraindications, and subject to obtaining an informed consent, which is attached to the medical history.

Table 2.

Mechanical ventilation modes and patient D's hemodynamic indicators.

	<i>1st day of mechanical ventilation</i>	<i>5th day of mechanical ventilation</i>	<i>8th day of mechanical ventilation</i>
Mode	P-SIMV	ASV	ASV
Vt, ml	350	480	520
f, breath/min	18	20	15
MV, l/min	6.7	10.5	9.3
PEEP, cm WG	10-12	8-10	5-7
FiO ₂ , %	70	60	40
SpO ₂ , %	87-89	92-94	94-96
E _t CO ₂ , mm Hg	64	45	36
CAT, mm Hg	67	69	75
Heart rate, beats/min	112	90	78

Table 2.

Biochemical test data after a course of intensive treatment

Indicator	Value	Unit
pH	7.3	
pCO ₂	19	mm Hg
pO ₂	79	mm Hg
Na ⁺	146	mmol/l
K ⁺	6.2	mmol/l
Ca ⁺⁺	0.55	mmol/l
HCO ₃ ⁻	11.5	mmol/l
HCO ₃ std	16	mmol/l
tCO ₂	12.1	mmol/l
BE _{ecf}	-13.5	mmol/l
BE (B)	-11.4	mmol/l
SpO ₂	95	%
THbc	112	g/l
Glucose	6.8	mmol/l
Lactate	1.3	mmol/l
Hct	36	%

підлягати змінам відповідно до накопичення знань і досвіду по COVID-19, оскільки різні країни перебувають на різних етапах пандемії, можуть бути деякі міжнародні зміни в практиці [16].

З метою забезпечення протистояння коронавірусній хворобі (COVID-19) МОЗ України розробило і затвердило Наказ № 722 «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)» від 28 березня 2020 року. Згідно даного протоколу [27] при госпіталізації обстеження здійснюються для оцін-

ки клінічного стану пацієнта та визначення можливості застосування зазначених в протоколі лікарських засобів з огляду на наявність протипоказань та взаємодію лікарських засобів. Рекомендований перелік обстежень при госпіталізації: ЕКГ з метою виключення подовження інтервалу QT; загальний клінічний аналіз крові з підрахунком формених елементів; загальний клінічний аналіз сечі; біохімічний аналіз крові; визначення рівня глюкози крові. В процесі лікування лікарськими засобами гідроксихлорохін, хлорохін, лопінавір/ритонавір повторно оцінюється інтервал QT па-

If moderate-severity COVID-19 is confirmed, the patient belongs to the risk group of severe and critical course. In this case, consider starting treatment with Hydroxychloroquine, provided there are no contraindications: 400 mg in case of suspicion/diagnosis; 400 mg after 12 hours; then 200 mg twice a day for up to 5 days. Please note: treatment with Hydroxychloroquine must be discontinued if the patient is being observed at home. If Hydroxychloroquine is not available, consider using medicines based on Chloroquine: 600 mg (10 mg/kg) if the diagnosis is confirmed, and 300mg (5 mg/kg) after 12 hours, then - 300 mg (5 mg/kg) twice a day for up to 5 days: or Chloroquine phosphate 1,000 mg in case of confirmed diagnosis and 500mg after 12 hours, then 300 mg twice a day during the day. Contraindications to this algorithm include QTc interval > 500 ms; drug interaction - following the instructions for medical use. Possible Hydroxychloroquine interaction is likely the same as that of Chloroquine: severe myasthenia gravis; porphyria; retinal pathology; epilepsy. Please note: pregnancy is not a contraindication (there exists the extensive experience of safe Chloroquine use); the benefit/risk balance must be considered. It is advisable to conduct an ECG every day if the initial QTc interval is 450-500 ms, and a biochemical blood test was performed based on protocols for the treatment of the underlying disease.

In the case of confirmed COVID-19 with a severe course (established in the presence of ≥ 1 criterion out of the following: respiratory rate ≥ 30 /min (adults); ≥ 40 /min (children <5); blood oxygen saturation $\leq 93\%$, PaO₂/FiO₂ ratio <300; infiltrates in the lungs >50% of the pulmonary field for 24-48 hours), the tactics should be as follows: optimal supportive therapy in the hospital ward (or intensive care unit), ensuring O₂ supply, the use of antibiotics or antifungal agents based on local epidemiology.

Please note, if Hydroxychloroquine is not available, consider using medicines based on Chloroquine: 600 mg (10 mg/kg) if the diagnosis is confirmed, and 300 mg (5 mg/kg) after 12 hours, then - 300 mg (5 mg/kg) twice a day for up to 5 days: or Chloroquine phosphate 1,000 mg in case of confirmed diagnosis and

500 mg after 12 hours, then 300 mg twice a day during the day. It is advisable to consider using Lopinavir/Ritonavir: 400/100 mg (2 tablets 200/50 mg each) twice a day for 14 days), as a second choice, only if Hydroxychloroquine /Chloroquine is contraindicated and provided that it can be used for 10 days after the onset of symptoms (also taking into account the interaction of drugs); or in children < 10 kg (after consulting an infectious disease specialist.

Contraindications to this tactic in case of "Confirmed COVID-19. Severe course" diagnosis: QTc interval > 500 ms; medicine-associated interaction. Possible Hydroxychloroquine interaction is likely the same as that of Chloroquine: severe myasthenia gravis;

porphyria; retinal pathology; epilepsy. The biochemical blood test and ECG must be performed daily if the initial QTc interval is > 450 ms (and other prescribed tests). If possible, avoid quinolones or carefully monitor QTc interval if these antibiotics are needed. If antibiotics must be used, consider additional use of Azithromycin (subject to its possible synergistic effect with Hydroxychloroquine). However, it must be used with particular caution in terms of interactions and elongation of QTc interval (daily ECG or monitoring of heart function).

If "Confirmed COVID-19. The critical disease" diagnosis is made when ≥ 1 of below criteria is met: acute respiratory distress syndrome; sepsis; altered consciousness; multiple organ failure, the following treatment tactics are recommended: optimal maintenance therapy in the intensive care unit; mechanical ventilation; special prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome; monitoring secondary bacterial and opportunistic infections (Aspergillus); prevention of lung fibrosis progression. Drug therapy includes Remdesivir (only as part of a clinical trial): a loading dose: 200 mg (IV, for 30 minutes); 100 mg once a day for 2 to 10 days. If Remdesivir is not available: consider using Hydroxychloroquine, Chloroquine with the same dosage, and monitor the condition, as specified above. Then replace them with Remdesivir when it becomes available. Hydroxychloroquine, Chloroquine should be used with caution in case of renal/hepatic/heart failure. Consider prescribing of Tocilizumab to patients in risk groups (defined

цієнта, з метою контролю виникнення протипоказань.

Призначення лікарських засобів здійснюється з урахуванням індивідуального перебігу захворювання, супутньої патології та наявності протипоказань та за умови отримання інформованої згоди, що додається.

За умови підтвердженого COVID-19, захворювання середнього ступеню тяжкості, пацієнт належить до групи ризику важкого і критичного перебігу. У такому випадку слід розглянути початок лікування гідроксихлорохіном, якщо немає протипоказання: 400 мг при

підозрі/діагнозі; 400 мг через 12 годин; надалі 200 мг двічі на день до 5 днів. Зверніть увагу: слід припинити лікування гідроксихлорохіном, якщо спостереження за пацієнтом буде продовжуватися вдома. Якщо немає гідроксихлорохіна, розгляньте можливість застосування препаратів на основі хлорохіна 600 мг (10мг/кг) при діагнозі та 300мг (5мг/кг) через 12 годин, надалі 300 мг (5 мг/кг) двічі на день до 5 днів або хлорохін фосфат 1000 мг при діагнозі та 500мг через 12 годин, надалі 300 мг двічі на день протягом дня. До протипоказань даному алгоритму належать: інтервал QTc > 500 мсек; взаємодія лікарських засобів, відповідно до інструкції для медичного застосування. Можлива взаємодія гідроксихлорохіна, ймовірно, така сама як у хлорохіна: важка міастенія; порфірія; патологія сітківки; епілепсія. Зверніть увагу: вагітність не є протипоказанням, як така (великий досвід безпечного застосування хлорохіну); враховуй баланс користь/ризик. Робіть ЕКГ щоденно, якщо початковий інтервал QTc 450-500 мсек, та біохімію відповідно до основного захворювання.

У випадку підтвердженого COVID-19. Тяжкий перебіг ≥ 1 з наступного: частота дихання ≥ 30 /хв (дорослі); ≥ 40 /хв (діти <5); Насичення киснем крові $\leq 93\%$ співвідношення PaO₂/FiO₂ <300; Інфільтрати в легенях >50% легеневого поля протягом 24-48 год тактика повинна бути наступною: оптимальна підтримуюча терапія в лікарняній палаті (або реанімаційному відділенні), забезпечення подачі O₂

но розгляньте застосування антибіотиків або протигрибкових засобів відповідно до локальної епідеміології. Розгляньте початок лікування гідроксихлорохіном, якщо немає протипоказання: 400 мг при вищевказаному діагнозі; 400 мг через 12 годин; надалі 200 мг двічі на день до 5 днів. Зверніть увагу: якщо немає гідроксихлорохіна, розгляньте можливість застосування препаратів на основі хлорохіна 600 мг (10мг/кг) при зазначеному діагнозі та 300мг (5 мг/кг) через 12 годин, надалі 300 мг (5 мг/кг) двічі на день до 5 днів або хлорохін фосфат 1000 мг при діагнозі та 500 мг через 12 годин, надалі 300мг двічі на день до 5 днів. Є доцільність розглянути застосування лопінавір/ ритонавір* 400/100 мг (2 таблетки по 200/50 мг) двічі на день протягом 14 днів), як другий варіант вибору лише якщо гідроксихлорохін/хлорохін протипоказані та за умови, що він може застосовуватись протягом 10 днів після початку симптомів (перевірте також взаємодію лікарських засобів); або у дітей < 10 кг (після консультації інфекціоніста (IDS).

Протипоказаннями до даної тактики при діагнозі Підтверджений COVID-19. Тяжкий перебіг є: інтервал QTc > 500 мсек; лікопов'язана взаємодія. Можлива взаємодія гідроксихлорохіна, ймовірно, така сама як у хлорохіна: важка міастенія; порфірія; патологія сітківки; епілепсія. Зверніть увагу: вагітність не є протипоказанням, як така (великий досвід безпечного застосування хлорохіну); див. баланс користь/ризик. Робіть загальний біохімічний аналіз щоденно та ЕКГ щоденно, якщо початковий інтервал QTc > 450 мсек (та інші призначені дослідження). Уникайте хінолонів, якщо можливо, або проводьте ретельний моніторинг інтервалу QT, якщо потрібні ці антибіотики. Якщо слід застосовувати антибіотики, розгляньте додаткове застосування азитроміцину (за умови його можливого синергічного ефекту з гідроксихлорохіном), але з особливою обережністю щодо взаємодій та пролонгації інтервалу QTc (щоденно ЕКГ або моніторинг серця).

У разі виявлення діагнозу Підтверджений COVID-19. Критичне захворювання ≥ 1 з наступного: гострий респіраторний дистрес синдром; сепсис; змінена свідомість

in the Order No. 722 of the Ministry of Health dated March 28, 2020) in case of suspected severe course and rapid disease progressing: leukopenia and/or lymphopenia in the complete blood count; elevated levels of C-reactive protein; elevated levels of IL-6, IL-2.

There is still limited information about drug interactions. The benefit/risk assessment must be carried out individually for each patient. Careful monitoring of Remdesivir toxicity and reduced efficiency of the concomitant drug. Check the interaction with other drugs.

At the time of Protocol approval, there was **no specific antiviral treatment for coronavirus disease (COVID-19)**, more than 350 clinical trials of various drugs are being conducted across the world. Clinical Protocol includes information related to drugs that were registered for other indications or not registered at all in Ukraine, but are being used to treat certain groups of patients with COVID-19 in other countries. These are defined by the Law of Ukraine No. 529-IX dated

30 March 2020 "On amendments to some laws of Ukraine concerning coronavirus disease (COVID-19) treatment". Thus, in sum up:

1. PPE must be used based on a clear understanding of the protection levels and infecting mechanisms at all stages of active treatment of patients with confirmed or suspected COVID-19. It is crucial to carefully observe the aseptic and antiseptic requirements in the AIC unit at all times.
2. The safety of medical professionals is a priority, and the time required to take measures to ensure their safety before resuscitation is justified.
3. At the time of infusion or oxygen therapy, peculiarities associated with the damage to hemocoagulation, respiratory, cardiovascular, and nervous systems in the case of a coronavirus disease must be accounted for.
4. To ensure the safety of staff and patients, it is critical to hold properly organized training for medical professionals involved in providing care to patients with severe COVID-19.

ЛІТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. Who.int. 2020 [cited 25 April 2020]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2.
2. Galton J, Tovey E, McLaws ML, Rawlinson WD. The role of particle size in aerosolised pathogen transmission: a review. *J Infect.* 2011;62:1-13. PMID: 21094184; PMCID: PMC7112663; doi: 10.1016/j.jinf.2010.11.010.
3. Lee SA, Hwang DC, Li HY, Tsai CF, Chen CW, Chen JK, et al. Particle Size-Selective Assessment of Protection of European Standard FFP Respirators and Surgical Masks against Particles-Tested with Human Subjects. *J Healthc Eng.* 2016;2016 :8572493. doi: 10.1155/2016/8572493.
4. Cook TM. Personal protective equipment during the COVID-19 pandemic - a narrative review. *Anaesthesia.* 2020;75(4):429-559. doi: 10.1111/anae.15071.
5. Smith JD, MacDougall CC, Johnstone J, Copes RA, Schwartz B, Garber GE. Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks in protecting health care workers from acute respiratory infection: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2016;188:567-574. PMID: 26952529; PMCID: PMC4868605; doi: 10.1503/cmaj.150835.
6. Radonovich LJ, Simberkoff MS, Bessesen MT, Brown AC, Cummings DAT, Gaydos CA, et al. N95 Respirators vs Medical Masks for Preventing Influenza Among Health Care Personnel: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322:824-833. PMID: 31479137; PMCID: PMC6724169; doi: 10.1001/jama.2019.11645.
7. Loeb M, Dafoe N, Mahony J, John M, Sarabia A, Glavin V, et al. Surgical mask vs N95 respirator for preventing influenza among health care workers: a randomized trial. *JAMA.* 2009;302:1865-1871.
8. MacIntyre CR, Wang Q, Cauchemez S, Seale H, Dwyer DE, Yang P, et al. A cluster randomized clinical trial comparing fit-tested and non-fit-tested N95 respirators to medical masks to prevent respiratory virus infection in health care workers. *Influenza Other Respir Viruses.* 2011;5:170-179. PMID: 21477136; PMCID: PMC4941587; doi: 10.1111/j.1750-2659.2011.00198.x.
9. MacIntyre CR, Wang Q, Rahman B, Seale H, Ridda I, Gao Z, et al. Efficacy of face masks and respirators in preventing upper respiratory tract bacterial colonization and co-infection in hospital healthcare workers. *Prev Med.* 2014;62:1-7. PMID: 24472436; PMCID: PMC7172205; doi: 10.1016/j.ypmed.2014.01.015.

мість; поліорганна недостатність рекомендована наступна лікувальна тактика: оптимальна підтримуюча терапія у відділенні інтенсивної терапії. Механічна вентиляція. Спеціальна профілактика та лікування гострого респіраторного дистрес-синдрому. Відстеження вторинних бактеріальних та опортуністичних інфекцій (*Aspergillus*). Запобігання подальшому фіброзу легень. Ремдесивір(тільки в умовах клінічного дослідження): ударна доза 200 мг (в/в, протягом 30 хв); 100 мг один раз на день від 2 до 10 днів. Якщо ремдесивір відсутній: розгляньте можливість застосування гідроксихлорохіна, хлорохіна, при тому ж дозуванні та моніторингу, як вище; замініть ремдесивіром, якщо з'явиться. Гідроксихлорохін, хлорохін з обережністю застосовувати при нирковій/печінковій/серцевій недостатності. Розглянути призначення тоцилізумабу пацієнтам групи ризику (визначених в наказі МОЗ №722 від 28.03.2020 р.) при загрозі тяжкого перебігу та швидкого прогресування захворювання: лейкопенія та/або лімфопенія в загальному аналізі крові; підвищений рівень С-реактивного білка; підвищений рівень ІЛ-6, ІЛ-2.

Все ще існує обмежена інформація щодо взаємодії лікарських засобів. Оцінку користь/ризик слід проводити індивідуально. Рекомендовано ретельний моніторинг токсичності ремдесивіру або зменшеної ефективності супутнього препарату. Перевірте взаємодію з іншими лікарськими засобами.

На момент затвердження протоколу відсутнє специфічне противірусне лікування коронавірусної хвороби (COVID-19), в світі проводиться понад 350 клінічних досліджень різних лікарських засобів. Клінічний протокол містить інформацію щодо лікарських засобів, які зареєстровані з іншими показаннями або не зареєстровані в Україні, але застосовуються для лікування окремих груп пацієнтів з коронавірусною хворобою (COVID-19) в таких країнах, визначених За-

коном України від 30 березня 2020 року № 539-IX «Про внесення змін до деяких законів України щодо забезпечення лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)».

Існують, проте, певні невідповідності між діючими вітчизняними протоколами та останніми даними міжнародних досліджень. Дані, які наводять Mehra MR et al. (22.05.2020) на підставі аналізу 96 032 пацієнтів (середній вік 53,8 years, 46,3% - жінки) з COVID-19. З них 14 888 пацієнтів перебували в групах лікування (1868 отримували хлорохін, 3783 отримували хлорохін з макролідом, 3016 отримували гідроксихлорохін, 6221 отримували гідроксихлорохін з макролідом), а 81 144 пацієнтів були у контрольній групі. Отже, на даний час не вдалося підтвердити користь гідроксихлорохіну або хлорохіну при застосуванні самостійно або з макролідом щодо результатів стаціонарного лікування для COVID-19. Ці режими лікування були пов'язані зі зниженням виживання в стаціонарі та збільшенням частоти шлуночкової аритмії при використанні для лікування COVID-19 [28]. Представлені дані, дозволяють зробити висновки:

1. На всіх етапах інтенсивного лікування пацієнтів з COVID-19 чи підозрою слід застосовувати ЗІЗ, базуючись на чіткому розумінні ступенів захисту і механізмів інфікування.
2. Пріоритетними є безпека медичних працівників, і час, необхідний для вжиття заходів по забезпеченню їх захисту виправдано включений до часу проведення реанімаційних заходів.
3. При проведенні інфузійної, кисневої терапії слід враховувати особливості, пов'язані з ураженнями гемокоагуляційної, дихальної, серцево-судинної і нервової систем при коронавірусному захворюванні.
4. Велике значення для безпеки персоналу і пацієнтів має проведення правильно організованих тренінгів для медперсоналу, задіяного до надання допомоги хворим з тяжким перебігом COVID-19.

10. MacIntyre CR, Wang Q, Seale H, Yang P, Shi W, Gao Z, et al. A randomized clinical trial of three options for N95 respirators and medical masks in health workers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:960-966. doi: 10.1164/rccm.201207-1164OC.
11. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;46(5):854-887. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5.
12. Couper K, Taylor-Phillips S, Grove A, Freeman K, Osokogu O, Court R, et al. COVID-19 in cardiac arrest and infection risk to rescuers: a systematic review. *Resuscitation*. 2020;151:59-66. doi: 10.1016/j.resuscitation.2020.04.022.
13. Couper K, Taylor-Phillips S, Grove A, Freeman K, Osokogu O, Court R, et al. COVID-19 infection risk to rescuers from patients in cardiac arrest. ILCOR staff [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://costr.ilcor.org/document/covid-19-infection-risk-to-rescuers-from-patients-in-cardiac-arrest>.
14. Perkins GD, Morley PT, Nolan JP, Soar J, Berg K, Olasveengen T, et al. International Liaison Committee on Resuscitation: COVID-19 Consensus on Science, Treatment Recommendations and Task Force Insights. *Resuscitation*. 2020;151:145-7. doi: 10.1016/j.resuscitation.2020.04.035.
15. European Resuscitation Council. COVID-19 Guidelines [Internet]. *Erc.edu*. 2020 [cited 2020 May 10]. Available from: <https://www.erc.edu/covid>.
16. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010;303:865-873. doi: 10.1001/jama.2010.218.
17. Hernandez G, Ospina-Tascon GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321:654-664. doi: 10.1001/jama.2019.0071.
18. Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, Briel M, Evaniew N, Prasad M, et al. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163:519-528. doi: 10.7326/M15-0715.
19. Fogarty H, Townsend L, Cheallaigh CNI, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P, et al. More on COVID-19 Coagulopathy in Caucasian patients [published online ahead of print, 2020 Apr 24]. *Br J Haematol*. 2020;10.1111/bjh.16749. doi: 10.1111/bjh.16749.
20. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Commers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. [E-pub ahead of print]. 2020 Apr 5. PMID: PMC7146714; PMID: 32291094; doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
21. Helms J, Tacquard C, Severac F, Lorant IL, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Int Care Med*. 2020;4:1-10. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
22. Connors J, and Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. *J Thromb Haemostas*. 2020;10.1111/jth.14849. doi:10.1111/jth.14849.
23. Greif R, Lockett AS, Conaghan P, Lippert A, De Vries W, Monsieurs KG, et al. Education and implementation of resuscitation section Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 10. Education and implementation of resuscitation. *Resuscitation*. 2015;95:288-301. PMID: 26477418; doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.032.
24. Cheng A, Nadkarni VM, Mancini MB, Hant EA, Sinz EH, Merchant RM, et al. American Heart Association Education Science Investigators and on behalf of the American Heart Association Education Science and Programs Committee, Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Resuscitation Education Science: Educational Strategies to Improve Outcomes from Cardiac Arrest: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;7(138):82-122. doi: 10.1161/CIR.0000000000000583.
25. Yeung J, Ong G, Davies R, Gao F, Perkins G. Factors affecting team leadership skills and their relationship with quality of cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 2012;40:2617-2621. PMID: 22732290; doi: 10.1097/CCM.0b013e3182591fda.
26. Ministry of Health of Ukraine No 722 "Organization of Medical Care for Patients with Coronavirus Disease (COVID-19)" dated March 28, 2020 [Mozdocs.kiev.ua](https://mozdocs.kiev.ua). 2019 [Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-2042020--762-pro-zatverdzhennja-protokolu-nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja-koronavirusnoi-hvorobi-covid-19>].

Чопяк В.В., Толстяк Я.Ф., Іщейкін К.Є., Синенький О.В., Гайдучок І.Г.

Монографія

СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК
ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКА



**Системний червоний вовчак
діагностика, лікування,
профілактика / В.В.Чопяк,
Я.Ф.Толстяк, К. Є. Іщейкін,
О.В. Синенький, І.Г. Гайдучок –
Львів : ЗУКЦ, 2019. – 270 с.**

Бурхливий розвиток медицини та науки створив підґрунтя для дослідження та покращення лікування – системного червоного вовчака: захворювання «хамелеона», яке часто маскується під іншими захворюваннями та в переважній більшості свого перебігу уражує багато органів та систем. На сьогоднішній день недостатньо знати клініку та лікування хвороби, а необхідно розуміти глибинні механізми патогенезу хвороби з метою доцільності призначення «таргетної» терапії. Теоретичний багаж знань у напрямку дослідження системного червоного вовчака, їх практичне використання широко обговорює світова наукова спільнота: на

міжнародних форумах, конгресах товариства ревматологів, у щоквартальному фаховому журналі "Український ревматологічний журнал". На жаль, у межах України проведення великомасштабних когортних досліджень ревматологічного напрямку обмежене. Відкрита публікація монографії "СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК діагностика, лікування, профілактика" є одною з перших монографій в Україні, в якій сконцентровано ключові положення системного червоного вовчака. Детально висвітлено будову та функції імунної системи при хворобі, охарактеризовано аутоантитіла, що специфічно змінюються при системному червоному вовчаку. Описано основні етапи патогенезу, а також сучасний стан досліджень системного червоного вовчака в Україні та світі.

Автори монографії є фахівцями-ревматологами-імунологами з двох провідних вищих закладів України та клінік (Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Полтавської національної медичної стоматологічної академії) та Полтавської та Львівської обласних клінічних лікарень. Автори стисло, але інформативно презентували узагальнення як даних довготривалих власних досліджень у різних розділах монографії, так і сучасних наукових результатів світової клінічної імунології та ревматології.

Монографія складається з п'ятнадцяти глав: у яких доступно описано етіологію, патогенез, клінічну картину, патологічні синдроми хвороби, субтипи, ускладнення, диференційну діагностику, лікування, прогноз, профілактику, вакцинацію та клінічні випадки СЧВ. Завдяки такій структурі читачеві легко поглибити теоретичну базу даного захворювання, а надалі по книзі прослідкувати і практичні сучасні клініко-лабораторні обстеження, спеціальні імунологічні обстеження, та інноваційні методи в діагностиці та лікуванні СЧВ.

У главі 1. "Епідеміологія СЧВ в Україні та світі", на сучасному рівні описані поширеність та захворюваність СЧВ. Вікові та гендерні особливості хвороби та етнічна приналежність хворих СЧВ.

Глава 2. "Етіологія, тригери та генетика СЧВ" відображає роль статевих гормонів, генетики, способу життя, професійних шкідливостей, вірусних інфекцій, медикаментів та вакцинації у розвитку СЧВ.

Глава 3. "Зміни імунної системи при СЧВ" складається з чотирьох розділів, у яких висвітлено найактуальніші зміни природнього та набутого імунітету, системи комплементу та значення аутоантитіл у розвитку СЧВ.

Глава 4. "Роль вітаміну D при СЧВ" присвячена дослідженню вітаміну D та його функцій у клітинах і тканинах хворих на СЧВ, в залежності від перебігу хвороби.

У главі 5. "Діагностика СЧВ" детально подана діагностика СЧВ, яка розділена на чотири розділи: загальні клінічні прояви, лабораторна діагностика, в яку входить три підрозділи: загальні лабораторні дослідження, спеціальні імунологічні обстеження, та інноваційні методи в імунодіагностиці СЧВ, інструментальна діагностика та критерії діагностики СЧВ. У даній главі найбільше привертає до себе увагу практичне набуття навичок щодо використання даних досліджень у імуноревматології тощо.

У главі 6. "Ураження систем та органів при СЧВ" показано ураження різних органів і систем при СЧВ: шкіри, суглобів, стоп, дихальної системи, серця, судин, ротової порожнини, травного тракту, ендокринної та центральної нервової системи, очей та психоемоційні розлади при СЧВ. Автор стисло подав головну характеристику клінічної картини та методів діагностики даної патології, що дуже зручно для практичних лікарів та інтернів.

Глава 7. "Ускладнення СЧВ", автори розглядають захворюваність, яка пов'язана з СЧВ, така як ішемічна хвороба серця, індукованого стероїдами остеопороз та інфекції. Також розглядаються деякі стани, які можуть маскуватися під вовчак, такі як синдром Шегрена та фіброміальгія.

Глава 8. "Патологічні синдроми при СЧВ", вперше виділена серед існуючих книг та монографій в Україні та світі, дана глава складається з дев'яти підрозділів, в які входять: цитопенічний синдром, лімфаденопатичний та спленомегалічний синдроми, геморагічний синдром, ДВЗ-синдром, антифосфоліпідний синдром, гіперімунокомплексний синдром та гіпокомплементація, синдром кріопатії та синдром активованих вірусів при СЧВ.

У главі 9. "Субтипи СЧВ", яка складається з п'яти розділів, описані такі субтипи захворювання як, медикаментозно-індукований вовчак, ювенільний вовчак, СЧВ з пізнім дебютом, СЧВ у чоловіків, вагітність, контрацепція та гормонозамісна терапія при СЧВ.

У главі 10 «Диференціальна діагностика при СЧВ автор подав детальну класифікацію групи захворювань, з якими необхідно диференціювати СЧВ. Це ревматичні хвороби, інфекційні та інші хвороби, які «маскують» СЧВ.

Глава 11. «Лікування СЧВ», складається з восьми розділів, таких як: оцінка активності хвороби, оцінка якості життя у пацієнтів, фармакотерапія, характеристика ліків, в якій детально охарактеризовано ліки в десяти підрозділах, лікування люпус-нефриту, лікування ураження ЦНС, застосування вітаміну D при СЧВ та показані перспективні методи лікування СЧВ.

Глава 12 «Прогноз СЧВ», в якій показані варіанти прогнозу СЧВ.

Глава 13 «Профілактика СЧВ», у даній главі описано, що первинна профілактика хвороби не розроблена, оскільки етіологія СЧВ остаточно не встановлена, вторинна профілактика полягає у диспансерному спостереженні, а також у регулярних клініко-інструментальних та лабораторних обстеженнях.

Досить цікавою, є глава 14. «Вакцинація при СЧВ», у якій описано рекомендовані вакцини та вплив імунодепресивних препаратів на ефективність та безпеку вакцин у хворих на СЧВ.

Глава 15. «Клінічні випадки СЧВ», включає десять показових клінічних випадків хвороби, відповідно до кращих традицій базових монографій Європи та світу.

Автори навели опрацьовані протоколи клініко-лабораторних досліджень методів лікування, надали специфічні практичні рекомендації, апробовані у власних дослідженнях і презентовані отриманими даними. Ознайомлюючись із монографією, відразу звертаєш увагу на високий рівень підготовки наглядного матеріалу, що значно полегшує сприйняття.

У цілому монографія " СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК діагностика, лікування, профілактика " написана на високому професійному рівні, може бути базовим підручником по вивченню системного червоного вовчака для інтернів, аспірантів, лікарів ревматологічних спеціальностей. Видана в Україні дана книга дає поштовх для науковців розширити дослідження системного червоного вовчака і в Україні також. Вона може бути практичним довідником із системного червоного вовчака для науковців, аспірантів і студентів вищих медичних навчальних закладів.

Володимир Коваленко

*Академік НАМН України, Заслужений діяч науки та техніки України,
Лауреат Державної Премії України, доктор медичних наук,
професор, директор ННЦ «Інститут кардіології
імені академіка М.Д. Стражеска»*

Фізіологія, в тому числі й фізіологія жувального апарату. Частина 2: навчальний посібник до практичних занять та самостійної роботи студентів (магістрів) стоматологічного факультету / [Л.Ю. Безпалько, І.Є. Дзись, І.М. Ковальчук, Н.І. Купиняк, О.І. Мельник, М.Я. Савицька, Я.О. Погорецька, Н.В. Суходольська, Ю.В. Федоренко] // за ред.: О.С. Заячківської. – Львів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 2020. – 188с.: 108 іл.

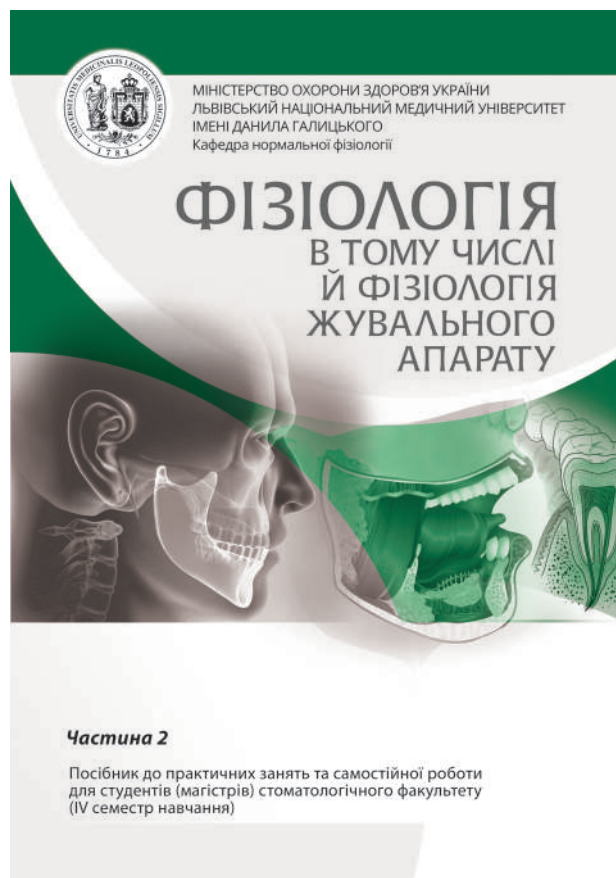
Нещодавно світ побачив навчальний посібник для практичних занять та самостійної роботи студентів (магістрів) стоматологічного факультету «Фізіологія, в тому числі й фізіологія жувального апарату» за редакцією професора Оксана Заячківської, підготовлений співробітниками кафедри нормальної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, виданий в університетському видавництві. Матеріал книги організований у відповідності до робочої кафедральної програми, стандартів та критеріїв компетентності з дисципліни «Фізіологія, в тому числі й фізіологія жувального апарату» для студентів стоматологічного факультету, що відповідає вимогам та критеріям компетентності з точки зору доказової медицини та стоматології.

Актуальність та необхідність підготовки видання даного посібника ґрунтується на викладанні дисципліни фізіологія студентам-стоматологам, що базується на принципах формування у них клінічного мислення у спосіб вирішення клінічних задач та ситуаційних завдань для підготовки спеціалістів другого (магістерського) рівня знань у системі охорони здоров'я, у відповідності до освітньо-кваліфікаційних характеристик та освітньо-професійних програм підготовки спеціалістів стоматологічного профілю.

Специфіка професії лікаря-стоматолога визначає необхідність глибоких знань та розуміння механізмів функціонування фізіологічних систем організму та, зокрема, тих специфічних процесів, що відбуваються в порожнині рота та тканинах щелепно-лицевої ділянки.

Численними науковими дослідженнями доведено зв'язок між виникненням порушень в роботі вісцеральних систем і змінами щелепно-лицевої ділянки. Також, майбутній стоматолог повинен вміти виявляти ознаки дисфункції внутрішніх органів, що мають специфічне відображення у вигляді певних змін та появи певних симптомів та ознак у порожнині рота.

У цьому навчальному посібнику детально розглянуті важливі питання фізіології системи крові та серцево-судинної системи, зазначено особливості функціонування системи травлення



з акцентом на огляд і вивчення процесів травлення в ротовій порожнині, дослідження мікрокристалізації слини, результати лінгводіагностики та особливості складу та регулювання роботи залоз травного тракту. Так, знання фізико-хімічних властивостей та складових крові дозволить лікарю-стоматологу планувати та надавати кваліфіковану допомогу пацієнтам з порушенням зсідання та проти зсідання, патологією імунної відповіді тощо.

Майбутній стоматолог повинен знати, що порушення носового дихання є одним з факторів, що можуть призвести до порушень росту та розвитку нижньої щелепи. Так, у розділі «Фізіологія системи дихання» автори звертають увагу на вивчення процесів та етапів газообміну з врахуванням особливостей взаємозв'язку та функціональних механізмів апарату зовнішнього дихання та взаємоузгодженості функцій щелепно-лицевої ділянки.

Ретельне вивчення розділу «Фізіологія серцево-судинної системи» дозволить студенту-стоматологу здобути знання та розуміння основ функціонування серця та стану судин, основних механізмів регуляції параметрів гемодинаміки, володіти основами інтерпретації даних ЕКГ, з'ясувати особливості локального кровоплину різних органів, в тому числі локального кровоплину та стану лімфатичної системи щелепно-лицевого апарату.

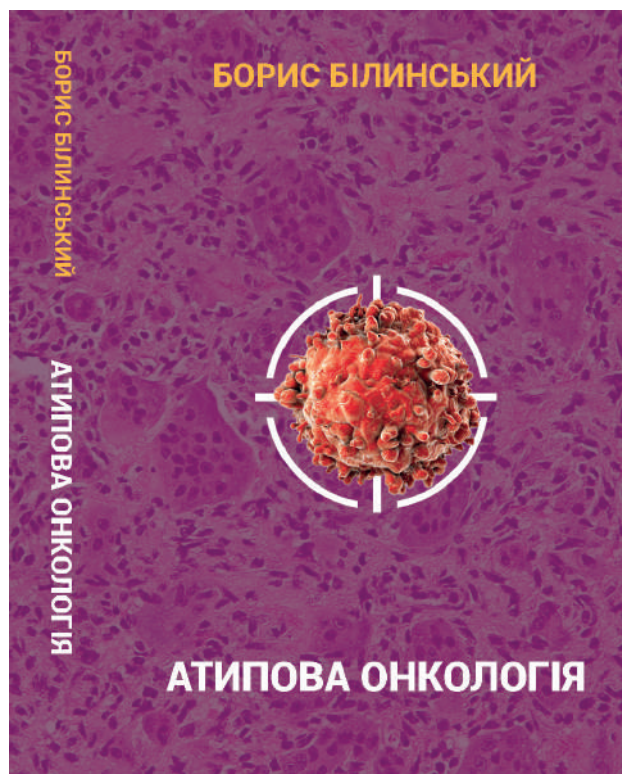
У розділі «Фізіологія системи травлення» особливої уваги автори надали детальному аналізу складу, властивостям слини, регуляції слиновиділення та зазначили важливий зв'язок травних процесів у порожнині рота з наступними етапами травлення в травному каналі. В сучасному аспекті подано методи дослідження стану зубощелепного апарату.

Даний посібник містить практичні роботи та сучасну навчальну інформацію з фізіології вісцеральних систем, подану у вигляді схем, ілюстрацій, клінічних задач з урахуванням специфіки роботи лікаря-стоматолога та легкого розуміння і сприйняття матеріалу. Авторами подано основні терміни англійською, що допоможе майбутнім лікарям швидше оволодіти професійною англійською мовою. Такі знання спонукатимуть для подальших фахових знань згідно стандартів світової медицини і стоматології. Систематизація поданих матеріалів для вивчення фізіологічних процесів функціонування щелепно-лицевої ділянки забезпечить в подальшому розуміння стоматологами в процесі навчання та практичної роботи виникнення патофізіологічних механізмів, відповідно до яких будуть використані сучасні засоби діагностики та ефективні методи лікування.

Методологія практичних занять включає комплексні теоретичні знання анатомії, гістології, біологічної хімії та чітко сформовану експериментальну частину роботи з використанням інвазивних та неінвазивних методик у відповідності до Європейських стандартів проведення експериментів. Взаємна узгодженість теоретичного та практичного матеріалу забезпечить формування необхідних знань та навиків не лише з фізіології, але й сприятиме розвитку профілактичної стоматології. Вирішення тестових завдань, клінічних задач забезпечить контрольний етап закріплення необхідного вихідного рівня знань та навичок відповідно до поданих розділів фізіології вісцеральних систем.

Інтегрований підхід до вивчення дисципліни забезпечить розуміння студентами-стоматологами практичного застосування знань з фізіології вісцеральних систем, що в майбутньому буде основою для кваліфікованої клінічної практики. Даний посібник забезпечить детальне оволодіння матеріалом та сприятиме систематизації набутих знань в подальшому навчанні та роботі лікаря-стоматолога.

Тетяна Запорожець,
професор кафедри фізіології
Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава)



**Borys Bilynsky. Atypical Oncology.
Textbook for physicians / Borys
Bilynsky ; by edition Yaroslav
Shparyk. – Lviv, Afisha, 2020. –
386 p.**

I felt a personal connection to this book before even reading it, as Danylo Halytsky Lviv National Medical University is my Alma Mater and my career path in cancer research was inspired by Prof. B. Bilynsky, who was the Head of Oncology Department during my study. Surfing through a pdf file of the "Atypical Oncology" textbook by Prof. B. Bilynsky, I prepared myself for guidance on the current state of diagnostic and treatment of atypical tumours, and an optimistic message about how the cancer field in general is moving forward.

The book has a simple, but catchy title, and the introduction provides a guiding light throughout the following chapters of the textbook, focusing in particular on advances in cancer diagnostics and the importance of personalised treatment of atypical oncology.

A diverse range of atypical cancers is covered in chapters and the main focus is given to unique features of their morphological appearance, unpredictability of disease progression and treatment outcomes. The information provided is very detailed and the use of selected case studies will be of particular interest not only for medics studying oncology and junior oncologist, but also for well-established clinicians/researchers in field of clinical and experimental oncology.

Prof. B. Bilynsky ends his book with a chapter that summarizes why he believes that a combination of diverse diagnostic approaches (histo- and immunohistochemistry, molecular and genetic tests, and sophisticated imaging modalities) is essential for successful treatment of common and rare atypical tumours, and winning eventually the "war" on cancer with the development of novel anti-cancer therapies.

The book highlights two different strategies which are currently used for the management of atypical tumors: standard treatment regimens and a personalized approach.

I find the book informative, compelling and written in a way that will attract the attention not only oncologists and medical staff of diagnostic services, but also researchers working in the field of cancer biology.

Prof. Bilynsky's journey in the field of oncology is inspirational and spans years of dedication to his clinical, research and academic endeavour. This book summarises an extensive amount of personal expertise in clinical oncology which is closely interlinked with collaborative studies and the up-to-date knowledge on atypical cancers, and I strongly recommend it for cancer specialists.

*Prof. Ivan Gout, MD, PhD, FRSB
Professor of Cancer Biochemistry Division of Biosciences
University College London Gower Street
London, WC1E 6BT, UK*

Наука і гендерна рівність

“Єдиний спосіб дістатися вершини драбини - долати сходинку за сходинкою, по одній за раз. І в процесі цього підйому, Ви неочікувано побачите у себе всі необхідні якості, навички та вміння, необхідні для досягнення успіху, котрого Ви, начебто ніколи не мали...”

Маргарет Тетчер

Щорічно, з 2016 року, за рішенням ООН відзначається Міжнародний день жінок і дівчат у науці (International Day of Women and Girls in Science). За сприянням Наукового Товариства ім. Шевченка (НТШ) у Львові 11 лютого 2020 року в приміщенні Львівського Будинку вчених відбулося відзначення жінок, які досягли чимало успіхів в розвитку науки.

За даними Інституту статистики ЮНЕСКО, лише 28% наукових працівників у світі – жінки. Це свято присвячене гендерній рівності жінок в освіті, в сфері праці, в політиці та розширенні їх прав і можливостей.

На Форумі «Жінка в науці - 2020» своїми досягненнями на науковій стежині життя ділились сучасні жінки-науковці: Чухрай Н., Кияновська Л., Опацька С., а також голова лікарської комісії НТШ Валентина Чоп'як. Про значні успіхи, яких досягли жінки в медичній сфері, професор, завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Д. Галицького В.В. Чоп'як представила доповідь на тему: «Медична наука: жінки в імунології та алергології», в якій було сказано, що в Україні в медицині – 80% жінок, в медичній науці – 65%, в імунології та алергології – 87%! Перша українська вчена – медик з імунологічним спрямуванням Євпраксія-Зоя, онука високоосвіченого Володимира Мономаха. Англійка Елізабет Блекуел – перша в світі жінка, яка отримала вчений ступінь доктора медицини. Цікаві наукові портрети та здобутки інших відомих жінок Софії Окуневської-Морачевської, Христини Синійчук, Катерини Чернушенко, Нінель Бережної допомогли відтворити великий внесок жінок науковців у скарбницю вітчизняної науки. Також були представлені сучасні доробки Львівської школи імунології та алергології в діагностиці та лікуванні імунодефіцитних станів, аутоімунних та алергічних хвороб, а також в імунорепродуктології, імуноекології та імунопрофілактики.



Валентина Чоп'як (ліворуч)
і Анна Гаврилук (праворуч)
на Форумі «Жінка в науці -
2020», лютий 2020 р.

На завершення цього дійства відбувся показ сучасного стилізованого одягу львівських дизайнерів, а також виставка творів мистецтва та книжкових видань НТШ.

Таким чином, важко не погодитись з крилатим висловом Л. Костенко:

*“Працю, яку зроблять три жінки,
мусять робити сорок сім чоловіків.”*

**Ярина Погорецька,
Христина Джиоева**

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.18

Для листування:
м. Львів, вул. Пекарська, 69а, 79010
Е-пошта: Kobylynska_Lesya@meduniv.lviv.ua

Стаття надійшла: 4.05.2020
Прийнята до друку: 25.05.2020
Опублікована онлайн: 2.06.2020



© Кобилінська Леся, 2020

ORCID ID
Kobylynska Lesya
<https://orcid.org/0000-0002-8965-8436>

УДК: 577(092)

ЖИТТЯ, ВІДДАНЕ НАУЦІ (з нагоди ювілею член-кор. НАН України, проф. Стойки Р.С.)

Леся Кобилінська

*Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького*

Професор Ростислав Стойка (23.05.1950) – відомий вчений у галузі біохімії, клітинної та молекулярної біології. Член-кореспондент НАН України за спеціальністю «біохімія» (2006), Лауреат премії імені О.В. Палладіна з біохімії АН УРСР (1987 р.), лауреат премії імені Р.Є. Кавецького з експериментальної онкології НАН України (2007 р.), Соросівський професор з біохімії (1997 р.), іноземний член Польської академії наук і мистецтв у Секції природничих наук (2002 р.), дійсний член Наукового Товариства Шевченка (2004 р.). Стойка Р.С. започаткував в Україні дослідження ролі та механізмів запрограмованої клітинної смерті – апоптозу. Сьогодні відділ, яким керує Стойка Р.С. зосереджений над дослідженнями біо-випробування *in vitro* та *in vivo* нових нанорозмірних систем для доставки у клітини лікарських препаратів і генів для потреб медицини і біотехнології. Ростислав Стойка – автор і співавтор понад 720 наукових публікацій, у т.ч. 360-ти статей у міжнародних наукових журналах із сумарним імпаکت-фактором понад 260. Співавтор 5-ти монографій й розділів у 16-ти монографіях, у т.ч. у 9-ти монографіях міжнародних видавництв, 3-х методичних посібників, 17-ти патентів України на винаходи і корисні моделі, а також 2-х заявок на патенти США і Європейського РСТ.

Ключові слова: Ростислав Стойка, Інститут біології клітини, НАН України, Наукове товариство ім.Т.Шевченка.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.18

For correspondence:
69a, Pekarska str., Lviv, Ukraine, 79057
Е-пошта: Kobylynska_Lesya@meduniv.lviv.ua

Received: May, 4, 2020
Accepted: May, 25, 2020
Published online: Jun, 2, 2020



© Kobylynska L.I., 2020

ORCID ID
<https://orcid.org/0000-0002-8965-8436>

Life devoted to science (on the occasion of Prof. Rostyslav Stoika's anniversary)

Kobylynska L.

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

Professor Rostyslav Stoika (May 23, 1950) – a well-known scientist in the field of biochemistry, cell and molecular biology. Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine, «Biochemistry» (2006), Laureate of the Palladin Prize in Biochemistry of the USSR Academy of Sciences (1987), winner of the Kavetsky Prize in Experimental Oncology of the National Academy of Sciences of Ukraine (2007), Soros Professor of Biochemistry (1997), a foreign member of the Polish Academy of Sciences and Arts in the Section of Natural Sciences (2002), a full member of the Shevchenko Scientific Society (2004). Stoika R.S. initiated in Ukraine a study of the role and

mechanisms of programmed cell death – apoptosis. Today, the department headed by Stoyka R.S. focuses on *in vitro* and *in vivo* bio-testing of new nanoscale drug delivery systems for drugs and genes to cells for medicine and biotechnology. Rostyslav Stoika – author and co-author of more than 720 scientific publications, including 360 papers in scientific journals with a total impact factor of more than 260. Co-author of 5 monographs and sections in 16 monographs, including in 9 monographs of international publishers, 3 methodical manuals, 17 patents of Ukraine for inventions and utility models, and also 2 applications for patents of the USA and the Europe.

Key words: Rostyslav Stoika, Institute of Cell Biology, National Academy of Sciences of Ukraine, Taras Shevchenko Scientific Society.

Cite this article as: Kobylinska L. Life devoted to science (on the occasion of Prof. Rostyslav Stoyka' s anniversary). Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci 2020;59(1):188-192. <https://doi.org/10.25040/ntsh2020.01.18>

*"І пройде час, і змінить світ
До невпізнанності усюди...
Але не зникне вічний слід,
Який залишать світлі люди..."
Огнєва І.*

Біохімічна машина організму – одна з таємничих характеристик людини. На клітинному рівні зрозуміти людську природу – для сучасної науки давно не клопіт, інша річ – на молекулярному. Вкотре прямує до Інституту біології клітини НАНУ, що на вулиці Драгоманова у Львові. На другому поверсі Відділ регуляції проліферації клітин і апоптозу, на стінах – біохімічна картографія людини, чисельні постери науковців. Далі по коридору маленький кабінет Вченого, переповнений науковими часописами, монографіями, підручниками, копіями статей, дисертацій, наукових робіт і стоїчною присутністю завідувача відділу Ростислава Стойки (рис. 1).

Професор Ростислав Стойка – доктор біологічних наук, член-кореспондент НАН України – відомий вчений у галузі біохімії, клітинної та молекулярної біології. Народився 23 травня 1950 р. у селі Горяни Ужгородського району Закарпатської області у сім'ї відомого в Україні та за її межами еколога і ботаніка, доктора біологічних наук, професора, лауреата Державної премії України в галузі науки і техніки Стефана Михайловича Стойки, який відзначивши свій 100-літній ювілей і досі займається науковою і громадською діяльністю. Мати, Ольга Василівна, все життя працювала лікарем. Ростислав Степанович пішов навчатися на біологічний факультет Львівського державного університету ім. Івана Франка за спеціальністю "Біохімія", який закінчив у 1972 р. з відзнакою. Вся подальша професійна ді-



Рис. 1. Ростислав Стойка - володар численних титулів, серед яких дійсний член НТШ

яльність Р.С. Стойки пов'язана з Львівським відділенням Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна АН України, де відбувалося його становлення як вченого, педагога, громадського діяча [4]. У 1979 р. закінчив аспірантуру при Інституті біохімії ім. О.В. Палладіна АН України і захистив кандидатську дисертацію. У 1993 р. захистив докторську дисертацію в Інституті біохімії ім. О.В. Палладіна АН України за спеціальністю "Біохімія" на тему «Трансформуючий фактор росту β та його роль у регуляції проліферації клітин тварин і людини». У 1996 р. присуджено наукове звання професора із спеціальності «біохімія». У 1987 - 1995 р.р. він заступник директора, а у 1995 - 2000 р.р. – директор відділення. З 1993 р. займає посаду завідувача відділу регуляції проліферації клітин та апоптозу. У 2000 р. відділення було перетворене в Інститут біології клітини НАН України. У 2006 р. його обрано членом-ко-

респондентом НАН України за спеціальністю "Біохімія" (Відділення біохімії, фізіології і молекулярної біології).

Тривалий час працював у відомих наукових центрах США: Каліфорнійському університеті Лос-Анджелеса (1994) та Дослідницькому інституті при Медичному центрі «Синайський Кедр» (Лос-Анджелес, 1999-2000) [16]. Учасник виконання міжнародних грантів за програмою CDA-NIS (Національний інститут раку США), Королівської академії наук Швеції, INTAS та ін. Член стипендіального комітету Федерації Європейських біохімічних товариств (FEBS). Співзасновник від України Асоціації RECOOP-HST з регіонального співробітництва в галузі охорони здоров'я, науки і технологій (Угорщина, Чехія, Хорватія, Румунія, Словаччина, Польща, Україна, Великобританія, США) (рис. 2) [16]. Співорга-



Рис. 2 Ростислав Стойка - співзасновник міжнародної асоціації RECOOP-HST, що об'єднує молодих і досвідчених науковців з 14 інституцій.

нізатор 1-ої (Львів), 2-ої (Гданськ, Польща) і 3-ої (Львів) Парнасівських конференцій з проблем біохімії, які сприяли налагодженню тісної наукової співпраці між Українським і Польським біохімічними товариствами, а пізніше із Біохімічним і молекулярно-біологічним товариством Ізраїлю. Один із засновників міжнародних Вейглівських конференцій. Організатор міжнародної конференції Асоціації RECOOP-HST (Львів, 2010) [16]. Організатор засідання стипендіального комітету Федерації Європейських біохімічних товариств (FEBS) у 2018 році у Львові.

Проводить науково-організаційну роботу як завідувач відділу, член редколегій багатьох спеціалізованих наукових журналів: головний редактор журналу «Studia Biologica», заступник головного редактора журналу «Біотехнологія», заступник головного редактора журналу «Праці Наукового Товариства імені Шевченка», член редколегій багатьох спеціалізованих наукових часописів [1]. Заступник голови спеціалізованої Вченої ради при Інституті біології клітини НАН України; член президії Українського біохімічного товариства, голова Львівського відділення цього товариства, дійсний член Наукового товариства ім. Шевченка [2].

Чималі творчі досягнення вченого здобули йому заслужений авторитет: нагороджений преміями ім. О.В. Палладіна з біохімії АН України (1987), премії ім. Кавецького Р.Є. з експериментальної онкології НАН України, Соросівський професор, іноземний член Польської академії наук і мистецтв. Неодноразово нагороджувався почесними грамотами та медалями НАН України, почесними грамотами Львівської обласної держадміністрації, Західного наукового центру НАН України [1,2]. Почесний Амбасадор Львова [3].

Плідну наукову та науково-організаційну роботу поєднує з педагогічною діяльністю. З 1989 р. Стойка Р.С. працює за сумісництвом у Львівському національному університеті імені Івана Франка професором кафедри біохімії, а з 2015 р. – у Львівському медичному університеті імені Данила Галицького.

Стойка Р.С. – автор і співавтор понад 720 наукових публікацій, у т.ч. 360-ти статей у міжнародних наукових журналах із сумар-

ним імпакт-фактором понад 260. Індекс цитування статей (Scopus) – 1615. Персональний Індекс Гірша (Scopus) – 20. Співавтор 5-ти монографій й розділів у 16-ти монографіях, у т.ч. у 9-ти монографіях міжнародних видавництв, 3-х методичних посібників, 17-ти патентів України на винаходи і корисні моделі, а також 2-х заявок на патенти США і Європейського РСТ. 232 статті опубліковані у рейтингових рецензованих міжнародних журналах, що індексуються у науковометричній базі Scopus: Chemistry of Materials (2011), ChemoSphere (2012), BioTechniques (2013), J. Gene Medicine (2013), J. Biomed. Nanotechnol. (2011, 2012, 2013, 2014, 2014, 2015), J. Biosci. Bioeng. (2013), Comp. Biochem. Physiol. (2014, 2015), Nanoscale Res. Lett. (2015, 2019), Nano Research (2017), Applied Surface Science (2017), Free Radical Biology & Medicine (2017), Biosci. Rep. (2017), Cancer nanotechnology (2018), Anti-Cancer Drugs (2019), Frontiers in Chemistry (2020), Applied Nanoscience (2020) [5-15].

Основний напрямок його наукових досліджень – вивчення молекулярних і клітинних механізмів регуляції проліферації та апоптозу клітин тварин і людини. Вперше в Україні розпочав дослідження механізмів запрограмованої клітинної смерті – апоптозу, виявив нові біохімічні маркери на поверхні клітин – манозо- і галактозовмісні глікопротеїни. Ним вперше було показано, яким є механізм зміни вуглеводних компонентів на поверхні апоптичних клітин: в цьому процесі задіяні специфічні ензими – нейрамінідази, які відщеплюють залишки сіалових кислот від певних глікопротеїнів клітинної мембрани і, таким чином, сприяють експонуванню манозо- і галактозовмісних залишків на поверхні клітини [4]. Стойка Р.С. і його співробітники вперше виявили перехресну стійкість злякисних клітин до апоптичного впливу трансформувального фактора росту β -типу і протипухлинного препарату цисплатину. Така перехресна резистентність може бути обумовлена порушеннями сигнального шляху цього фактора росту в клітинах-мішенях. Стойка Р.С. одним із перших започаткував вивчення ролі поліпептидних факторів росту, вперше виявив їх наявність на дуже ранніх етапах ембріогенезу, одержав високоочищений препарат трансформувального фактора росту β -типу, з'ясував умови та чинники, які

впливають на регуляторну дію цього фактора, обґрунтував можливе діагностичне значення трансформувальних факторів росту у хворих на СНІД і саркому Капоші [2,4].

Стойка Р.С. вперше в країнах Центральної і Східної Європи налагодив очистку трансформуючого фактора росту бета-типу і систематизував чинники, що визначають скерованість його регуляторної дії. Він виявив і охарактеризував перехресну резистентність злякисних клітин до протипухлинних ліків та інгібувальної дії цього цитокіна (Anti-Cancer Drugs, 1999, Int. J. Cancer, 1999, Oncogene, 2002, Eur. J. Pharmacol. 2008) [4].

Останє десятиліття увагу професора Стойки Р.С. привертають дослідження у галузі нанобіотехнологій і використання нових нанорозмірних матеріалів для потреб медицини. Сьогодні відділ, яким керує Ростислав Степанович зосереджений над дослідженнями біо-випробування *in vitro* та *in vivo* нових нанорозмірних систем для доставки у клітини лікарських препаратів і генів для потреб медицини і біотехнології.

Стойка Р.С. створив потужну наукову школу, відому на теренах не тільки України, але й за її межами, і продовжує готувати собі гідну зміну. Під його керівництвом захищено три докторських і 22 кандидатських дисертацій, зараз він керує роботою двох аспірантів.

Але найголовніше те, що це мудрий Вчитель, цілісна, чуйна, комунікабельна, дотепна і творча Особистість, яку впродовж багатьох років поважають, і за порадами якої звертаються у наукових та освітніх колах усієї України.

Свій ювілей Ростислав Степанович зустрічає у розквіті творчих сил, нових планів і задумів.

Зичимо Вам здоров'я, натхнення, успіхів і добробуту! Своїм умінням працювати з людьми, аналізувати і оцінювати їхню роботу Ви заслужили великий авторитет і глибоку довіру колег, науковців, викладачів і студентів. Нехай кожен день додає Вам життєвих сил, оптимізму та наснаги для реалізації найсміливіших планів і задумів, а добре здоров'я та гарний настрій сприятимуть подальшій успішній праці в ім'я розквіту української науки!

Література / References:

1. Видавництво ЛОГОС Україна. Доступно за посиланням: <http://www.logos-ukraine.com.ua/project/index.php?project=nued2&id=762>
2. Інститут високих технологій Київський національний університет імені Тараса Шевченка. Доступно за посиланням: <http://iht.univ.kiev.ua/staff/stoika-r-s/>
3. Почесні Амбасадори Львова. Доступно за посиланням: <http://ambassadors.lviv.ua/ua/team/rostislav-stoika/>
4. Історія біохімії. Лауреати премії НАН України імені О.В.Палладіна 1987-1988 рр. Укр. біохім. журн. 2013;85(3):103-111.
5. Buko V, Belonovskaya E, Naruta E, Lukivskaya O, Kanyuka O, Zhuk O et al. Pituitary tumor transforming gene as a novel regulatory factor of liver fibrosis. *Life Sciences*. 2015;132:34-40.
6. Heffeter P, Riabtseva A, Senkiv Y, Kowol C, Körner W, Jungwith U et al. Nanoformulation Improves Activity of the (pre)Clinical Anticancer Ruthenium Complex KP1019. *Journal of Biomedical Nanotechnology*. 2014;10(5):877-884.
7. Kobylinska L, Ivasechko I, Skorokhyd N, Panchuk R, Riabtseva A, Mitina N et al. Enhanced Proapoptotic Effects of Water Dispersed Complexes of 4-Thiazolidinone-Based Chemotherapeutics with a PEG-Containing Polymeric Nanocarrier. *Nanoscale Research Letters*. 2019;14(1).
8. Kobylinska L, Lozynskii A, Lesyk R, Stoika R, Vari S. Biodistribution and Anticancer Characteristics of Les-3833, A Novel 4-thiazolidinone-Based Lead Compound. *Scientia Pharmaceutica*. 2020;88(2):18-30.
9. Kobylinska L, Patereha I, Finiuk N, Mitina N, Riabtseva A, Kotsyumbas I et al. Comb-like PEG-containing polymeric composition as low toxic drug nanocarrier. *Cancer Nanotechnology*. 2018;9(1).
10. Korchynskiy O, Landstrum M, Stoika R, Funa K, Heldin C, ten Dijke P et al. Expression of Smad proteins in human colorectal cancer. *International Journal of Cancer*. 1999;82(2):197-202.
11. Preobrazhenska O, Yakymovych M, Kanamoto T, Yakymovych I, Stoika R, Heldin C et al. BRCA2 and Smad3 synergize in regulation of gene transcription. *Oncogene*. 2002;21(36):5660-5664.
12. Prylutska S, Skivka L, Didenko G, Prylutskyi Y, Evstigneev M, Potebnya G et al. Complex of C60 Fullerene with Doxorubicin as a Promising Agent in Antitumor Therapy. *Nanoscale Research Letters*. 2015;10(1).
13. Stasyk T, Lutsik-Kordovsky M, Wernstedt C, Antonyuk V, Klyuchivska O, Souchelnytskyi S et al. A new highly toxic protein isolated from the death cap *Amanita phalloides* is an l-amino acid oxidase. *FEBS Journal*. 2010;277(5):1260-1269.
14. Stoika R, Yakymovych M, Yakymovych I, Chekhun V. Cisplatin-resistant derivatives of murine L1210 leukemia cells are not susceptible to growth-inhibiting and apoptosis-inducing actions of transforming growth factor- β 1. *Anti-Cancer Drugs*. 1999;10(5):457-464.
15. Tanasienko I, Yemets A, Finiuk N, Stoika R, Blume Y. DMAEM-based cationic polymers as novel carriers for DNA delivery into cells. *Cell Biology International*. 2014;39(3):243-245.
16. Vari S. Key elements of networking in life sciences: collective creative thinking and team work. *Croatian Medical Journal*. 2015;56(2):75-77.

ЗАЯВА ПРО ПУБЛІКАЦІЙНУ ЕТИКУ ТА ПОРУШЕННЯ ПРАВИЛ

Праці НТШ Медичні науки
2020, Том 59, № 1
ISSN 2708-8634 (print) www.mspsss.org.ua

Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci
2020, Vol. 59, 1
www.mspsss.org.ua ISSN 2708-8642 (online)

Останнє оновлення: 1 червня 2020 року

Співробітники редакції зобов'язуються зберігати цілісність усіх опублікованих статей і етично додавати коментарі в соціальних мережах за допомогою модерованих облікових записів журналу. Головний редактор активно співпрацює з професійними товариствами, що надають спонсорство та підтримку, для залучення й публікації корисних і потенційно впливових матеріалів, що становлять інтерес для українських та східноєвропейських медичних працівників. Редакція докладає всіх необхідних зусиль, щоб удосконалити стандарти рецензування журналів та публікувати етичні статті, які можуть вплинути на медичні дослідження українців в Україні й інших країнах світу. Співробітники редакції та члени редколегії регулярно проходять навчальні курси/вебінари, щоб підвищувати свою редакційну компетентність і краще відповідати професійним інтересам читачів журналу.

Членів редколегії призначають на трирічний термін, який може бути продовжено на підставі оцінки їхнього вкладу в якість і науковий престиж журналу.

Обов'язки головного редактора

Головний редактор – обраний член редколегії, який відповідає за активне залучення та контроль потоку рукописів, що становлять інтерес для читачів журналу. Головний редактор регулярно подає для публікації власні рукописи, які далі опрацьовують незалежні члени редакційної колегії. Регулярне обговорення пріоритетів публікації та якості опублікованого вмісту зі спонсорськими та затверджувальними професійними спільнотами є основним обов'язком редактора, утім він повністю незалежний у своїх редакційних рішеннях.

Головний редактор відповідає за активне запрошення регіональних і світових фахівців із видатними науковими, письмовими та рецензентськими здобутками долучитися до редакційної ради та служити професійним інтересам української та європейської медицини й охорони здоров'я.

Матеріали журналу переважно опрацьовує головний редактор, який є головним експертом та уповноважений відхиляти та повертати рукописи авторам на доопрацювання або приймати їх після ретельної оцінки зауважень рецензента й рекомендацій відповідальних редакторів, зокрема наукових і статистичних редакторів.

Виконання обов'язків (молодших) редакторів

- Очікується, що головний редактор та інші відповідальні редактори цього журналу ухвалюватимуть неупереджені та високопрофесійні рішення щодо публікації оригінальних науково обґрунтованих досліджень і оглядів, що мають значення для медицини й охорони здоров'я України та Європейського регіону.
- Редактори регулярно вдосконалюють свої редакторські навички, відвідуючи наукові семінари та вебінари, в тому числі ті, що організовані видавцем.
- Редакція несе відповідальність за розв'язання всіх конфліктів із рецензентами й авторами, за умови та в разі їх виникнення.
- Редактори зобов'язані дотримуватися рекомендацій світових і регіональних редакційних асоціацій. Вони повинні дотримуватися положень основної практики Комітету з етики наукових публікацій (<https://publicationethics.org/core-practices>).

Обов'язки рецензента

Рецензенти – це експерти у своїй професійній галузі, яких вибирає головний редактор для оцінки якості матеріалів журналу, і які пропонують зміни, що можуть покращити читабельність

і розуміння окремих статей. Вони повинні забезпечувати конфіденційність усіх повідомлень протягом усього процесу рецензування й публікації та уникати використання переваг, пов'язаних із застосуванням у власних інтересах ідей і матеріалів, над рецензуванням яких вони працюють. Під час роботи рецензенти повинні консультуватися з відповідними стандартами мережі EQUATOR (<http://www.equator-network.org/>) і дотримуватися заяв світових редакційних асоціацій, зокрема Всесвітньої асоціації медичних редакторів (WAME): <http://www.wame.org/recommendations-on-publication-ethics-policies-for-medical-journals#Peer%20Review>.

Щоб підвищити прозорість рецензування й отримати заслужене наукове визнання, рецензентів відзначають, щорічно публікуючи їхні імена. Вони також можуть указати свої рецензентські доробки у своїх ідентифікаторах ORCID (<https://orcid.org/>) і надіслати розділ журналу з офіційними подяками в Publons (<http://publons.com/>). Рецензенти зобов'язані:

- надавати вчасну, засновану на фактичних даних і дружню до автора оцінку призначеного завдання;
- повідомити про наявність фінансових або нефінансових конфліктів інтересу, що можуть поставити під сумнів їхню об'єктивність під час рецензування;
- звітувати перед головним редактором і звертатися до редакторів щодо будь-яких підозр у копіюванні, плагіаті й інших порушеннях дослідницької та публікаційної етики в матеріалах, які оцінюються;
- уникати будь-яких неетичних дій, як-от порушення конфіденційності, копіювання та повторне використання матеріалів, що оцінюються, у власних інтересах;
- всебічно оцінювати призначені матеріали та пропонувати виправлення, які можуть покращити якість і етичну обґрунтованість статей;
- пропонувати важливі посилання, пропущені авторами, однак уникати тих, які можуть бути розцінені як неетичні чи недоречні самоцитатування.

Обов'язки автора

Автори повинні подавати рукописи, що не містять скопійованих текстів і становлять інтерес для читачів журналу. Вони несуть повну й остаточну відповідальність за якість і цілісність своїх статей. Авторі також зобов'язані:

- надавати рукописи з добре перевіреними й правильними посиланнями на наукові факти й ідеї;
- дотримуватися відповідних стандартів звітності з досліджень мережі EQUATOR (<http://www.equator-network.org/>);
- повністю описати вклад авторів відповідно до 4 критеріїв авторства Міжнародного Комітету медичних редакторів (2013) (<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html#two>) і будь-яких зовнішніх редакторів, якщо вони є;
- гарантувати, що подана робота одночасно не розглядається для публікації в іншому виданні;
- надати повну інформацію про схвалення первинного дослідження місцевим комітетом (комітетами) з етики;
- оголосити про дотримання встановлених етичних норм проведення експериментальних і клінічних досліджень, зокрема обов'язкових заяв із письмовою інформованою згодою всіх учасників своїх досліджень (Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації (<https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/DoH-Oct2013-JAMA.pdf>) і Політика Національного інституту охорони здоров'я США щодо використання лабораторних тварин (<https://grants.nih.gov/grants/policy/air/index.html>)). Дослідження має бути схвалено комітетом з етики, а також повинні бути наявні заяви про згоду учасників дослідження та їх конфіденційність;
- надати повну інформацію про фінансування та спонсорство з боку фармацевтичних компаній та інших організацій;
- повідомити про потенційні фінансові або нефінансові конфлікти інтересів;
- активно просувати свої опубліковані статті, поширюючи їх у соціальних мережах і додаючи в архіви індивідуальних та інституційних сховищ і наукових мережесхемних платформ, як-от ResearchGate (<https://www.researchgate.net/>);

- відповідні автори зобов'язані зазначити співавторами лише тих авторів, які зробили істотний внесок у роботу і несуть відповідальність за всі її аспекти. Вони також відповідають за належну координацію редагування, відповіді на коментарі редакторів і рецензентів, зазначення ідентифікаторів ORCID усіх співавторів (<https://orcid.org/>) та отримання остаточних погоджень від усіх співавторів;
- автори повинні повідомити редакцію, якщо після публікації в їхніх статтях буде виявлено будь-яку помилку або грубу помилку, що вимагає виправлення або спростування.

Обов'язки видавців

Видавці журналу несуть відповідальність за підвищення кваліфікації своїх редакторів шляхом організації регулярних вебінарів і семінарів на тему наукового редагування, а також засідань редакційної ради. Запобігання будь-якій неетичній видавничій практиці є головним пріоритетом для видавців. У разі виявлення будь-яких порушень норм публікаційної етики видавець, головний редактор і відповідальні редактори повинні вжити належних заходів, опублікувавши виправлення або спростування.

Видавці також несуть відповідальність за зазначення імені головного редактора, членів редколегії, найкращих рецензентів і авторів впливових робіт. У тісній співпраці з редактором соціальних мереж видавці вживають усі необхідні заходи для відбору потенційно впливових статей та їх просування у своїх облікових записах у соціальних мережах. Редактор соціальних мереж просуває вибрані статті без будь-яких конфліктів інтересів відповідно до всіх етичних норм і конкретних рекомендацій щодо соціальних мереж (<https://rdcu.be/b4pNg>).

Плагіат, надлишковість і спростування

Очікується, що всі автори, які зробили свій внесок, подають рукописи, у яких немає неетичних і скопійованих ідей, графіків та текстів. Посилаючись на наукові факти, опубліковані в іншому виданні, потрібно вміло передавати інформацію своїми словами, уникаючи дослівного копіювання. Обговорення чужих ідей та опублікованих наукових фактів вимагає відповідного цитування. Редактор журналу з питань доброчесності дослідницької діяльності відповідає за своєчасне виявлення та запобігання неетичній текстовій та графічній подібності в матеріалах журналу й опублікованих статтях, може опрацьовувати підозрілі огляди й інші матеріали за допомогою програмного забезпечення для виявлення плагіату.

Якщо після публікації буде виявлено неетичне копіювання або порушення інших етичних норм видавничої діяльності, головний редактор діятиме відповідно до рекомендацій Комітету з етики наукових публікацій (<https://publicationethics.org/retraction-guidelines>). Якщо та коли буде виявлено дублювання, серйозні методологічні та статистичні помилки, фальсифікацію даних, порушення авторських прав і відсутність схвалення в питаннях інституційної етики, буде ініційовано процедуру спростування (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3944419/>)

Розкриття інформації про конфлікт інтересів і фінансування

Усі автори зобов'язані заповнити та подати форму про конфлікт інтересів Міжнародного комітету редакторів медичних журналів (<http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>) під час подання рукопису, а також повідомити про будь-які фінансові й нефінансові конфлікти інтересів у примітках до рукопису. Про всі види фінансової та нефінансової підтримки дослідження з боку організацій, що надають фінансування, фармацевтичних компаній та інших спонсорських органів потрібно повідомити із зазначенням номерів протоколів грантового фінансування й відповідних електронних посилань, якщо такі є. Про роль фармацевтичних компаній на всіх етапах дослідження та написання потрібно чітко повідомити та прозвітувати в примітках до рукопису.

Усі рецензенти й редактори, які працюють із ними, також зобов'язані повідомити про свої потенційні конфлікти інтересів під час рецензування.

Редакційні рекомендації

Редактори журналу *Proceedings of Shevchenko Scientific Society Med Sci* затвердили зазначені редакційні документи, щоб гарантувати актуальність, якість і значну видимість опублікованих матеріалів, а також запобігати порушенням публікаційної етики з боку всіх авторів:

- Принципи прозорості та передової практики в наукових публікаціях: <https://oaspa.org/principles-of-transparency-and-best-practice-in-scholarly-publishing-3/>
- Спільна позиція Американської асоціації медичних авторів (AMWA), Європейської асоціації медичних авторів (EMWA) і Міжнародного товариства спеціалістів у сфері медичних публікацій (ISMPP) щодо хижацьких публікацій: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2019.1646535>
- Сараєвська декларація про чесність та прозорість наукових публікацій: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5209927/pdf/CroatMedJ_57_0527.pdf

Редактори журналу регулярно ознайомлюються з оновленими редакційними рекомендаціями перелічених редакційних асоціацій, щоб переглядати й забезпечувати дотримання положень публікаційної етики:

- Міжнародний комітет редакторів медичних журналів (ICMJE; <http://www.icmje.org/>);
- Всесвітня асоціація медичних редакторів (WAME; <http://www.wame.org/>);
- Комітет з етики наукових публікацій (COPE; <http://publicationethics.org/>);
- Рада наукових редакторів (CSE; <https://www.councilscienceeditors.org/>).

PUBLICATION ETHICS AND PUBLICATION MALPRACTICE STATEMENT

Праці НТШ Медичні науки
2020, Том 59, № 1
ISSN 2708-8634 (print) www.mspsss.org.ua

Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci
2020, Vol. 59, 1
www.mspsss.org.ua ISSN 2708-8642 (online)

Last updated: June 1, 2020

The Editorial staff members are committed to preserving the integrity of all published articles and ethically disseminating social media comments *via* moderated journal accounts. The Editor-in-Chief actively cooperates with the sponsoring and endorsing professional societies to solicit and publish useful and potentially influential contents of interest to Ukrainian and Eastern European medical and healthcare professionals. All efforts are taken to upgrade the Journal peer review standards and publish ethical articles which may influence medical research by Ukrainians in Ukraine and elsewhere in the world. The Editorial staff and editorial board members are offered regular educational courses/webinars to advance their editorial credentials and better serve professional interests of the Journal readers.

The appointment to the Editorial Board is for a three-year term, which can be extended further based on the evaluation of contributions to the quality and scientific prestige of this Journal.

The Editor-in-Chief responsibilities

The Editor-in-Chief is an elected member of the Editorial Board who is responsible for actively soliciting and managing flow of manuscripts of interest to the readership of the Journal. The Editor-in-Chief regularly submits his/her own manuscripts for publication, which are processed by independent editorial board members. Regularly discussing publication priorities and quality of published content with sponsoring and endorsing professional societies is the main responsibility of the Editor, who is, however, fully independent in his/her editorial decisions.

The Editor-in-Chief is responsible for actively inviting regional and global experts with outstanding academic, writing, and reviewing achievements to join the Editorial Board and serve professional interests of Ukrainian and Eastern European medicine and healthcare.

Processing the Journal submissions is managed by the Editor-in-Chief, who is the main authority to reject, return the manuscripts to the authors for revision, or accept them after thorough evaluation of reviewer comments and recommendations of responsible editors, including Research Integrity and Statistical Editors.

Handling (associate) editors' responsibilities

- The Editor-in-Chief and other handling editors of this Journal are expected to provide unbiased and highly professional decisions to publish original evidence-based research and reviews with implications for medicine and healthcare in Ukraine and Eastern European region.
- The Editors regularly advance their editorial skills by attending scientific writing seminars and webinars, including those arranged by the publishers.
- The Editors are responsible for resolving all conflicts with reviewers and authors if and when these arise.
- The editors are requested to follow the global and regional editorial associations' recommendations. It is mandatory for them to adhere to the statements of the Core Practices of the Committee on Publication Ethics (<https://publicationethics.org/core-practices>).

Reviewer responsibilities

Reviewers are experts in their professional field who are chosen by the Editor-in-Chief to evaluate the quality of the Journal submissions and suggest amendments which may improve readability and outreach of individual articles. They should ensure confidentiality of all communications throughout the peer review and publication and avoid taking advantage by using ideas and materials under review for their own interests. While reviewing, reviewers have to consult relevant standards of the EQUATOR Network (<http://www.equator-network.org/>) and adhere to the statements of the global editorial

associations, including those by the World Association of Medical Editors (WAME): <http://www.wame.org/recommendations-on-publication-ethics-policies-for-medical-journals#Peer%20Review>.

To increase transparency of the peer review and get deserved academic credits, reviewers will be acknowledged by publicizing their names annually. They may also choose to list their reviewer contributions on their ORCID iDs (<https://orcid.org/>) and forward the Journal official acknowledgements to Publons (<http://publons.com/>). The reviewers are responsible for:

- Providing timely, evidence-based, and author-friendly evaluations of the assigned submissions;
- Declaring financial and nonfinancial conflicts of interests that may question their objectivity during the peer review;
- Reporting to the Editor-in-Chief and handling editors any suspicion of duplication, plagiarism, and other transgressions of research and publication ethics in the submissions under evaluation;
- Avoiding any unethical act such as breaking confidentiality, copying, and re-using the submissions under evaluation for their own interests;
- Comprehensively evaluating the assigned submissions and suggesting amendments that may improve the quality and ethical soundness of the articles;
- Suggesting highly relevant references missed by authors, but avoiding references that may be judged as unethical and irrelevant self-citations.

Author responsibilities

Authors are requested to submit manuscripts free of any copying and of interest to the Journal readership. They are fully and ultimately responsible for the quality and integrity of their articles. The authors are also responsible for:

- Submitting manuscripts with well checked and properly referenced scientific facts and ideas;
- Adhering to relevant research reporting standards of the EQUATOR Network (<http://www.equator-network.org/>);
- Fully disclosing Author Contributions in line with the 4 authorship criteria of the International Committee of Medical Editors (2013) (<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html#two>) and any acknowledging external editing support, if any;
- Ensuring that the current submission is not simultaneously under consideration for publication elsewhere;
- Providing full information about approval of their original research by local ethics committee(s);
- Declaring adherence to established ethical norms of experimental and clinical research, including mandatory statements on written informed contents of all the participants of their research (WMA Declaration of Helsinki <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/DoH-Oct2013-JAMA.pdf> and NIH Policy on Use of Laboratory Animals (<https://grants.nih.gov/grants/policy/air/index.htm>). The approval of the study by an ethics committee is required along with statements about human subjects' consent and their privacy.
- Providing full information on funding and sponsorship by pharmaceutical agencies and other organizations;
- Disclosing potential financial or nonfinancial conflicts of interest;
- Actively promoting their published articles by sharing on social media platforms and archiving on individual and institutional repositories and scholarly networking platforms such as ResearchGate (<https://www.researchgate.net/>);
- Corresponding authors are responsible for listing as co-authors only those contributors with substantial contribution to the work and accountability for all its aspects. They are also responsible for properly coordinating revisions, responding to editors' and reviewers' comments, listing all co-authors' ORCID IDs (<https://orcid.org/>) and getting final approvals from all co-authors.
- Authors should notify the editors if any mistake or major error is identified in their articles post-publication, warranting corrections or retractions.

Publishers' responsibilities

The Journal publishers is responsible for advancing its editors credentials by arranging regular

science editing webinars, seminars, and editorial board meetings. Preventing any unethical publishing practice is a top priority for the publishers. If any violations of publication ethics norms are revealed, the publishers, the Editor-in-Chief, and the handling editors should take appropriate actions by publishing corrections or initiating retractions.

The publishers are also responsible for crediting the Editor-in-Chief, editorial board members, best reviewers, and authors of influential works. The publishers, in close cooperation with Social Media Editor, take all necessary steps to select potentially influential articles and promote these on its social media accounts. Social Media Editor promotes selected articles free of any conflicts in line with all ethical norms and specific recommendations on social media (<https://rdcu.be/b4pNg>).

Plagiarism, redundancy and retractions

It is expected that all contributing authors submit manuscripts free of unethical and copied ideas, graphics, and texts. Referring to scientific facts published elsewhere requires skilful writing free of verbatim copying. Discussing others' ideas and published scientific facts requires relevant citation(s). The Journal Research Integrity Editor who is responsible for timely detecting and preventing unethical textual and graphical similarity in the Journal submissions and published articles may process suspicious reviews and other materials through anti-plagiarism software.

If unethical copying or violations of other ethical norms of publishing are revealed post-publication, the Editor-in-Chief will act in line with retraction guidelines of the Committee on Publication Ethics (<https://publicationethics.org/retraction-guidelines>). Retractions will be also initiated if and when duplication, major methodological and statistical errors, data falsification, copyright infringement, and absence of institutional ethics approval are revealed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3944419/>)

Conflict of interest disclosures and funding

All authors are requested to fill in and submit the ICMJE Conflict of Interest form (<http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>) at the manuscript submission and disclose any financial and nonfinancial conflicts of interest in the manuscript notes. All types of financial and nonfinancial support from research funding organizations, pharmaceutical agencies and other sponsoring bodies should be disclosed and reported, with grant funding protocol numbers and related e-links, if available. The role of pharmaceutical agencies at all stages of research and writing should be explicitly disclosed and reported in the manuscript notes.

All reviewers and handling editors will be also requested to disclose their potential conflicts of interest during the peer review.

Editorial recommendations

The Proceedings of Shevchenko Scientific Society Med Sci Journal editors endorse the following editorial documents to ensure relevance, quality, and wide visibility of the published content and prevent violations of publication ethics of all contributors:

- Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing: <https://oaspa.org/principles-of-transparency-and-best-practice-in-scholarly-publishing-3/>
- AMWA–EMWA–ISMPP Joint Position Statement on Predatory Publishing: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2019.1646535>
- Sarajevo Declaration on Integrity and Visibility of Scholarly Publications: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5209927/pdf/CroatMedJ_57_0527.pdf

Updated editorial recommendations of the following editorial associations are regularly consulted by the Journal editors for revising and enforcing publication ethics statements:

- International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE; <http://www.icmje.org/>);
- World Association of Medical Editors (WAME; <http://www.wame.org/>);
- Committee on Publication Ethics (COPE; <http://publicationethics.org/>);
- Council of Science Editors (CSE; <https://www.councilscienceeditors.org/>).

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ

Праці НТШ Медичні науки
2020, Том 59, № 1
ISSN 2708-8634 (print) www.mspsss.org.ua

Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci
2020, Vol. 59, 1
www.mspsss.org.ua ISSN 2708-8642 (online)

Оновлено 1 червня 2020 р.

1.0. Мета і наміри

Праці Наукового Товариства імені Тараса Шевченка. Медичні науки є міжнародним рецензованим журналом відкритого доступу з періодичністю двічі на рік, що публікується Науковим Товариством імені Тараса Шевченка (Львів, Україна). У цих вказівках - "Журнал". У Журналі публікуються статті як українською, так і англійською мовами.

Мета журналу – створення платформи для розповсюдження результатів досліджень, що ґрунтуються на доказових даних і аналізуванні загальних медичних питань, якими цікавляться науковці України та світу. Він слугує форумом для поширення професійної інформації між членами Наукового Товариства імені Тараса Шевченка (НТШ). Оригінальні експериментальні та клінічні дослідження та рецензії авторів-членів НТШ і їх співавторів отримують перевагу. Вітаються подання, які висвітлюють питання медицини й охорони здоров'я, актуальні для України та Східної Європи.

Журнал на постійній основі друкує рецензії й окремі погляди науковців з усього світу задля розширення можливостей наукової співпраці українських науковців. Електронний варіант Журналу, який міститься на веб-сторінці <http://www.medntsh.lviv.ua/en/journal/> є офіційною версією кожного видання.

2.0 Типи статей

Журнал публікує оригінальні дослідницькі статті, нарративні та систематичні рецензії, експертні оцінки, розгляд клінічних випадків, короткі повідомлення, редакційні статті, листи, рецензії на книги, доповіді засідань та інформацію про пам'ятні історичні події та річниці.

3.0 Подання рукописів

Кожне подання рукопису повинно супроводжуватися супровідним листом, рукописом із титульною сторінкою, текстом, рисунками, таблицями, списком літератури і висновками. Поданий рукопис повинен бути оригінальним, раніше неопублікованим і такими, що не подавалися в інші журнали. Рукописи, що містять матеріали, попередньо презентовані й опубліковані як матеріали конференцій, повинні містити примітку, що повідомляє про назву, місце та дату конференції.

Усі рукописи повинні подаватися онлайн відповідальним автором через платформу журналу на сторінці <https://mspsss.org.ua/index.php/journal/about/submissions>.

Для того, щоб подати рукопис, автори повинні зареєструватися (відкрити особистий обліковий запис у веб-системі журналу) та ввести свій логін на домашній сторінці користувача автора. Жодні інші форми подань не приймаються.

4.0 Рекомендації до видань

Редакційна колегія Журналу чітко дотримується рекомендацій багатьох всесвітніх видавничих асоціацій, які стосуються видавничих критеріїв та етики публікації. Автори можуть також покращити етичний аспект власних рукописів і навички прозорого викладу, ознайомившись із такими документами й дотримуючись їх:

- **Рекомендаціями Міжнародного комітету медичних журналів** для проведення, доповідання, редагування та публікації наукових праць у медичних журналах (ICMJE):
<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>
- **Основними принципами Комітету етики публікацій (COPE):**
<https://publicationethics.org/core-practices>

• **Принципами Світової асоціації медичних видавців (WAME):**

<http://www.wame.org/policies>.

- Вказівки для міжнародної медичної публікації – Декларація про цілісність та прозорість наукової публікації, Сараєво: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5209927/>.
- Принципи прозорості та найкращі рекомендації для наукових публікацій Асоціації авторів наукових публікацій (OASPA): <https://oaspa.org/information-resources/principles-of-transparency-and-best-practice-in-scholarly-publishing/>.
- Об'єднання наукових видавців "Білий аркуш" для промоції цілісності наукової публікації (CSE): <https://www.councilscienceeditors.org/resource-library/editorial-policies/white-paper-on-publication-ethics/>.
- Стандарти покращення якості та прозорості досліджень з охорони здоров'я (EQUATOR) щодо того, як прозоро й всебічно повідомляти дані досліджень: <http://www.equator-network.org/>.
- PRISMA (систематичні огляди): <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma/>
- CONSORT (рандомізовані огляди): <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort/>
- STROBE (обсерваційні дослідження): <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/strobe/>.
- CARE (клінічні випадки): <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/care/>.
- SRQR (якісні дослідження): <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/srqr/>.
- ARRIVE (доклінічні дослідження на тваринах): <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/improving-bioscience-research-reporting-the-arrive-guidelines-for-reporting-animal-research/>.
- SAMPL - Вказівки для статистичного аналізу: <http://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2013/03/SAMPL-Guidelines-3-13-13.pdf>

6.0 Мова

Авторам рекомендується подавати рукописи якісно рецензованою англійською мовою (американським чи британським варіантом) або з паралельним перекладом українською та англійською. Журнал не виконує послуг мовного рецензування. Автори повністю відповідальні за мову належної якості та рецензування для друку. Недоліки в англійській мові можуть бути причиною відмови щодо друку рукопису. У випадку залучення зовнішніх послуг для редагування рукопису автори повинні брати до уваги вимоги до медичної наукової праці та вклади експертів AMWA-EMWA-ISMPP Joint Position Statement on the Role of Professional Medical Writers: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/amwa%E2%80%92emwa%E2%80%92ismpp-joint-position-statement-on-the-role-of-professional-medical-writers/>.

7.0 Стиль

Текст повинен бути поданий у Times New Roman, подвійний інтервал, розмір шрифту 12, краї з усіх боків - 2,5 см. Потрібно використовувати «Microsoft® Word». ЗАБОРОНЕНО подавати файл у форматі PDF.

Важливо дотримуватися узгодження часів. Минулий час використовується загалом в усіх розділах рукопису.

Теперішній час використовується для вираження істин, фактів чи чогось постійно вірного.

- Приклади:
1. Зразки крові забирали на 1, 2 та 3 дні (минулий час).
 2. Колір крові є червоний (теперішній час).
 3. Результати вчорашніх виборів оголошують сьогодні (теперішній час).

Усі скорочення необхідно вказувати при першому поданні та використовувати послідовно по всьому тексту.

Для позначення числівників використовуються слова:

- цифри до 10 (тобто 1-9);
- коли вони є на початку речення чи назви.

Використовуються десяткові крапки замість коми, а після коми не потрібно подавати більше, ніж три цифри.

Загалом, бажано повідомляти назву речовини ліків. Якщо потрібно подавати торгову назву, потрібно вказувати виробника.

Назву медичного обладнання необхідно ототожнювати з комерційною назвою і подавати з назвою компанії та місцем виробництва в дужках після назви.

Для одиниць вимірювання використовується модифікована метрична система «Міжнародна система одиниць» (SI). Винятки: для температури замість Kelvin (K) використовується Celsius (C) та літри (L) для об'єму.

8.0 Категорії рукописів із кількістю слів

Тип статті	Кількість слів	Реферат, слова	Список літератури	Рисунки/таблиці
Стаття у повному розмірі	4000	250 структурований	40	10
Стаття-рецензія	5000	250 структурований	80	10
Опис клінічного випадку	1500	100 неструктурований	10	3 (без таблиць)
Листи до редакції	500	Непотрібно	5	1 (без таблиць)
Короткі повідомлення	2000	175 неструктурований	10	4
Записки	1000	Непотрібно	10	2

9.0 Рекомендований формат усіх рукописів

1. Титульна сторінка
 - Назва
 - Імена та прізвища авторів
 - Академічні ступені авторів
 - Назва установи авторів
 - Для кореспонденції: повна поштова адреса, електронна адреса й
 - ORCID авторів.
 - Заява про авторський внесок (концептуалізація, збирання й аналіз даних, написання - оригінальна версія, написання, рецензування й редагування)
2. Структуроване резюме для оригінальної статті: вступ, методи, результати, висновки
3. Ключові слова
4. Основний текст
5. Обмеження дослідження
6. Подяки
7. Конфлікт інтересів
8. Фінансування
9. Письмове підтвердження етичної згоди
10. Список літератури
11. Таблиці/рисунки
12. Пояснення до рисунків

9.1 Назва

Назва повинна бути стислою, інформативною, зрозумілою для загалу та привабливою.

Назва обмежена кількістю знаків - 100. Не потрібно використовувати скорочення у назві. Назва повинна висвітлювати ключові слова, які застосовуються в основному тексті. Для кращого розуміння структури назви потрібно звернутися до списку «Структуризації ключових слів MeSH» (Американська національна бібліотека медицини): <https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html> can help better structure the Title.

Важливо чітко описувати цілі дослідження у назві та рефераті до оригінальної статті.

Друга частина назви повинна висвітлювати якісну (систематичний огляд) чи кількісну (систематичний огляд і метааналіз) методологію.

Наприклад, «Жирова інфільтрація печінки у осіб молодого віку: систематична література». Не обов'язково додавати «нарративний огляд» або «огляд літератури» у назві.

Для оглядів клінічних випадків сполучення «огляд клінічних випадків» повинно бути у другій частині назви, як-от: «Адаліумаб у лікуванні синдрому Бехчета в дітей: огляд клінічних випадків». Для отримання докладної інформації прохання звертатися до документа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21800117>.

Титульна сторінка містить:

- імена авторів: ім'я (повністю), прізвище;
- найвищий науковий ступінь кожного автора;
- назва установи автора або для кожного з авторів;
- електронну адресу й ідентифікатор ORCID автора/ів;
- повну поштову адресу автора для листування;
- категорію рукопису;
- загальну кількість слів;
- заяву про авторський внесок.

Заява про авторський внесок має відповідати чотирьом критеріям авторства ICMJE: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>. Усі особи, указані як автори, повинні відповідати вимогам щодо авторства, зробивши суттєвий внесок у роботу й узявши повну відповідальність за всі частини роботи. ICMJE рекомендує, щоб авторство ґрунтувалося на таких чотирьох критеріях:

1. Істотний внесок у концепцію або розробку роботи; або збір даних, аналіз, тлумачення даних для роботи.
2. Написання роботи або її критичне доопрацювання з урахуванням важливого інтелектуального змісту.
3. Остаточне затвердження версії для публікації.
4. Згода нести відповідальність за всі аспекти роботи щодо забезпечення того, щоб питання, пов'язані з точністю або цілісністю будь-якої частини роботи належним чином досліджувалися та вирішувалися.

Кожний автор повинен відповідати всім чотирьом критеріям. Перед публікацією кожний автор повинен підписати цю заяву, щоб засвідчити свій внесок і відповідальність у цій роботі.

- Конфлікт інтересів

Усі рукописи, надані Журналу, повинні містити заяву про розкриття інформації із зазначенням будь-яких фінансових і нефінансових конфліктів інтересів, які можуть вплинути на достовірність рукописів. Обов'язкове розкриття будь-якого фінансового та/або особистого

зв'язку з фармацевтичними компаніями. Якщо ні в кого з авторів немає таких конфліктів, додайте заяву про те, що автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Кожний автор повинен подати форму про конфлікт інтересів. Щоб дізнатися більше про різні типи конфліктів інтересів, див. правила Всесвітньої асоціації медичних редакторів (WAME) щодо конфлікту інтересів: <http://wame.org/conflict-of-interest-in-peer-reviewed-medical-journals>.

- Фінансування

Усі рукописи повинні містити заяву про фінансування з детальними відомостями про джерела фінансування дослідження: повна назва організації, що надає фінансування; дата отримання гранту.

Якщо для дослідження не було надано фінансування, потрібно зазначити: «Автори не отримали жодної фінансової підтримки для свого дослідження».

9.2 Реферат

Необхідно підготувати структурований реферат із щонайбільше 250 словами для оригінальної та оглядової статей.

Він повинен містити вступ, методи, результати та висновки. Для розгляду клінічних випадків та коротких повідомлень готується неструктурований реферат на 100-175 слів.

Листи до редакції та записки не повинні містити рефератів.

9.3 Ключові слова

Ключові слова повинні відображати зміст рукопису. Автори подають 4-6 ключових слів, оформлених за MeSH: <https://meshb.nlm.nih.gov/search>.

9.4. Основний текст

Структура основного тексту залежить від типу статті.

9.4.1. Оригінальні дослідницькі статті

Оригінальні статті повинні відповідати формату IMRaD, який складається з таких розділів: Вступ (**I**ntroduction), методи (**M**ethods), результати (**R**esults), обговорення (**D**iscussion).

Вступ. Цей розділ повинен містити короткий опис визначення медичної проблеми, порушення чи хвороби, епідеміологічний та історичний аналіз. Встановлення новизни та посилання на доступні дані, що ґрунтуються на доказах, допоможуть краще зрозуміти мету та потенційне застосування дослідження. Надто розлогі огляди загальновідомих фактів ускладнюють ознайомлення з роботою. Робочі гіпотези та дослідницькі питання повинні бути чітко сформульовані у вступі. Останній параграф повинен містити мету дослідження.

Методи. Дизайн дослідження та застосовані методи повинні бути детально описані з метою настановити інших, як відтворити такі самі дослідження й експерименти. Немає потреби описувати загальновідомі методи, автори повинні натомість цитувати відповідні джерела.

Письмове підтвердження етичної згоди є обов'язковим.

Дослідження на людях

Автори повинні зазначити, що їхнє дослідження відповідає Гельсінській декларації. У розділі про методи дослідження автор повинен надати інформацію про огляд і схвалення дослідження за участі людей Комітетом з етики (чи Інституційної наглядової ради), указати дату схвалення, номер протоколу й назву установи, що затвердила дослідження. У будь-якому дослідженні за участю людей потрібна письмова інформована згода всіх учасників (чи їх юридично уповноважених представників).

Гуманне поводження з тваринами

Для досліджень за участю тварин потрібно вказати характер дозволів етичної експертизи, відповідні ліцензії (наприклад, відповідно до Закону про тварин [наукові процедури] від 1986 року), а також національні чи інституційні вказівки щодо догляду та використання тварин, які стосуються дослідження. Дотримуйтеся «Рекомендацій щодо догляду та використання лабораторних тварин» Національної академії наук: <https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>

Можна проконсультуватися зі співробітником із питань добросовісності в дослідницькій діяльності цього Журналу, щоб роз'яснити етичні питання, пов'язані з поданням.

Розділ статистичного аналізу необхідний для опису того, як представлені статистичні дані, залежно від типу розподілу протестованих параметрів. Засоби та стандартні відхилення (SD) використовуються для презентації типу розподілу параметрів. Коли похибка не відповідає типові розподілу, вираховується медіана та інтерквартильний діапазон (IQR; Q3-Q1), застосовуються непараметричні тести (Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis). Т-критерій Стьюдента використовується для нормального розподілу параметрів. Для отримання детальнішої інформації звертайтеся за посиланням <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28581261>.

Результати. Цей розділ рукопису представляє достовірність Р-значень та 95% інтервалу ймовірності (CI). Коментування результатів у цьому розділі не рекомендується.

Узагальнення даних у тексті, таблиці чи рисунках неприйнятні.

Обговорення. Підсумовування та інтерпретація найважливіших результатів дослідження в контексті доступних даних літератури допомагає читачеві зрозуміти, з якою метою проводилося дослідження. Імплікації дослідження для подальших праць та практики також описуються у цьому розділі.

Обмеження дослідження перелічено також тут. Останній параграф містить Висновки дослідження (2-3 речення). Слід уникати повторень та неконкретних висновків.

9.4.2. Оглядові статті

Систематичні огляди

Систематичні огляди підсумовують та критично аналізують певні типи досліджень згідно зі стандартом EQUATOR Network (PRISMA-Preferred Reporting Items for Systematic Review).

Цей тип статті має найвищий рівень доказовості. Він включає аналіз усієї якості публікації, що ґрунтується на принципах доказової медицини щодо певного питання. Рекомендується реєстрація протоколу системного огляду в реєстрі PROSPERO: <https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/> з метою уникнення повторень.

Реєстраційний номер та посилання на протокол є необхідними в рукописі.

Наративні огляди

Наративні огляди є ширшими та гнучкішими щодо формату, ніж систематичні огляди. Як

для систематичних, так і для наративних оглядів необхідною є Пошукова Стратегія з інформацією щодо пошуку в доказових бібліографічних базах, ключових слів MeSH, критеріїв включення/виключення, а також часових рамок. Автори можуть покращити свою Пошукову Стратегію, прийнявши до уваги документ: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21800117>.

Щоб всебічно представити наукову інформацію та ідентифікувати всі джерела літератури, що стосуються до теми дослідження, автори повинні проводити пошук через мультидисциплінарні

(Scopus, Web of Science) та спеціалізовані джерела (напр., MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, Cochrane Library, CINAHL, PEDro, SPORTDiscus, Global Health/CABI, PsycINFO). Принаймні два глобальні джерела повинні використовуватися для неупередженого та вичерпного пошуку. Пошук через директорію Open Access Journals ((DOAJ; <https://doaj.org/>) може допомогти ідентифікувати статті з країн, які нешироко репрезентовані в інших світових базах даних.

Додаткові пошуки через платформи великих конференцій та клінічних проваджень можуть ідентифікувати важливі моменти, які відображають сучасні процеси у специфічному руслі наукових досліджень.

9.4.3. Огляди клінічних випадків

Журнал не приймає звичайні повідомлення про клінічні випадки. Натомість приймаються до розгляду огляди унікальних клінічних випадків. Задля досягнення високих стандартів оглядів клінічних випадків, пошукова стратегія повинна включати інформацію щодо бібліографічних інформаційних баз, на яких проводився пошук, ключових слів MeSH, які використовувалися, критеріїв включення/виключення, а також часові межі.

Вступ, опис клінічного випадку, пошукова стратегія, дискусія та висновки є необхідними розділами цього типу статей. Необхідно встановити унікальність описаного випадку через його аналіз у зіставленні з дослідженими публікаціями. Аналіз ряду випадків у підсумковій таблиці є необхідним. Врешті, у висновку має бути заключне повідомлення повинно.

Автори зобов'язані подавати ранжування усіх застосованих лабораторних тестів. Дані про пацієнта потрібно організувати у хронологічному порядку, щоб допомогти читачеві зрозуміти перебіг захворювання. Зразки CARE чек-листа та діаграми можна отримати за адресою <http://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2013/10/CAREFlowDiagram-2013-01F.pdf>.

9.5. Обмеження в дослідженні

Усі дослідження мають обмеження щодо дизайну та методики, які могли б вплинути на отримані результати або висновки, тому автори повинні вказати на будь-які такі проблеми, указавши причини, через які вони не були подолані.

9.6. Подяка

У цьому розділі перелічується подяка за внесок у роботу, який, однак, не підпадає під критерії авторства. Особи, які не відповідають критеріям авторства ICMJE офіційно перелічуються після отримання їх згоди. У випадку мовної корекції відповідні автори визнають свій внесок, вносячи ім'я чи назву організації, що відповідає рекомендаціям ICMJE.

9.7. Список літератури

Кожний науковий факт (який не є загальновідомим) чи опис попередніх досліджень повинен мати одне посилання на добре відоме джерело.

Журнал притримується Ванкуверської системи посилань, які повинні формуватися таким чином:

Усі джерела повинні цитуватися у послідовному порядку в тексті та перелічуватися у такому хронологічному порядку в списку. Посилання на них у тексті позначаються арабськими цифрами у квадратних дужках - [1]. Не можна включати таке: неопубліковані джерела, недостатньої якості монографії, підручники, реферати конгресів, дисертації, нерецenzовані журнали та газети.

Рекомендується посилатися на первинні джерела літератури, а не на вторинні публікації (напр., рецензії). Кожний науковий факт повинен мати одне посилання. Не потрібно

використовувати багато посилань на один науковий факт. Кожне посилання повинно відповідати формату:

- автор (прізвище, ініціали); перелічується до шести авторів, а далі - «et al»;
- назва статті;
- назва журналу (офіційне скорочення);
- рік публікації, номер та сторінки.

Приклади:

1. Стаття з журналу:
Ivankiv Y. Structural organization of the links of hemomicrocircular channel of the rat`s uterus under the conditions of six-week long administration of nalbuphine. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci. 2019; 55(Suppl 1):112-124.
2. Розділ у книзі:
Volod O and Wegner J. The bleeding post-op CT patient: coagulation tests versus thromboelastography. In: Lonchyna VA, editor. Difficult Decisions in Cardiothoracic Critical Care Surgery. Cham, Switzerland: Springer Nature; 2019:429-443.
3. Веб-сторінка:
MOH of Ukraine presented changes in health care to international partners. 20 April 2019. Available at: <http://en.moz.gov.ua/article/news/moh-of-ukraine-presented-changes-in-health-care-to-international-partners->. Accessed on 22 July 2019.

9.8. Таблиці й рисунки

Таблиці повинні вставлятися наприкінці тексту або як додатковий файл. Таблиці повинні бути самозрозумілими. Дані, представлені у таблиці, не повинні повторювати текстову інформацію.

Таблиці не повинні дублювати інформацію, подану в рисунках. Назва ставиться вгорі над таблицею, а всілякі пояснення - внизу. Усі скорочення (в алфавітному порядку), символи та помилки пояснюються у нотатках. Таблиці позначаються арабськими цифрами у порядку наведення у тексті. Ширший матеріал розміщується у додатках.

Рисунки подаються окремими файлами, розміщеними поза текстовими. Усі рисунки повинні мати належну чіткість, бути легко зрозумілими. Усі цифри і літери повинні бути відповідного розміру і надаватися до прочитання, коли розмір змінюватиметься. Кожний рисунок повинен мати стислу назву з чітким описом того, що рисунок змальовує. Список назв виноситься на кінець текстового файлу рукопису (але не у файл рисунків). Назви інтерпретують рисунки безвідносно до тексту. Повторення тих самих деталей у рисунках і тексті є неприйнятним.

Можна використовувати дві стандартні ширини, а рисунки повинні підганятися під одну (8.5 × 22.0 см) або дві (17.0 × 22.0 см) колонки.

Перевагу надається форматам JPEG або TIFF у відповідних розширеннях: 300 dpi для кольорових рисунків, 600 — для чорно-білих, 1200 — для лінійних. Літери заголовків повинні бути у Arial bold 14 pt, великі літери (A, B), а літери у рисунках (осях) повинні бути в Arial bold 8 pt, низький регістр.

Не повинно бути літер, менших ніж 6 pt. Цифри значень представлених десятковим (сотим) дробом записувати через крапку, наприклад: 0.7 або 0.07.

Усі фотографії повинні бути високої якості. Не варто подавати попередньо скановані зображення фотографічного матеріалу, оскільки вони можуть не мати достатньої роздільної здатності. Медичні фотографії пацієнтів повинні бути неідентифікабельні, з прихованою ідентифікаційною інформацією. також необхідна письмова згода пацієнта.

Подання попередньо опублікованих зображень і таблиць повинно супроводжуватися письмовою згодою власника авторських прав для відтворення.

Усі письмові згоди вищезазначеного матеріалу повинні пересилатися видавцеві у разі прийняття рукопису до друку. Без цього публікацію буде відкладено чи відкликано.

9.9. Етика дослідження. Плагіат

Плагіат – це використання чужих ідей, слів, інформації, зображень як своїх власних без наданого посилання на оригінал автора. Це може виявлятися як перекопіювання частин або цілих речень або перефразовування їх (ідей, думок тощо) без належного вказування на джерело.

Видавці притримуються Вказівок Комітету Етики Публікації (COPE) щодо дотримання етики у медичних публікаціях. Видавець відхилить публікацію або відкличе уже прийняту в разі якщо:

1. Наявний науковий обман під час проведення дослідження.
2. Рукопис опубліковано (цілісно або частково) в іншому журналі без згадки про це чи отримання дозволу на передрук (надмірна публікація).
3. Наявний плагіат. Усі подання до Журналу перевіряються на копіювання текстів та рисунків через Google, програмне забезпечення Grammarly, Plagiarism Detector Pro та AdvegoPlagia.
4. Рукопис містить повідомлення про неетичне дослідження чи поведінку.

10.0. Авторське право та ліцензія на розповсюдження

Автори є власниками авторських прав. Вони дозволяють видавцеві опублікувати їх рукопис як первинну статтю. Усі видані статті ліцензовані під ліцензією Creative Commons Attribution license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), що дозволяє вільно копіювати та розповсюджувати матеріал у будь-якому форматі та на будь-якому носії, трансформацію з комерційною та некомерційною метою.

Авторам пропонується репозитувати праці на репозиторіях інституцій та персональних, мережевих сторінках, як-от ResearchGate (<https://www.researchgate.net/>), виставляти статті в соціальних мережах Twitter, Facebook тощо із належними посиланнями на первинну публікацію.

11.0. Публікації у відкритому доступі та оплата

Журнал застосовує модель відкритого доступу. Автори не оплачують публікацію, всі опубліковані статті перебувають у вільному доступі для читачів негайно після публікації. Журнал дотримується Budapest Open Access Initiative (<http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>), Berlin Declaration of Open Access (<https://openaccess.mpg.de/Berlin-Declaration>) і Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (<https://oaspa.org/principlesof-transparency-and-best-practice-in-scholarly-publishing/>).

12.0. Принципи рецензування

Журнал застосовує подвійне сліпе рецензування рукописів. Кожний рукопис рецензується принаймні двома експертами в галузі. Файли рукопису не мають імені автора з метою уникнення ідентифікації як автора, так і рецензента. Маскування включає також приховування інформації основного тексту, яка може розкрити ідентичність автора чи приналежність його до наукової інституції.

Рецензентам пропонується дотримуватися етичних вказівок: https://publicationethics.org/files/Ethical_Guidelines_For_Peer_Reviewers_2.pdf

Рецензенти коментують і подають рекомендації щодо публікації, редактор аналізує їх перед пересиланням авторові. Остаточне рішення про публікацію/перегляд/відхилення рукопису приймає редактор.

13.0. Архівування

Журнал на постійній основі архівує матеріали на сайті Журналу

- **ПРАЦІ НАУКОВОГО ТОВАРИСТВА ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА - МЕДИЧНІ НАУКИ:**
<https://mspsss.org.ua/index.php/journal/issue/archive>
- Національна бібліотека імені Вернадського: (<http://www.nbuv.gov.ua/>),
- Наукове товариство імені Шевченка: <https://ntsh.org/>
- Західний науковий центр Національної академії наук України і Міністерства освіти і науки України: <http://znc.com.ua/ukr/publ/periodic/ntsh/>
- Наукова бібліотека Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького: <http://library.meduniv.lviv.ua/elektronni-resursi>
- Index Copernicus <https://journals.indexcopernicus.com/search/journal/issue?issueId=all&journalId=32430>.

14. Заява про публікаційну етику та порушення правил

Співробітники редакції зобов'язуються зберігати цілісність усіх опублікованих статей і етично додавати коментарі в соціальних мережах за допомогою модерованих облікових записів журналу.** Головний редактор активно співпрацює зі спонсорськими та затверджувальними професійними товариствами, щоб залучати й публікувати дійсно вагомий і корисний для України та всього східноєвропейського регіону зміст. Докладаються всі зусилля для оновлення стандартів рецензування й публікації етичних статей, що становлять інтерес для дослідників, клініцистів та посадовців у сфері загальної медицини. Співробітники редакції та члени редколегії регулярно проходять навчальні курси/вебінари, щоб підвищувати свою редакційну компетентність і краще відповідати професійним інтересам читачів журналу.

Членів редколегії призначають на трирічний термін, який може бути продовжено на підставі оцінки їхнього вкладу в якість і науковий престиж журналу.

Обов'язки головного редактора

Головний редактор – обраний член редколегії, який відповідає за активне залучення та контроль потоку рукописів, що становлять інтерес для читачів журналу. Головний редактор регулярно подає для публікації власні рукописи, які далі опрацьовують незалежні члени редакційної колегії. Регулярне обговорення пріоритетів публікації та якості опублікованого вмісту зі спонсорськими та затверджувальними професійними спільнотами є основним обов'язком редактора, утім він повністю незалежний у своїх редакційних рішеннях.

Головний редактор відповідає за активне запрошення регіональних і світових фахівців із видатними науковими, письмовими та рецензентськими здобутками долучитися до редакційної ради та служити професійним інтересам української та східноєвропейської медицини.

Матеріали журналу переважно опрацьовує головний редактор, який є основним органом, що уповноважений відхиляти та повертати рукописи авторам на доопрацювання або приймати їх після ретельної оцінки зауважень рецензента й рекомендацій відповідальних редакторів, зокрема наукових і статистичних редакторів.

Виконання обов'язків редакторів

Очікується, що головний редактор та інші відповідальні редактори цього журналу ухвалюватимуть неупереджені та високопрофесійні рішення щодо публікації оригінальних науково обґрунтованих досліджень і оглядів, що мають значення для медицини й охорони здоров'я

України та Східноєвропейського регіону.

- Редактори регулярно вдосконалюють свої редакторські навички, відвідуючи наукові семінари та вебінари на тему наукового письма.
- Редакція несе відповідальність за розв'язання всіх конфліктів із рецензентами й авторами, за умови та в разі їх виникнення.

- Редактори зобов'язані дотримуватися рекомендацій світових і регіональних редакційних асоціацій. Вони зобов'язані дотримуватися положень основної практики Комітету з етики наукових публікацій (<https://publicationethics.org/core-practices>).

Обов'язки рецензента

Рецензенти - це експерти у своїй професійній галузі, яких вибирає головний редактор для оцінки якості матеріалів журналу, і які пропонують виправлення, що можуть покращити читабельність і вплив окремих статей. Вони повинні забезпечувати конфіденційність усіх повідомлень протягом усього процесу рецензування й публікації та уникати використання переваг, пов'язаних із використанням у власних інтересах ідей і матеріалів, над рецензуванням яких він працює. Під час роботи рецензенти повинні консультиватися з відповідними стандартами мережі EQUATOR (<http://www.equator-network.org/>) і дотримуватися заяв світових редакційних асоціацій, зокрема числі Всесвітньої асоціації медичних редакторів (WAME): <http://www.wame.org/recommendations-on-publication-ethics-policies-for-medical-journals#Peer%20Review>.

Щоб підвищити прозорість Журналу й отримати заслужене наукове визнання, рецензентів відзначають, щорічно публікуючи їхні імена. Вони також можуть указати свої рецензентські доробки у своїх ідентифікаторах ORCID (<https://orcid.org/>) і надіслати підтвердження від журналу з офіційними подяками в Publons (<http://publons.com/>). Рецензенти зобов'язані:

- Надавати вчасну, засновану на фактичних даних і дружню до автора оцінку призначеного завдання;
- Повідомити про наявність фінансових або нефінансових конфліктів інтересу, що можуть поставити під сумнів їхню об'єктивність під час рецензування;
- Повідомляти головному редактору про підозру щодо дублювання та плагіату в роботах, які оцінюються;
- Уникати будь-яких неетичних дій, як-от копіювання та повторне використання матеріалів, що оцінюються, у власних інтересах;
- Всебічно оцінювати подані матеріали та пропонувати виправлення, які можуть покращити якість і етичну обґрунтованість;
- Пропонувати важливі посилання, пропущені авторами, однак уникати тих, які можуть бути розцінені як неетичні чи недоречні самоцититування.

Обов'язки автора

Автори повинні подавати рукописи, що не містять копіювання та становлять інтерес для читачів журналу. Вони несуть повну відповідальність за якість і цілісність своїх статей. Авторі також зобов'язані:

- надавати рукописи з добре перевіреними й правильними посиланнями на наукові факти й ідеї;
- дотримуватися відповідних стандартів звітності з досліджень мережі EQUATOR (<http://www.equator-network.org/>);
- повністю описати вклад авторів відповідно до вимог Міжнародного Комітету медичних редакторів (2013) (<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html#two>) і будь-яких зовнішніх редакторів, якщо є;
- гарантувати, що подана робота одночасно не розглядається для публікації в іншому виданні;
- надати повну інформацію про схвалення первинного дослідження місцевим комітетом (комітетами) з етики;
- оголосити про дотримання встановлених етичних норм проведення експериментальних і клінічних досліджень, зокрема обов'язкових заяви з письмовою інформованою згодою всіх учасників своїх досліджень (Гельсінська Декларація Всесвітньої медичної асоціації <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/DoH-Oct2013-JAMA.pdf> і Політика Національного інституту охорони здоров'я США щодо використання лабораторних тварин (<https://grants.nih.gov/grants/policy/air/index.htm>). Дослідження має бути схвалено комітетом з етики, а також повинні бути наявні заяви зі згодою учасників дослідження та їх конфіденційність.

- надавати повну інформацію про фінансування та спонсорство;
- повідомити про потенційні фінансові або нефінансові конфлікти інтересів;
- активно просувати свої опубліковані статті, поширюючи їх у соціальних мережах і додаючи в архіви інституційних сховищ і на наукових мережевих платформах, як-от ResearchGate (<https://www.researchgate.net/>);
- відповідні автори зобов'язані зазначити співавторами лише тих авторів, які зробили істотний внесок у роботу і несуть відповідальність за всі її аспекти. Вони також відповідають за належну координацію редагування, відповіді на коментарі редакторів і рецензентів, зазначення ідентифікаторів ORCID усіх співавторів (<https://orcid.org/>) та отримання остаточних погоджень від усіх співавторів.
- автори повинні повідомити редакцію, якщо після публікації в їхніх статтях буде виявлено будь-яку помилку або грубу помилку, що вимагає виправлення або спростування.

Обов'язки видавця

Видавець журналу несе відповідальність за підвищення кваліфікації своїх редакторів шляхом організації регулярних вебінарів і семінарів на тему наукового редагування, а також засідань редакційної ради. Запобігання будь-якій неетичній видавничій практиці є головним пріоритетом для видавця. У разі виявлення будь-яких порушень норм публікаційної етики видавець, головний редактор і відповідальні редактори повинні вжити належних заходів, опублікувавши виправлення або спростування.

Видавець також несе відповідальність за зазначення імені головного редактора, членів редакції, найкращих рецензентів і авторів впливових і етичних робіт. У тісній співпраці з редактором соціальних мереж видавець вживає всіх необхідних заходів для відбору потенційно впливових статей і їх просування у своїх облікових записах у соціальних мережах. Редактор соціальних мереж просуває вибрані статті без будь-яких конфліктів інтересів відповідно до всіх етичних норм і конкретних рекомендацій щодо соціальних мереж (<https://rdcu.be/b4pNg>).

Плагіат, надлишковість і спростування

Очікується, що всі автори, які зробили свій внесок, подають рукописи, у яких немає неетичних і скопійованих ідей, графіків та текстів. Обговорюючи чужі ідеї, потрібно додавати відповідні цитати. Посилаючись на наукові факти, опубліковані в іншому виданні, потрібно вмело передавати інформацію своїми словами, уникаючи дослівного копіювання й надаючи відповідні посилання. Редактор журналу з питань добросовісності дослідницької діяльності відповідає за своєчасне виявлення та запобігання неетичній текстовій та графічній подібності в матеріалах журналу й опублікованих статтях, може опрацьовувати підозрілі рецензії й інші матеріали за допомогою програмного забезпечення для виявлення плагіату.

Якщо після публікації буде виявлено неетичне копіювання, головний редактор повинен діяти відповідно до рекомендацій Комітету з етики наукових публікацій (<https://publicationethics.org/retraction-guidelines>).

Розкриття інформації про конфлікт інтересів і фінансування

Усі автори зобов'язані заповнити та подати форму про конфлікт інтересів Міжнародного комітету редакторів медичних журналів (<http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>) під час подання рукопису, а також повідомити про будь-які фінансові й нефінансові конфлікти інтересів у примітках до рукопису. Про всі види фінансової та нефінансової підтримки дослідження з боку організацій, що надають фінансування, фармацевтичних компаній та інших спонсорських органів потрібно повідомити із зазначенням номерів протоколів грантового фінансування й відповідних електронних посилань, якщо такі є. Роль фармацевтичних компаній на всіх етапах дослідження та написання потрібно чітко повідомити та прозвітувати в примітках до рукопису.

Усім рецензенти й редактори, які працюють із ними, також зобов'язані повідомити про свої потенційні конфлікти інтересів під час рецензування.

Редакція вимагає від авторів подавати **Декларацію**. Усі автори повинні повідомити про будь-який конфлікт інтересів, зокрема про фінансовий чи особистий зв'язок з іншими людьми чи організаціями, що може мати неналежний вплив на дослідження, упродовж трьох років від початку роботи над поданою працею (<http://www.icmje.org/conflicts-of-interest>)

Усі подані рукописи повинні містити розділ із Декларацією, де перелічено всі конфліктні інтереси (фінансові та нефінансові).

Якщо в авторів немає конфліктних інтересів у декларації має бути зазначено: "Автори заявляють про відсутність фінансового чи іншого конфлікту інтересів".

Усі автори зобов'язані надати Заяву про відсутність конфлікту інтересів, яка доступна на сторінці: http://www.icmje.org/downloads/coi_disclosure.zip. Цю форму потрібно завантажити разом із рукописом після подання.

Редактори можуть попросити надати додаткову інформацію, що стосується конфлікту інтересів. Редактори й рецензенти також повинні повідомити про конфлікт інтересів. Їх буде відсторонено від рецензування, якщо такий конфлікт інтересів наявний.

Конфлікт інтересів може бути фінансовий і нефінансовий. Конфлікт інтересів існує, коли на тлумачення авторами даних чи подання інформації впливають їхні особисті чи фінансові відносини з іншими людьми або організаціями. Автори повинні повідомити про будь-який фінансовий конфлікт інтересів, що може осоромити їх у разі оприлюднення після публікації статті.

Автори з комерційних організацій, що спонсорують клінічні випробування, під час подання повинні заявити про це як про конфлікт інтересів. Вони також мають дотримуватися рекомендацій щодо практики добрих публікацій для фармацевтичних компаній, які розроблено для того, щоб гарантувати, що публікації готуються відповідально й етично. Ці рекомендації також застосовуються до всіх компаній чи фізичних осіб, які працюють на публікаціями, що спонсоруються галуззю, як-от фриланс-письменники, контрактні дослідницькі організації та комунікаційні компанії.

Права людей і тварин

Усі дослідження мають бути проведені відповідно до належних етичних норм. Якщо існує підозра, що роботу проводили з недотриманням належних етичних норм, редактори можуть відхилити рукопис і/або зв'язатися з комітетом з етики відповідних авторів. Зрідка, якщо редактор має серйозні сумніви щодо етичності дослідження, рукопис може бути відхилено з етичних підстав, навіть якщо було отримано схвалення від комітету з етики.

Автори повинні зазначати в розділі статті про методи, що медичні дослідження за участю людей проводилися відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації та зі схвалення відповідного комітету з біоетики. У рукописі потрібно вказати повну назву комітету з біоетики, що схвалив дослідження, дату схвалення та номер протоколу.

Дослідження за участю людей, людського матеріалу чи даних має проводитися відповідно до **Гельсінської декларації** та має бути схваленим відповідним комітетом із біоетики.

Подане дослідження має бути схвалено комітетом з біоетики.

Автори, що повідомляють про використання нової процедури чи інструмента в клінічних умовах (наприклад, у межах звіту про клінічний випадок чи технологічне досягнення) повинні надати в рукописі чітке обґрунтування того, чому нова процедура або інструмент вважаються більш доречними для задоволення клінічних потреб пацієнта, ніж звична клінічна практика. Таке обґрунтування не обов'язкове, якщо нову процедуру вже схвалено для клінічного використання в

установі авторів. Очікується, що автори отримали схвалення комітету з біоетики й інформовану згоду пацієнта на будь-яке експериментальне використання нової процедури чи інструмента, якщо перед лікуванням неясна їх чітка клінічна перевага на основі клінічних потреб.

Можна проконсультуватися з фахівцем із добросовісності дослідницької діяльності, щоб роз'яснити етичні питання в поданнях і опублікованих статтях.

Інформована згода

Усі учасники повинні надати свою письмову інформовану згоду перед участю в дослідженні.

Потрібно додати таку заяву: Інформована згода: "Від усіх учасників дослідження отримано інформовану згоду".

Якщо в статті наявна ідентифікаційна інформація учасників, потрібно додати таке твердження: "Було отримано додаткову інформовану згоду від усіх учасників, чия ідентифікаційна інформація міститься в цій статті".

Забороняється включати особисті відомості, зображення, пов'язані з окремими учасниками.

Експериментальні дослідження хребетних тварин або будь-які регульовані дослідження безхребетних тварин повинні відповідати інституційним, національним або міжнародним нормам, а саме:

- Українському законодавству
- Європейській конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей

Де це можливо, вони повинні бути схвалені належним комітетом з етики.

У рукопис має бути включено детальну заяву з відповідними вказівками (наприклад, переглянутий Закон про тварин (наукові процедури) від 1986 року у Великій Британії та Директива 2010/63/EU в Європі), а також схвалення (із зазначенням назви комітету з етики та вихідного номера). Якщо дослідження звільнене від вимоги щодо отримання схвалення, це потрібно вказати в рукописі (із зазначенням назви комітету з етики, що надав таке звільнення, і причин для нього). Редактор враховує питання добробуту тварин і залишає за собою право відхилити рукопис, особливо якщо дослідження містить протоколи, які не відповідають загальноприйнятим нормам досліджень над тваринами. У рідкісних випадках редактори можуть зв'язуватися з комітетом з біоетики, щоб отримати докладнішу інформацію.

Для проведення досліджень, що повідомляють про випробування у сфері тваринництва з результатами, що стосуються виробництва, здоров'я та безпечності харчових продуктів, авторам рекомендується дотримуватися вказівок Державної служби захисту прав споживачів України або відповідних національних/міжнародних установ

** У Журналі застосовуються оновлені редакційні рекомендації перелічених нижче редакційних об'єднань.

- Міжнародний комітет редакторів медичних журналів (ICMJE; <http://www.icmje.org/>);
- Комітет з етики наукових публікацій (COPE; <http://publicationethics.org/>);
- Рада наукових редакторів (CSE; <https://www.councilscienceeditors.org/>).

Крім того, редактори Журналу використовують перелічені нижче редакційні документи для забезпечення актуальності та широкої видимості опублікованих матеріалів, а також запобігання порушенням публікаційної етики:

- Принципи прозорості та передової практики в наукових публікаціях: <https://oaspa.org/principles-of-transparency-and-best-practice-in-scholarly-publishing-3/>

- Спільна позиція Американської асоціації медичних авторів (AMWA), Європейської асоціації медичних авторів (EMWA) і Міжнародного товариства спеціалістів у сфері медичних публікацій (ISMPP) щодо хижацьких публікацій: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2019.1646535>
- Сараєвська декларація про чесність та прозорість наукових публікацій: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5209927/pdf/CroatMedJ_57_0527.pdf

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Праці НТШ Медичні науки
2020, Том 59, № 1
ISSN 2708-8634 (print) www.mspsss.org.ua

Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci
2020, Vol. 59, 1
www.mspsss.org.ua ISSN 2708-8642 (online)

Updated June 1, 2020

1.0 Aims & Scope

Proceedings of the Shevchenko Scientific Society - Medical Sciences (Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci) is an international open access peer-reviewed biannual journal published by the Shevchenko Scientific Society (Lviv, Ukraine). In these instructions it will be referred to as "the Journal". The Journal publishes articles in both Ukrainian and English languages.

The aim of the Journal is to provide a platform for the sharing of evidence-based investigations and analyzing general medical issues of interest to scholars in Ukraine and world-wide. It serves as a forum for sharing professional information amongst fellows of the Shevchenko Scientific Society. Original experimental and clinical research and reviews by Society fellows and their collaborators are prioritized. Submissions highlighting medical and healthcare issues applicable to Ukraine and Eastern Europe are welcome. The Journal regularly solicits reviews and expert opinion pieces of scholars from all over the world to expand the prospects of scientific collaboration of Ukrainian fellows. The electronic version of the Journal as posted on the Society website at <http://www.medntsh.lviv.ua/en/journal/> is the official record of each issue.

2.0 Article types

This Journal publishes original research articles, narrative and systematic reviews, expert opinion pieces, case-based reviews, images, short communications, editorials, letters, book reviews, meeting reports, and information about memorable historic events and anniversaries.

3.0 Manuscript submission

Every manuscript submission must be accompanied by a cover letter, the manuscript with a title page, text, figures, tables, references and disclosures. The submitted manuscript must be original, previously unpublished, and not simultaneously under consideration in other journals. Manuscripts containing material previously presented and published as a congress abstract should include a note providing the name, location and dates of the meeting.

All manuscripts have to be submitted online by the corresponding author via the journal platform at <https://mspsss.org.ua/index.php/journal/about/submissions>

In order to submit a manuscript, the authors have to open an account in the journal web system and log in to the Author's User Home page. No other form of submission is accepted.

4.0 Editorial recommendations

The editors of the Journal strictly follow the recommendations of numerous global editorial associations related to editorial policies and publication ethics. The authors may also advance their ethical writing and transparent reporting skills by familiarizing with and adhering to the following documents:

- Recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>
- Core practices of the Committee on Publication Ethics (COPE): <https://publicationethics.org/core-practices>
- Policies of the World Association of Medical Editors (WAME): <http://www.wame.org/policies>

Guidelines for international medical publications

Sarajevo Declaration on Integrity and Visibility of Scholarly Publications: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5209927/>

Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing of the Open Access Scholarly Publishers Association (OASPA): <https://oaspa.org/information-resources/principles-of-transparency-and-best-practice-in-scholarly-publishing/>

The Council of Science Editors (CSE) White Paper on Promoting Integrity in Scientific Journal Publications: <https://www.councilscienceeditors.org/resource-library/editorial-policies/white-paper-on-publication-ethics/>

Standards of the **E**nhancing the **Q**uality and **T**ransparency **O**f Health **R**esearch (EQUATOR) Network on how to transparently and comprehensively report research data: <http://www.equator-network.org/>

PRISMA (Systematic reviews): <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma/>
CONSORT (Randomized Trials): <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort/>
STROBE (Observational studies): <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/strobe/>
CARE (Case reports): <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/care/>
SRQR (Qualitative research): <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/srqr/>
ARRIVE (Animal pre-clinical studies): <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/improving-bioscience-research-reporting-the-arrive-guidelines-for-reporting-animal-research/>
The SAMPL Guidelines for Statistical Reporting: <http://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2013/03/SAMPL-Guidelines-3-13-13.pdf>

6.0 Language

The authors are strongly advised to submit their manuscripts in well edited English (either American or British). The Journal does not offer substantive language editing services. The authors themselves are fully responsible for proper language and punctuation editing. Poor English can be a reason for manuscript rejection. In case of referring to external editing services, the authors should dully acknowledge the experts' contributions in line with the AMWA-EMWA-ISMPP Joint Position Statement on the Role of Professional Medical Writers: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/amwa%E2%80%92emwa%E2%80%92ismpp-joint-position-statement-on-the-role-of-professional-medical-writers/>).

7.0 Style

Text should be written with Times New Roman, double line spacing, 12 font size with 2.5 cm margins all around. The "Microsoft® Word" program must be used. DO NOT submit in PDF format.

Consistency of tense is important. The **past** tense is usually used in all sections of the manuscript. The **present** tense is used to express a truth, fact or something continuingly true.

Examples: 1. Blood samples were drawn on days 1,2 and 3. (PAST)
2. Blood is red. (PRESENT)
3. Yesterday's election results are announced today. (PRESENT)

All abbreviations should be defined at their initial mention and used consistently throughout the text.

Use words to express numerals:
Those below 10 (i.e. 1-9)
When they begin a sentence or title

Use decimal points instead of commas, and do not present more than 3 digits after the decimal point.

In general, the generic name of drugs is preferable. If the trade name must be used for a drug, please identify the manufacturer.

Medical equipment that must be identified by its commercial name must have the company's name and location placed in parenthesis after the name.

The modified metric system International System of Units (SI) should be used for presenting measurement units. Exceptions: Use Celsius (C) instead of Kelvin (K) for temperature and use Liter (L) for volume measurement.

8.0 Categories of Manuscripts with Word Limits

Type of article	Word limit	Abstract, words	References	Figure/Tables
Full-length research article	4000	250 structured	40	10
Review article	5000	250 structured	80	10
Case-based review	1500	100 unstructured	10	3 (no tables)
Letters to the editor	500	N/A	5	1 (no tables)
Short communication	2000	175 unstructured	10	4
Editorials	1000	N/A	10	2

9.0 Recommended format for all manuscripts

1. Title Page
 - Title
 - The name(s) of the author(s)
 - Each author's highest academic degrees
 - The affiliation(s) of the author(s)
 - Emails and ORCID iDs of the author(s)
 - Full postal address, telephone number(s) of the corresponding author
2. Abstract
3. Keywords
4. Main text
5. Authors Contributors' Statement
6. Acknowledgments
7. Conflicts of interest disclosures
8. Funding
9. Ethics approval and written informed consents statements
10. References
11. Tables/Figures
12. Figures legends

9.1 Title

The title should be concise, informative, easily understandable for non-experts, and attractive. The title is limited to 100 characters. Do not use abbreviations in the Title. The Title should reflect the keywords explored in the main text. Consulting the list of structured keywords from the Medical Subject Headings (MeSH) of the US National Library of Medicine <https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html> can help better structure the Title. Clearly describing the study design in the Title and the Abstract of the Original research articles is a good practice.

The second part of the Title in systematic reviews should reflect either qualitative (systematic review) or quantitative methodology (systematic review and meta-analysis); for example, "Fatty infiltration in the thigh muscles in knee osteoarthritis: a systematic review." It is not necessary to add "narrative review" or "literature review" in the Title of narrative reviews.

For case-based reviews, "case-based review" should be the second part of the Title: e.g. "Adalimumab in the treatment of pediatric Behçet's disease: case-based review." For detailed information, please refer to the following document: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21800117>

The Title page includes

- the name(s) of the author(s): first name, all initials, family name
- each author's highest academic degree
- the affiliation(s) of the author(s)
- e-mails and ORCID id's of the author(s)
- full postal address, telephone number(s) of the corresponding author
- category of manuscript
- total word count

9.2 Abstract.

A structured abstract with maximum length of 250 words is required for original and review articles and should include Background, Methods, Results, and Conclusion. For case-based reviews and short communication, an unstructured Abstract (100-175 words) is required.

Letters to the Editor and Editorials should not include abstracts.

9.3 Keywords.

Keywords should reflect the content of the manuscript. The authors may list 4-6 keywords retrieved from the MeSH: <https://meshb.nlm.nih.gov/search>)

9.4. Main text.

The structure of the main text depends on the article type.

9.4.1. Original research articles.

The original article should follow the IMRaD format consisting of the following sections: Introduction (I), Methods (M), Results (R) and Discussion (D).

Introduction. This section is for briefly describing disease definitions, epidemiological and historic data. Justifying novelty and reflecting on available evidence-based data can help better understand the aim and potential implications of the study. Avoiding a lengthy overview of widely known facts improves readability. The working hypothesis and research question should be clearly formulated in the Introduction. The last paragraph in this section addresses the aim of the study.

Methods. The study design and employed methods have to be described in detail to instruct others how to reproduce the same tests and experiments. Describing widely known, 'old' methods is unnecessary; the authors should cite a relevant reference instead.

Statistical analyses section is for describing how statistical data is presented, depending on the normality of the tested parameters' distribution. Means and Standard Deviations (SD) are appropriate for presenting normally distributed parameters. When variables do not follow a normal distribution, Medians and Interquartile Ranges (IQR; Q3-Q1; a single number) are reported and non-parametric tests are employed (Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis tests). Student's T-test is for normally distributed parameters. For more guidance, please refer to: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28581261>

Results. This section of the manuscript presents significant findings with P values and 95% Confidence Intervals (CI). Commenting on the obtained results is not recommended in this section. Recapitulating data in the text and tables or figures is unacceptable.

Discussion and Conclusion. Summarizing and interpreting the most important findings of the study in view of the available literature data help the readers understand why the study was conducted. The implications of the study for future research and practice are also described here. The limitations of the study are listed afterwards. The last paragraph is for the Conclusion of the study (2-3 sentences). Avoid repetition and vague conclusions.

9.4.2. Review articles

Systematic review

Systematic review summarizes and critically analyzes certain types of research studies in line with the EQUATOR Network standard (PRISMA-Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma/>). This type of article has the highest level of evidence. It includes an analysis of all quality evidence-based publications on a specific question. Registering the protocol of the systematic review with the PROSPERO registry <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/> is recommended to avoid redundancy. The registration number and reference to the protocol is necessary in the manuscript.

Narrative review

Narrative review is broader in scope with a more flexible format than systematic review. For both systematic and narrative reviews, Search Strategy with information on searches through evidence-based bibliographic databases and MeSH keywords, inclusion and exclusion criteria, and time limits is mandatory. The authors may improve their Search Strategy by consulting the following document: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21800117>.

To comprehensively cover scientific information and identify all literature items related to the topic of interest, the authors should conduct searches through multidisciplinary (Scopus, Web of Science) and specialist databases (e.g., MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, Cochrane Library, CINAHL, PEDro, SPORTDiscus, Global Health/CABI, PsycINFO). At least two global databases should be used for unbiased and comprehensive searches. Searches through the Directory of Open Access Journals (DOAJ; <https://doaj.org/>) may help identify articles from countries not widely represented at other global databases.

Additional searches through the platforms of major conferences and ongoing clinical trials may identify valuable references reflecting ongoing progress in a specific field of science.

9.4.3. Case-based review

The Journal does not accept simple Case Reports. Instead, it will review Case-Based Review of unique clinical cases. To meet the high standards of case-based review, the Search Strategy should include information on bibliographic databases searched, MeSH keywords used, inclusion and exclusion criteria, and time limits.

The Introduction, Case description, Search Strategy, Discussion, and Conclusion are mandatory sections of this type of article. Justifying the uniqueness of the described case by analyzing it with reference to the researched publications are required for this type of article. Analyzing this series of cases in a summarized table is strongly recommended. Finally, a take-home message concludes the review.

The authors should provide reference ranges for all employed laboratory tests. The patient data should be organized into a timeline to help readers understand the course of the disease. The CARE checklist and flow diagram can be consulted at: <http://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2013/10/CAREFlowDiagram-2013-01F.pdf>.

9.5. Authors Contributors' Statement

The author's contribution statement is in line with the four ICMJE authorship criteria: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>. All individuals listed as authors should qualify for authorship by contributing substantively to the work and taking full responsibility for all parts of the work. The ICMJE recommends that authorship be based on the following four criteria:

1. Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work.
2. Drafting the work or revising it critically for important intellectual content;

3. Final approval of the version to be published.
4. Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Each author should meet all four criteria. Prior to publication, each author must sign this Statement to certify his or her contribution and responsibility in this work.

9.6. Acknowledgments.

Acknowledgments of contributions that do not satisfy the authorship criteria are listed in this section. Individuals who fail to meet the ICMJE authorship criteria are acknowledged officially after providing their consent. In cases of referring to language editing services, the corresponding authors acknowledge their efforts by naming the agencies and/or agents involved in line with the ICMJE recommendations.

9.7. Conflict of interest

All manuscripts submitted to the Journal should contain a disclosure statement indicating any relevant financial and non-financial conflicts of interest that may influence the trustworthiness of the manuscripts. Disclosing any financial and/or personal relationships with pharmaceutical companies is required. If none of the authors have any conflicts, insert a statement that the authors declare no conflicts of interest. Each author must submit the conflict of interest form. For additional information on the different types of conflicts of interest, refer to the World Association of Medical Editors (WAME) policy statement on conflicts of interest: <http://wame.org/conflict-of-interest-in-peer-reviewed-medical-journals>.

9.8. Funding

All manuscripts must contain a funding statement with details of all funding sources for the research:

The full official funding agency name; Grant numbers; Date of granting.

If no funding was received for the study, it should be stated "The authors received no financial support for their study."

9.9. Ethics approval and written informed consents statements

Human Investigation

The authors should state that their study complies with the Declaration of Helsinki. The author must provide, in the methods section, information about the review and approval of their study of human subjects by an Ethics Committee (or Institutional Review Board), the approval date, protocol number, and name of the approving institution. In any study involving humans, a statement about written informed consent obtained from all participants (or their legally authorized representatives) is required.

Humane Animal Care

For animal studies, indicating the nature of the ethical review permissions, relevant licenses (e.g., Animal [Scientific Procedures] Act 1986), and national or institutional guidelines for the care and use of animals, that cover the research are required. Please follow the "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" by the National Academy of Sciences <https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>

The Research Integrity Officer of this Journal can be consulted for clarifying ethical issues related to the submissions.

9.10. References

Each reference to a single scientific fact (that is not common knowledge) or description of previous findings requires a link to a highly relevant literature source.

The Journal follows the Vancouver reference style and should be formatted as follows:

All sources must be cited in consecutive order in the text and listed in that chronological order in the reference list. The references in the text are cited with Arabic numerals in square brackets, e.g. [1].

Unacceptable citations include: unpublished items, poor quality monographs, textbooks, congress abstracts, dissertations, non-peer-reviewed magazines and newspapers.

It is recommended to refer to primary literature sources rather than secondary publications (e.g. reviews).

Each scientific fact should have a single reference. Do not use multiple references for the same scientific fact.

Each reference in the References follows the format:

Author (last name and initials); list up to six authors followed by "et al"

Title of article

Title of the journal (official abbreviation)

Year of publication, volume and page numbers

Examples:

1. Journal article.

Ivankiv Y. Structural organization of the links of hemomicrocircular channel of the rat's uterus under the conditions of six-week long administration of nalbuphine. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci. 2019; 55(Suppl 1):112-124.

2. Chapter in book.

Volod O and Wegner J. The bleeding post-op CT patient: coagulation tests versus thromboelastography. In: Lonchyna VA, editor. Difficult Decisions in Cardiothoracic Critical Care Surgery. Cham, Switzerland: Springer Nature; 2019:429-443.

3. Website/webpage.

MOH of Ukraine presented changes in health care to international partners. 20 April 2019. Available at: <http://en.moz.gov.ua/article/news/moh-of-ukraine-presented-changes-in-health-care-to-international-partners->. Accessed on 22 July 2019.

9.11. Tables and Figures

Tables should be inserted at the end of the text file or uploaded as separate files. The tables should be self-explanatory. Data presented in the tables should not duplicate the textual information. Tables should not duplicate information in figures. The title is placed above the table and any explanatory notes are placed below it. All abbreviations (in alphabetical order), symbols and error bars are explained in the notes. Mark tables with Arabic numerals in order of their citation in the text. Extensive datasets should be deposited as Supplemental Material.

Figures should be submitted as separate files, not embedded within the text files. All figures should have adequate resolution, be clear and easily understandable. Any numbers and letters should be of the correct size so that they can be easily read when resized. Each figure should have a concise caption with an accurate description of what the figure depicts. The list of captions should be included at the end of the text file of the manuscript (not in the figure file). The captions interpret the figures without referring to the text. Duplicating details in the figures and the text is unacceptable.

Two standard widths can be used and figures should fit in one (8.5 × 22.0 cm) or two (17.0 × 22.0 cm) columns.

Preferred formats are JPEG or TIFF in appropriate resolutions: 300 dpi for color figures, 600 dpi for black and white figures, 1200 dpi for line-art figures. Panel letters should be in Arial bold 14 pt, capital letter (A, B) while letters in figures (axes), should be in Arial 8 pt, lower case letters. No type should be smaller than 6 pt. The values of digits should be represented by a decimal (one hundredth) fractions written by point, for example: 0.7 or 0.07.

All photographs should be of high quality. Do not submit prescreened (scanned) images of photographic material as they may not have sufficient resolution. Medical photographs of the patients must be non-identifiable (masked identity) and written permission obtained from them.

Submission of previously published figures and tables should be accompanied with written permission of the copyright holders for their reproduction.

All written permissions for above material must be forwarded to the editor once the manuscript has been accepted for publication. Without this publication will be delayed or revoked.

10.0. Research ethics. Plagiarism.

Plagiarism is the use of another's words, ideas, data, figures as one's own without giving due credit to the original author. This can be in the form of lifting of parts or entire passages or restating them (ideas, thoughts, etc.) without proper acknowledgement of the source.

The editors follow the Guidelines of the Committee on Publication Ethics (COPE) regarding ethics in medical publications. The editor will reject for publication or retract an already published manuscript if:

1. There is evidence of scientific fraud in the conduct of the research.
2. The manuscript has been published (in whole or in part) in another journal without cross referencing this or obtaining permission to republish (redundant publication).
3. Evidence of plagiarism. All submissions to the Journal are checked for text and image copying through Google, Grammarly, and AdvegoPlagiatus software.
4. The manuscript contains report of unethical research or conduct.

11.0. Copyright and distribution licenses

The authors are the holders of the copyright. They allow the publisher to publish their manuscript as a primary article. All the published articles are licensed under the Creative Commons Attribution license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits freely copying and redistributing the material in any medium or format, remix, transform, and build upon the material for commercial and non-commercial purposes.

The authors are encouraged to reposit their works at institutional and personal repositories and networking sites, such as ResearchGate (<https://www.researchgate.net/>) and share articles on social media such as Twitter and Facebook with a proper reference to the primary publication.

12.0. Open-access publishing and charges

The Journal employs the diamond open-access publishing model. There are no processing and publication charges for authors, and all published articles are freely accessible to readers immediately upon publication. The Journal follows the Budapest Open Access Initiative (<http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>), Berlin Declaration of Open Access (<https://openaccess.mpg.de/Berlin-Declaration>) and the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (<https://oaspa.org/principles-of-transparency-and-best-practice-in-scholarly-publishing/>).

13.0. Peer review policy

The Journal implements a double-blind peer review process. Each manuscript is reviewed by at least two experts in the field. The manuscript files are blinded to avoid unmasking the identities of both the author and the reviewer. The blinding also involves the main text to hide any information that may unmask the author names and affiliations.

The reviewers are advised to adhere to the following ethical guidelines: https://publicationethics.org/files/Ethical_Guidelines_For_Peer_Reviewers_2.pdf

The reviewer comments and recommendations regarding publication are thoroughly analyzed by the editors prior to forwarding to the authors. The final decision on publication/revision/rejection of a manuscript rests entirely on the Editor.

14.0. Archiving

The Journal online archive is preserved permanently by Vernadsky National Library of Ukraine (<http://www.nbuv.gov.ua/>).

Український науково-практичний журнал

**ПРАЦІ
НАУКОВОГО ТОВАРИСТВА ім. ШЕВЧЕНКА
Медичні науки**

2020, Том 59, №1

Засновники:

Наукове товариство ім. Шевченка,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького МОЗ України
Західний науковий центр Національної академії наук України
і міністерства освіти і науки України,
Свідоцтво про державну реєстрацію: КВН[№] 22605-12505 Р від 22.02.2017 р.

Фахове видання згідно наказу МОН України
від 16.07.2018 № 775 категорія «Б» в галузях медичні науки (222)

Зареєстроване в Науково-метричних базах
CrossRef, GOOGLE SCHOLAR, INTERNATIONAL COPERNICUS INDEX
як наукове видання, що забезпечує публікування наукових розвідок із природничих наук
Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського

Головний редактор видання — *Оксана ЗАЯЧКІВСЬКА*
Виконавчий редактор — *Олена ЗІМБА*
Літературні редактори — *Павло СОДОМОРА* (англ. мова)
Наталя ПЛИСА (укр. мова),
Юлія ХОМИЧ (англ. мова)
Технічна редакція — *Тарас ЗАХАРКІВ*

*Адреса: Наукове товариство ім. Шевченка,
ПРАЦІ НТШ. Медичні науки, Редакторський відділ, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010 Україна*

*www.mspsss.org.ua
ntshoffice@gmail.com
ntshamed@gmail.com*

Підписано до друку 20.06.2020 р.
Формат 60×90 ¹/₈. Папір крейд. Гарнітура «Вердана»
Умовн. друк. арк. 28. Наклад 300 прим.

Тираж здійснено у друкарні
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69